
Leitfaden zur Unsicherheitsanalyse in der Expositionsschätzung

Empfehlung der BfR-Kommissionen für Expositionsschätzung und -standardisierung (2008–2017) und Evidenzbasierte Methoden in der Risikobewertung (seit 2018) des Bundesinstituts für Risikobewertung

2. Auflage¹ vom 12. September 2022

DOI: <https://doi.org/10.17590/20220912-072404>

¹ 1. Auflage unter <https://www.bfr.bund.de/cm/350/leitfaden-zur-unsicherheitsanalyse-in-der-expositionsschaetzung.pdf>

BfR-Autorinnen und Autoren:

Gerhard Heinemeyer (ehem. Geschäftsführer der BfR-Kommission für Expositionsschätzung und -standardisierung)

Christine Müller-Graf (Geschäftsführerin der BfR-Kommission Evidenzbasierte Methoden in der Risikobewertung)

Weitere Autorinnen und Autoren:

Ausschuss für Statistik/Unsicherheitsanalyse

der BfR-Kommission für Expositionsschätzung und -standardisierung:

Olaf Mosbach-Schulz, Lothar Kreienbrock, Michael Schümann,

unter Mitwirkung von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des BfR:

Gerhard Heinemeyer, Matthias Filter, Matthias Greiner, Matthias Herzler, Oliver Lindtner, Stephanie Kurzenhäuser, Bettina Roeder

Ausschuss für Unsicherheitsanalyse am BfR

der BfR-Kommission für Evidenzbasierte Methoden in der Risikobewertung:

Natalie von Götz, Florian Fischer, Olaf Mosbach-Schulz, Yvonne Zens, Hubert Deluyker,

unter Mitwirkung von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des BfR:

Christian Jung, Thomas Schendel, Matthias Greiner, Matthias Herzler, Stephanie Beyvers

Inhalt

Mitglieder der Kommissionen für Expositionsschätzung und -standardisierung (Expo) und Evidenzbasierte Methoden in der Risikobewertung (EBM) des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR)	5
Zusammenfassung	7
Executive summary	9
Vorwort zur 1. Auflage	11
Vorwort zur 2. Auflage	12
1 Einleitung	13
1.1 Ziel des Leitfadens	13
1.2 Wozu dient eine Unsicherheitsanalyse?	13
1.3 Grundlagen der Unsicherheitsanalyse	14
1.4 Terminologie und Grundkonzepte	15
1.4.1 Expositionsschätzung im Rahmen von Risikobewertungen	15
1.4.2 Variation vs. Unsicherheit	15
1.4.3 Einführung in gestufte Verfahren der Expositionsschätzung und Unsicherheitsanalyse	17
1.4.4 Deterministik und Probabilistik	19
1.4.5 Quantitative und qualitative Verfahren in der Unsicherheitsanalyse	20
1.4.6 Expert Knowledge Elicitation	21
1.4.7 Sensitivitätsanalyse als Teil der Unsicherheitsanalyse	21
1.4.8 Noxen	22
1.5 Bezüge zu weiteren Leitfäden zur Unsicherheitsanalyse	22
2 Inhalt und Gliederung der Unsicherheitsanalyse	24
2.1 Ziel und Aufgabenstellung der Expositionsschätzung	26
2.2 Expositionsszenario	27
2.2.1 Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf das Expositionsszenario	28
2.3 Expositionsmodell	29
2.3.1 Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf die Modellauswahl	30
2.4 Parameter des Expositionsmodells	31
2.4.1 Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf Modellparameter	33
2.5 Verfahren der Expositionsrechnung	35
2.5.1 Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf die Verfahren der Expositionsrechnung	36
2.6 Bewertung der Unsicherheiten und Darstellung der Ergebnisse der Unsicherheitsanalyse	36
2.6.1 Rangordnung	37
2.6.2 Semiquantitative Skala	37
2.6.3 Quantitative Schätzung der Unsicherheit	37

2.6.4	Standardisierte Darstellungen der quantitativen Unsicherheitsanalyse	39
2.6.5	Quantifizierung der Gesamtunsicherheit	39
2.7	Kommunikation von Unsicherheiten	40
3	Empfehlungen zur Anwendung des Leitfadens	41
3.1	Verwendung in BfR-Risikobewertungen	41
3.2	Module für spezielle Anwendungen	41
4	Referenzen und Auswahl fachlicher Texte	42
4.1	Referenzen	42
5	Stichwortverzeichnis	43
6	Tabellenverzeichnis	44

Mitglieder der Kommissionen für Expositionsschätzung und -standardisierung (Expo) und Evidenzbasierte Methoden in der Risikobewertung (EBM) des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR)

Walter Aulmann, Düsseldorf (Expo)
Christiaan Delmaar, Bilthoven (NL) (Expo)
Thomas Eikmann, Gießen (Expo)
Helmut Hesecker, Paderborn (Expo, EBM)
Lothar Kreienbrock, Hannover (Expo)
Carolin Krems, Karlsruhe (Expo)
Olaf Mosbach-Schulz, Parma (I) (Expo, EBM)
Monika Neuhäuser-Berthold, Gießen (Expo, EBM)
Klaus Schneider, Freiburg (Expo)
Katrín Schröder, Hannover (Expo)
Michael Schümann, Hamburg (Vorsitzender Expo)
Bernd Strassemeyer, Berlin (Expo)
Hubert W. Vesper, Atlanta (USA) (Expo)
Matthias Wormuth, Zürich (CH) (Expo)
Gerd Antes, Freiburg (EBM)
Florian Fischer, Ravensburg (EBM)
Sven Knüppel, Potsdam-Rehbrücke (EBM)
Christian Kohl, Quedlinburg (EBM)
Kerstin Schmidt, Rostock-Warnemünde (EBM)
Lukas Schwingshackl, Freiburg (EBM)
Henning Thole, Berlin/Gera (EBM)
Natalie von Götz, Bern (CH) (EBM)
Yvonne Zens, Köln (EBM)
Gerhard Heinemeyer, BfR, Berlin (ehem. Geschäftsführer Expo)
Christine Müller-Graf, BfR, Berlin (Geschäftsführerin EBM)

Erarbeitet von den Ausschüssen für Statistik/Unsicherheitsanalyse und für Unsicherheitsanalyse am BfR der Kommissionen für Expositionsschätzung und -standardisierung und für Evidenzbasierte Methoden in der Risikobewertung des Bundesinstituts für Risikobewertung:

Michael Schümann (Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz, Hamburg)
Olaf Mosbach-Schulz (Berichtersteller, Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, Parma, I)
Lothar Kreienbrock (Tierärztliche Hochschule, Hannover)
Hubert Deluyker (Antwerpen, BE)
Florian Fischer (Hochschule Ravensburg-Weingarten, Ravensburg)

Natalie von Götz (Berichterstatterin, Bundesamt für Gesundheit, Bern, CH)

Yvonne Zens (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln)

Gerhard Heinemeyer (BfR, Berlin)

sowie weiteren Mitarbeiter/innen des Bundesinstituts für Risikobewertung:

Matthias Filter, Matthias Greiner, Matthias Herzler, Oliver Lindtner, Stephanie Kurzenhäuser,
Bettina Roeder, Christian Jung, Thomas Schendel, Stephanie Beyvers (Berlin)

Zusammenfassung

Dieser Leitfaden ist eine Empfehlung der BfR-Kommission für Expositionsschätzung und -standardisierung sowie der BfR-Kommission zu Evidenzbasierten Methoden in der Risikobewertung zum Vorgehen bei der Erfassung, Beschreibung und Bewertung von Unsicherheiten im Zusammenhang mit Stellungnahmen zu Bewertungen gesundheitlicher Risiken. Der vorliegende Leitfaden orientiert sich primär am Konzept der BfR-Leitfäden zur Risikobewertung und zur Expositionsschätzung und bezieht sich in der Darstellung des Themas vorwiegend auf die Anwendung bei der Expositionsschätzung. Gleichwohl wird empfohlen, die hierin beschriebenen Prinzipien auch in den anderen Risikobewertungskomponenten anzuwenden.

Im Grundsatz folgt der vorliegende Entwurf den bereits publizierten Leitfäden der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) (EFSA Scientific Committee, Benford et al. 2018), des Internationalen Programms zur Chemikaliensicherheit der Weltgesundheitsorganisation (WHO-IPCS) (IPCS and IOMC 2008) und die US Environment Protection Agency (EPA) (U.S. EPA 2008, U.S. EPA 2011). Die Entwicklung standardisierter Verfahren zur Unsicherheitsanalyse, insbesondere auch im Bereich der Gefahrenbeschreibung, wird derzeit international intensiv diskutiert und bearbeitet, sodass dieser Leitfaden zu gegebener Zeit aktualisiert werden sollte.

Unsicherheitsanalysen dienen in erster Linie dazu, die Transparenz zu allen Elementen einer Risikobewertung und Expositionsschätzung zu erhöhen. Insbesondere sollen Unsicherheitsanalysen Verbraucher/innen, Entscheidungsträger/innen und Interessensvertreter/innen befähigen, Risikobewertungen besser nachvollziehen zu können und eigene Entscheidungen begründet zu treffen. Dazu sind der Gegenstand der Bewertung, die Fragestellung und die Schutzzieldefinition mit in die Unsicherheitsanalyse einzubeziehen. Defizite des Wissens zu Szenarien, Modellen und Parametern müssen ebenfalls in angemessener Weise beschrieben werden. Dies gewährleistet, dass Risikobewertungen dazu beitragen, sachgerechte Entscheidungen auch unter Unsicherheit zu treffen.

Die Unsicherheitsanalyse einer Expositionsschätzung orientiert sich an der Abfolge von fünf Schritten der Expositionsschätzung:

1. Deutung der Fragestellung
2. Formulierung des Szenarios
3. Bildung des Modells und
4. Auswahl der (Modell-)Parameter
5. Berechnung der Expositionsschätzung

Wie auch für die Expositionsschätzung selbst, ist es für die Unsicherheitsanalyse angezeigt, ein gestuftes Verfahren anzuwenden. Dies dient in erster Linie dazu, den Aufwand für die Analyse auf das notwendige Maß zu beschränken. Häufig ist z. B. für qualitativ beschriebene Expositionsparameter (niedere Iterationsstufe der Expositionsschätzung) auch eine qualitative Beschreibung der Unsicherheiten adäquat (niedere Stufe der Unsicherheitsanalyse). Die Unsicherheitsanalyse ist zudem keine Fehleranalyse, sondern unterstützt die Expositionsschätzung auch bei der Bestimmung der notwendigen Iterationsstufe.

Für Unsicherheitsanalysen wird folgendes gestuftes Analyseverfahren empfohlen (von „einfach“ [1. Stufe] bis „komplex“ [3. Stufe]):

1. Stufe: Anwendung von Unsicherheitsfaktoren (sofern realisierbar)
2. Stufe: Unsicherheiten qualitativ analysieren (Schwerpunkt dieses Leitfadens)
3. Stufe: Unsicherheiten quantitativ analysieren

Dieses gestufte Verfahren sollte, soweit möglich, den vollständigen Prozess der Expositionsschätzung begleiten, der neben dem Szenario das mathematische Modell und die Parameter betrachtet, aber auch die Unsicherheiten der Fragestellung, der Berechnung und der Modelldokumentation umfasst.

Die qualitative Unsicherheitsanalyse zielt auf ein systematisches Vorgehen zur verbalen Beschreibung von Unsicherheiten. Der vorliegende Leitfaden bietet dazu Hilfestellung in Form von vordefinierten Fragelisten, wodurch eine Analyse der im Folgenden genannten unabhängigen Unsicherheitsdimensionen ermöglicht wird (IPCS and IOMC 2008):

i **Ausmaß der Unsicherheit**

umfasst die mögliche Abweichung der Expositionsschätzung von der tatsächlichen Exposition

ii **Vertrauen in die Wissensbasis**

umfasst die Vollständigkeit aller verfügbaren Informationen, die zur Expositionsschätzung benutzt werden können

iii **Subjektivität einer getroffenen Auswahl**

umfasst die Begründungen für die getroffenen Entscheidungen innerhalb der Wissenschaft, aber auch zwischen den Interessengruppen der Expositionsschätzung

Grundsätzlich sollten Unsicherheitsanalysen auch die Relevanz der beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Zielgröße bewerten. Dazu können Verfahren aus dem Bereich der Sensitivitätsanalyse eingesetzt werden. „Einfache“ Sensitivitätsanalysen bestehen z. B. darin, Teile eines Modells oder Parameter einzeln zu verändern und den Einfluss auf die Zielgröße zu untersuchen. Sensitivitätsanalysen werden auch im Rahmen der Modellbildung genutzt, um wichtige Einflussfaktoren zu identifizieren, für die die Modellierung detailliert erfolgen sollte. Die Identifikation und Benennung der am stärksten zur Prävention oder Minderung von Exposition geeigneten Modellvariablen ist ebenfalls ein wesentliches Produkt einer Sensitivitätsanalyse.

Die im Leitfaden entwickelten Fragenlisten zur qualitativen Unsicherheitsanalyse können in Teilen auch für „einfache“ Sensitivitätsanalysen genutzt werden. Die aus derartigen Sensitivitätsanalysen gewonnenen Erkenntnisse unterstützen damit auch die Abgrenzung von sicheren und unsicheren Aussagen für die Risikokommunikation. Dabei stellt die Kommunikation von Unsicherheit einen integralen Bestandteil der Unsicherheitsanalyse dar. Zudem ermöglicht die Unsicherheitsanalyse, die „Sicherheiten“ aufzuführen und zu begründen.

Executive summary

This guidance document delineates the procedure recommended by the BfR Committee for Exposure Assessment and Exposure Standardisation and the BfR Committee on Evidence-Based Methods in Risk Assessment for recording, describing and evaluating uncertainties in connection with public health related scientific statements. It primarily refers to the application of uncertainty analysis in the field of exposure assessment. Since exposure assessment is an essential part of risk assessment, it is recommended that the outlined principles should also be applied to the risk assessment process as a whole.

In principle, this guidance follows the previously published guidance documents of the European Food Safety Authority (EFSA) (IPCS and IOMC 2008, EFSA Scientific Committee, Benford et al. 2018) (development of standardised procedures for uncertainty analysis, especially in the area of hazard characterisation, is currently subject to intensive discussion and considerable collaborative efforts at the international level, so that an update of this guidance may be necessary in the future).

The primary purpose of uncertainty analysis is to increase transparency regarding all elements of risk assessment and exposure estimation. In particular, uncertainty analysis should enable consumers, decision-makers and stakeholders to better understand risk assessments and to make their own decisions on a well-founded basis. Therefore, the uncertainty analysis should include the subject and question of the assessment, as well as the definition of the required protection goal. Deficits in knowledge about scenarios, models and parameters must also be described in an appropriate manner. This ensures that risk assessments contribute to informed decision-making under conditions of uncertainty.

The uncertainty analysis follows the sequence of the five steps of exposure assessment:

6. Interpretation of the assessment question
7. Definition of the scenario
8. Model development
9. Selection of the (model) parameters
10. Exposure estimation

As for the exposure assessment itself, in order to be efficient, it is appropriate to apply a tiered approach for the uncertainty analysis. For example, for qualitatively described exposure parameters (lower tier of exposure estimation), a qualitative description of the uncertainties is adequate (lower tier of uncertainty analysis). Furthermore, the uncertainty analysis informs the exposure estimation in determining the necessary tier (i.e. if relevant uncertainties are too large in a lower tier, a higher tier of exposure estimation may be necessary).

For the uncertainty analysis, the following tiered approach is recommended (from "simple" [1st tier] to "complex" [3rd tier]):

4. Tier: Application of uncertainty factors (if feasible)
5. Tier: Qualitative analysis of uncertainties (focus of this guide)
6. Tier: Quantitative analysis of uncertainties

This tiered approach should accompany, as far as possible, the full process of exposure assessment, which considers the mathematical model and parameters in addition to the scenario, but also includes the uncertainty of the question, the calculation and the model documentation.

Qualitative uncertainty analysis aims at a systematic procedure for the verbal description of uncertainties. The present guideline offers assistance in the form of predefined check-lists, which enable an analysis of the following independent uncertainty dimensions mentioned in (IPCS and IOMC 2008)

- iv **Degree of uncertainty:** Describes the possible deviation of the exposure estimate from the actual exposure
- v **Confidence in the knowledge base:** Covers the completeness of all available information that is relevant to estimate exposure
- vi **Subjectivity of the choices made:** Outlines the reasons for decisions with regard to the exposure assessment (based on knowledge and opinions in the scientific community or in the group of stakeholders)

Uncertainty analyses should also assess the relevance of the uncertainties described in relation to the exposure estimate (i.e. the outcome variable). Methods of sensitivity analysis can be applied for this purpose. "Simple" sensitivity analyses consist, for example, of changing parts of a model or parameters individually and examining the influence on the target variable. Sensitivity analyses are also used in the context of model development to identify important influencing factors for which the modelling should be detailed. Identifying and naming the most appropriate model variables to prevent or mitigate exposure is also an essential product of a sensitivity analysis.

The items of the check-lists included in this guidance document can be used for simple qualitative sensitivity analysis. The insights gained by the answers can help to discriminate between certain and uncertain statements and results, which is helpful for risk communication. This permits a substantiation of the "certainties", i.e. the certain ranges of the expected exposure in contrast to the possible ranges.

Vorwort zur 1. Auflage

Fachgerechte Expositions- und Risikoabschätzungen bilden die wissenschaftliche Grundlage jeder qualifizierten gesundheitlichen Bewertung. Jede Unsicherheit in der wissenschaftlichen Datenlage, in den anwendbaren Modellen und Expositionsparametern stört. Erwartet wird eine möglichst genaue und umfassende Ermittlung der Verbraucherexposition, die als Grundlage für die Bewertung von gesundheitlichen Risiken dient. Dies gilt für alle Bereiche der Risikobewertung wie der Chemikalienbewertung (REACH), Pestizidzulassung, Bewertung von Bioziden, Produkt- und Lebensmittelsicherheit sowie der Beurteilung mikrobieller Risiken. Die Wissenschaftler/innen des BfR sehen sich aber bei vielen Fragestellungen einer Situation gegenübergestellt, in der sie entweder nicht auf alle relevanten Daten zugreifen können, die relevanten Einflussgrößen nicht analysiert wurden oder entsprechende Informationen bislang in der verfügbaren Literatur überhaupt nicht oder nur unzureichend dokumentiert sind. Gleichwohl wird erwartet, qualitativ hochwertige Stellungnahmen (in kurzer Bearbeitungszeit) vorzulegen. Es ist daher auch eine Frage der Aufrichtigkeit und Transparenz, bestehende Unsicherheiten nach Stand der Wissenschaft und in der möglichen Bearbeitungstiefe zu dokumentieren. Es wäre ignorant, dem Management und den Verbraucher/innen nicht mitzuteilen, welche Bewertungen, Folgerungen und Empfehlungen auf gesichertem Wissen und welche auf unsicherem Boden basieren. Ebenfalls kann eine Unsicherheitsanalyse Hinweise geben, welche Datenlücken existieren und geschlossen werden müssen. Die qualitative und quantitative Dokumentation von Unsicherheiten entspricht guter Praxis und regulatorischen Anforderungen.

Verbleibende qualitative und quantitative Unbestimmtheiten in Stellungnahmen können gegenüber dem, was mit hoher Sicherheit oder Bestimmtheit formuliert werden kann, abgegrenzt werden. Dies wird die Nützlichkeit der Ergebnisse verstärken. Durch die konsequente Anwendung einer Unsicherheitsanalyse wird dabei nicht nur die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Stellungnahmen gewährleistet, sondern auch ihr Wert für die Risikokommunikation erhöht.

Die BfR-Kommission für Expositionsschätzung und -standardisierung unterstützt das BfR in Fragen der Entwicklung von Standards zur Expositionsschätzung ebenso wie bei der Charakterisierung von (Standard-)Expositionsszenarien, bei der Entwicklung adäquater Expositionsmodelle und bei der Auswahl der Modellparameter (Expositionsverteilungen bzw. Expositionsfaktoren). Aus dem Kreis der Kommissionsmitglieder und der Mitarbeiter/innen des BfR hat sich eine Arbeitsgruppe gebildet, die sich dem Thema der Unsicherheitsanalyse verstärkt angenommen hat. Hierbei wurden u. a. Erfahrungen eingebracht, die bei der Formulierung und Evaluation entsprechender Leitlinien zum Umgang mit Unsicherheit in Expositionsschätzungen (IPCS and IOMC 2008, EFSA Scientific Committee, Benford et al. 2018) gewonnen wurden, praktische Probleme der Anwendung diskutiert und viele effizienzunterstützende Hinweise gegeben.

Die Autorengruppe hat versucht, einen möglichst praxistauglichen Leitfaden zu entwickeln, der es erlaubt, den gesamten Prozess der Entwicklung einer fachlichen Stellungnahme von der Definition/Analyse der Fragestellung (Auftrag) bis zur Dokumentation der Ergebnisse zu begleiten. Hierbei soll die begleitende Dokumentation der enthaltenen Unsicherheiten möglichst keine unnötige Extraarbeit verursachen. Sie soll im Gegenteil als Werkzeug dazu dienen, unnötige Arbeiten und Schleifen zu vermeiden. Die Kommission wünscht sich, dass der Leitfaden von Ihnen erprobt, kritisch in der praktischen Arbeit bewertet, mit Kolleg/innen und uns diskutiert und schrittweise verbessert wird.

Michael Schümann
(Vorsitzender der BfR-Kommission für Expositionsschätzung und -standardisierung)

Vorwort zur 2. Auflage

Mit dem Leitfaden zur Unsicherheitsanalyse in der Expositionsschätzung wurde für das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) eine Grundlage geschaffen, diesen wichtigen Aspekt fundiert in die Risikobewertung zu integrieren. Gemäß dem Konzept der ersten Auflage wurde der Leitfaden für verschiedene Stellungnahmen und Berichte des BfR erprobt. Weiterhin wurde der Leitfaden anhand von Fallstudien mit dem entsprechenden neuen Leitfaden der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) verglichen. Diese Arbeiten haben gezeigt, dass der Leitfaden praxistauglich und hilfreich ist. Gleichzeitig wurden Verbesserungsmöglichkeiten ausgemacht.

Die zweite Auflage des Leitfadens greift die Ergebnisse der Erprobungsphase auf. Die größte Neuerung betrifft die Fragelisten, welche dem/der Leser/in die verschiedenen Dimensionen der Unsicherheitsanalyse (Ausmaß der Unsicherheit, Subjektivität der getroffenen Entscheidungen und Vertrauen in die Wissensbasis) nahebringen sollen. Diese Fragelisten wurden in der neuen Auflage durch eine Beschreibung der Dimensionen im Textteil ersetzt, um den Prozess zu verschlanken und die inhaltliche Trennung von den eigentlichen Fragelisten zur Identifizierung von Unsicherheiten zu schärfen.

In diesem Zuge wurde auch die Bewertung der Unsicherheitsanalyse zusammen mit ihrer Dokumentation angepasst. Um die Anwendbarkeit zu erleichtern, wird nun zunächst das Ausmaß der Unsicherheit für jede Unsicherheit explizit bewertet. Die Subjektivität der getroffenen Entscheidungen und das Vertrauen in die Wissensbasis können demgegenüber nun übergreifender beschrieben werden. Zudem wurde eine neue Bewertungsoption für das Ausmaß der Unsicherheit eingeführt.

Außerdem wurde der quantitativen Bewertung von Unsicherheiten mehr Raum gegeben: Die Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile einer quantitativen bzw. qualitativen Unsicherheitsbewertung wurde ergänzt und die Empfehlung hinzugefügt, dass im Rahmen der verfügbaren Ressourcen zumindest die Gesamtunsicherheit quantifiziert werden soll.

Durchgeführt wurden die Änderungen von der BfR-Kommission Evidenzbasierte Methoden in der Risikobewertung, die hierfür in Nachfolge der BfR-Kommission Expositionsschätzung und -standardisierung einen Ausschuss „Unsicherheitsanalyse“ etabliert hat. Ziel dieser Überarbeitungen war es, die ursprüngliche Praxistauglichkeit zu erhalten und weiter zu verbessern. Die Autorengruppe hofft, dass die Überarbeitungen es den Mitarbeiter/innen erlauben, den Leitfaden noch effektiver einzusetzen.

Natalie von Götz und Maged Younes
(Vorsitzende der BfR-Kommission Evidenzbasierte Methoden in der Risikobewertung)

1 Einleitung

Dieser Leitfaden ist vorgesehen zur Unterstützung der Expositionsschätzung im Rahmen der Risikobewertung. Die BfR-Kommissionen, die diesen Leitfaden erarbeitet haben, beraten das Bundesinstitut für Risikobewertung. Der Leitfaden kann daher als Ergänzung anderer Leitfäden verstanden werden, die das BfR bereits erarbeitet hat und als Grundlage seiner Bewertungen verwendet. Er kann aber auch als Einführung in die Unsicherheitsanalyse verstanden werden und steht für andere Risikobewertungen zur Verfügung.

1.1 Ziel des Leitfadens

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat einen *Leitfaden für die Bewertung gesundheitlicher Risiken*² erstellt, um die Verständlichkeit und Kohärenz von wissenschaftlichen Stellungnahmen zu verbessern, zu einer harmonisierten Terminologie in der Risikobewertung beizutragen und damit eine bestmögliche wissenschaftliche Beratung in den verschiedenen Aufgabengebieten des BfR sicherzustellen. Mit dem hier vorliegenden *Leitfaden zur Unsicherheitsanalyse* sollen Unsicherheitsanalysen angeleitet werden, die Risikobewertungen weiter inhaltlich ergänzen und präzisieren sollen. Hierbei wird auf ein einheitliches Vorgehen bei der Erfassung, Beschreibung und Bewertung von Unsicherheiten im Zusammenhang mit Stellungnahmen zu Bewertungen gesundheitlicher Risiken abgezielt.

Die vorliegende Version dieses Leitfadens fokussiert zunächst auf den Bereich der Expositionsschätzung. Eine Unsicherheitsanalyse ist jedoch prinzipiell auch für die Gefahren- und Risikocharakterisierung relevant. In einem späteren, zweiten Schritt sollte daher überprüft werden, inwieweit die hier für den Bereich Expositionsschätzung dargelegten Prinzipien auch für die anderen Teile des Risikobewertungsprozesses Gültigkeit besitzen. Auf Ebene des WHO-IPCS wurde kürzlich komplementär zu den früheren Arbeiten im Bereich der Expositionsschätzung ein ähnlicher Leitfaden für die Unsicherheitsanalyse in der Gefahrenschätzung entwickelt (World Health Organization and International Programme on Chemical 2018), der in dieser Hinsicht hilfreich sein kann.

Mithilfe des vorliegenden Leitfadens sollen die Möglichkeiten und Grenzen einer harmonisierten Methodik der Unsicherheitsanalyse aufgezeigt werden. Weitere übergeordnete Ziele des Leitfadens sind die Anleitung für eine transparente und adressatengerechte Kommunikation von Unsicherheiten.

Ohne eine angemessene Beschreibung und Analyse von Unsicherheiten ist eine Stellungnahme zur Bewertung gesundheitlicher Risiken unvollständig. Die Analyse und Kommunikation von Unsicherheiten soll helfen, Verbraucher/innen, Interessens- und Entscheidungsträger/innen in die Lage zu versetzen, die Stellungnahme nachzuvollziehen und eigene Entscheidungen begründet zu treffen.

1.2 Wozu dient eine Unsicherheitsanalyse?

Die Unsicherheitsanalyse dient dazu, Transparenz in allen Aspekten der Risikobewertung zu schaffen. Sie bezieht auch die Betrachtung des Gegenstandes der Bewertung, die Fragestellung der Expositionsschätzung und die Schutzzieldefinition mit ein. Daher ist sie ein integraler Bestandteil der Expositions- und Gefahrenbeschreibung.

In vielen Fällen ist das Wissen zu Szenarien, Modellen und Parametern ungenau, unvollständig, fehlerbehaftet oder die verwendeten Daten sind nicht repräsentativ bzw. in einer anderen

² <https://www.bfr.bund.de/cm/350/leitfaden-fuer-gesundheitliche-bewertungen-bf.pdf>

Art und Weise von unzureichender Qualität. Gleichwohl muss das vorhandene Wissen bestmöglich genutzt werden, um sachgerechte Entscheidungen auch unter Unsicherheit vorzubereiten. Damit die erstellten Expositionsschätzungen trotzdem adäquat interpretiert werden können, müssen die mit ihnen verbundenen Unsicherheiten angemessen beschrieben werden. Die Unsicherheitsanalyse beschreibt dabei die Grenzen des verfügbaren Wissensstandes und die sich hieraus ergebenden Ungenauigkeiten der Expositionsschätzung.

Auch die Verbalisierung von Unsicherheiten ist integraler Bestandteil der Kommunikation der Risikobewertung. Die Kommunikation thematisiert, welche Adressaten von den Unsicherheiten betroffen sein könnten, wie schwerwiegend sich Unsicherheiten auswirken können und welche Handlungsoptionen bestehen.

1.3 Grundlagen der Unsicherheitsanalyse

Die Schritte der Unsicherheitsanalyse folgen der Abfolge der Expositionsschätzung: Fragestellung, Formulierung des Szenarios, Bildung des Modells, Auswahl der (Modell-)Parameter und Berechnung der Expositionsschätzung. Jeder Schritt bedarf einer eigenen Betrachtung.

Darüber hinaus folgen sowohl Expositionsschätzung als auch Unsicherheitsanalyse gestuften Konzepten, die jedoch deutlich voneinander getrennt werden müssen (zum Stufenkonzept siehe Kapitel 1.4.3).

Die folgenden Leitsätze in Anlehnung an WHO-IPCS (IPCS and IOMC 2008) bilden den äußeren Rahmen, der für jede Unsicherheitsanalyse anzustreben ist. Der damit verbundene „Mehraufwand“ ist von der Aufgabenstellung und der jeweiligen Datenlage abhängig. Der aus einer solchen Analyse zu ziehende Gewinn wird diesen Aufwand mehr als ausgleichen.

1. Die Unsicherheitsanalyse ist ein integraler Bestandteil der Expositions- und Risikoschätzung.
2. Die Unsicherheitsanalyse soll einem gestuften Verfahren folgen und in der notwendigen Detailtiefe den Anforderungen (z. B. Schutzziele und -gruppen) der Expositionsschätzung angepasst sein.
3. Die Quellen der Unsicherheit und Variation sollen in der gesundheitlichen Bewertung und Expositionsschätzung systematisch identifiziert und bewertet werden.
4. Abhängigkeiten zwischen Modellparametern sind zu diskutieren und in der Analyse angemessen zu berücksichtigen.
5. Daten und Expertenmeinungen sollen genutzt werden, um Unsicherheiten zu charakterisieren.
6. Eine Unsicherheitsanalyse beinhaltet die Beschreibung der möglichen Auswirkungen von Einflussgrößen (Szenario, Modell, Parameter) auf die Expositionsschätzung bzw. das Risiko. Sie dient darüber hinaus dazu, ggf. als weniger relevant bewertete Einflussgrößen von einer weiteren Betrachtung ihrer Unsicherheit auszuschließen (z. B. Sensitivitätsanalyse). Sie ist aber umgekehrt auch geeignet, die Einflussgrößen zu identifizieren, die am besten zur Prävention oder Minderung der Risiken geeignet sind.
7. Unsicherheitsanalysen sollen umfassend, systematisch und transparent dokumentiert werden und dabei qualitative oder quantitative Aspekte der Methoden, Szenarien, Modelle, Parameter, Daten, Ergebnisse, Sensitivitätsanalysen und Interpretationen berücksichtigen.
8. Eine Unsicherheitsanalyse sollte überprüfbar sein, um eine interne oder externe Qualitätssicherung zu ermöglichen.

9. Sofern dem Rahmen der Bewertung angemessen, sollte die Expositionsschätzung beim Vorliegen neuer Daten erneut evaluiert werden. Eine Unsicherheitsanalyse liefert in dieser Situation Hinweise, ob die Expositions- und Risikoschätzung Aktualisierungsbedarf hat.
10. Die Kommunikation der Ergebnisse der Unsicherheitsanalyse muss den Erfordernissen der verschiedenen Interessengruppen angepasst werden. Sie soll verständlich, transparent und nachvollziehbar sein.

1.4 Terminologie und Grundkonzepte

1.4.1 Expositionsschätzung im Rahmen von Risikobewertungen

Die Exposition beschreibt den Kontakt von Individuen (z. B. Menschen, Tiere) mit Noxen (Agenzien). Dies können in diesem Leitfaden sowohl chemische Stoffe, deren Abbau- oder Reaktionsprodukte, Mischungen, biologische Agenzien als auch Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen sein. Die Expositionsschätzung ist einer der vier integralen Bestandteile der Risikobewertung. Eine Expositionsschätzung zielt darauf ab, die Höhe der Exposition in der Regel mithilfe mathematischer Methoden zu bestimmen. Dazu müssen zahlreiche Informationen verknüpft werden, z. B. physikalische oder chemische Eigenschaften, Daten zur Entstehung und zur Verbreitung der Noxe, Angaben zum Verhalten der exponierten Individuen (z. B. Kontaktzeit oder Verzehrverhalten etc.) sowie persönliche Konstellationen (z. B. Größe, Gewicht, Alter etc.). Die Ergebnisse der Expositionsschätzung werden im Prozess der Risikocharakterisierung der Gefahrenschätzung gegenübergestellt, sodass sich das Risiko als Beschreibung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines gesundheitlichen Effektes in Kombination mit der Schwere des Effektes ergibt.

Bei der Erstellung einer Expositionsschätzung soll dem BfR-Leitfaden zur Expositionsschätzung gefolgt werden. Der Leitfaden macht u. a. Vorgaben zur Szenarien- und Modellbildung, zur Auswahl von Parametern sowie zur methodischen Herangehensweise.

1.4.2 Variation vs. Unsicherheit

Die probabilistische Expositionsschätzung ermöglicht die Definition von Modellparametern in Form einer Wahrscheinlichkeitsverteilung anstelle eines einzelnen Wertes, z. B. durch die Anwendung einer Methode, die als Monte-Carlo-Simulation bezeichnet wird. Hier ist zu unterscheiden zwischen der Verwendung einer Verteilung zur Beschreibung von Variation oder von Unsicherheit. Variation wird dargestellt, wenn eine Verteilung statt eines einzelnen Wertes gewählt wird, um die wahre Größe darzustellen (z. B. eine Normalverteilung des individuellen Körpergewichts). Unsicherheit wird dargestellt, wenn eine Verteilung statt eines einzelnen Wertes das verfügbare Wissen über den wahren Parameter angemessen beschreibt (z. B. eine Normalverteilung, die durch den Punktschätzer und den Standardfehler einer geschätzten mittleren Nahrungsaufnahme definiert ist). Diese Unterscheidung gilt sinngemäß auch für die sogenannte deterministische Modellierung, die Einzelwerte als Ergebnis berechnet (siehe unten). In diesem Fall können Variation und Unsicherheit durch unterschiedliche Einzelwerte für den Ergebnisschätzer ausgedrückt werden, beispielsweise für verschiedene Altersgruppen (Variation) oder Modellalternativen (Unsicherheit).

Zur Abgrenzung von Unsicherheit und Variation schlagen (Morgan and Henrion 1992) den sogenannten „Clarity“-Test vor. Basis ihrer Überlegungen ist die „messbare Größe“, die unter hypothetischen, idealen Bedingungen als konstant (für eine bestimmte Person in einer konkreten Situation) angenommen wird. Abweichungen bei der Bestimmung dieser Größe, die sich aufgrund ungenauer Methodik ergeben, bilden die Unsicherheit der Messung. Abweichun-

gen, die sich aus Unterschieden der „messbaren Größe“ zu verschiedenen Zeiten, an verschiedenen Orten oder bei verschiedenen Personen etc. ergeben, bilden die Variation des Parameters in der zu betrachtenden Population.

Die folgenden Definitionen werden zur Beschreibung der Variation und Unsicherheit einer Risiko- oder Expositionsmodellierung empfohlen:

Variation (oder Variabilität, engl. *variability*) beschreibt den Teil der Unbestimmtheit bei der Angabe einer Größe, der dadurch entsteht, dass eine Größe unter verschiedenen Rahmenbedingungen betrachtet wird. Dies sind in der Regel reale Unterschiede zwischen Individuen, in Zeit und Raum. Die Variation beschreibt eine Eigenschaft der Grundgesamtheit (Population). Sie muss beschrieben werden und lässt sich nicht durch Erkenntnisgewinn reduzieren. Eine Reduktion der Variation tritt nur bei der Einschränkung der Grundgesamtheit ein, z. B. bei der Betrachtung einer Teilpopulation oder bei einer grundsätzlichen Veränderung der Rahmenbedingungen einer Grundgesamtheit, z. B. durch Veränderungen des Marktangebots.

Unsicherheit (oder Ungewissheit, engl. *uncertainty*) beschreibt den Fakt, dass das notwendige Wissen zur Angabe nicht immer vorhanden ist. Dies kann beispielsweise durch unvollständige Kenntnis oder durch Messfehler entstehen. Sie kann zu fehlerhaften oder verzerrten Schätzungen führen. Fehlendes Wissen über Faktoren, die die Exposition oder das gesundheitliche Risiko beeinflussen, kann ebenfalls zur Unsicherheit führen. Unsicherheit im Bereich der Expositionsschätzung umfasst die Szenario-Unsicherheit, die Modell-Unsicherheit und die Parameter-Unsicherheit. Das Ausmaß der Unsicherheit lässt sich zumindest prinzipiell durch Erkenntnisgewinn reduzieren.

Eine genaue Betrachtung der Variation oder Schichtung der Population nach Teilgruppen (z. B. Altersgruppen, spezielle Verzehr- und Verhaltensgewohnheiten, regionale Bevölkerungsgruppen) gewährleistet, dass die Bevölkerung in ihrer Verschiedenheit abgebildet werden kann.

Die getrennte Beschreibung von Variation und Unsicherheit unterstützt zudem die Ableitung valider Risikomanagementmaßnahmen (z. B. differenzierte Verzehrsempfehlungen für verschiedene Bevölkerungsgruppen) wie auch die Feststellung weiteren Forschungsbedarfs (z. B. zur Verminderung der Unsicherheit bei selten verzehrten Lebensmitteln).

1.4.3 Einführung in gestufte Verfahren der Expositionsschätzung und Unsicherheitsanalyse

Gestuft durchgeführte Verfahren sind allgemeine Praxis in der Expositionsschätzung. Der Aufwand der Expositionsschätzung kann damit auf das Maß beschränkt werden, das zur Beurteilung der Erreichung der Schutzziele notwendig ist.

Als Startpunkt für eine iterative Expositionsschätzung können ungünstige Bedingungen für die Einflussfaktoren (z. B. obere Perzentile der Verteilungen) gewählt werden, um die Exposition und das gesundheitliche Risiko nicht zu unterschätzen. Eine Expositionsschätzung beginnt daher mit einem groben, generischen Szenario und wird schrittweise durch zusätzliche Schichtungen verfeinert, um die Realität mit allen Unterschieden (z. B. bezüglich der Nahrungszusammensetzung, der Menge und Herkunft konsumierter Lebensmittel, der Anwendungsformen von Haushaltsprodukten etc.) genauer abbilden zu können. Eine begleitende Unsicherheitsanalyse ist dabei erforderlich, um zu begründen, wann eine Modellierung ausreichend ist und der Prozess der Verfeinerung des Expositionsmodells abgeschlossen werden kann. Die schrittweise Verfeinerung kann das Szenario, das Modell und/oder die Parameter betreffen.

1. Stufe: Initiale Expositionsschätzung

Expositionsschätzung auf Basis eines generischen Expositionsszenarios mit Konventionen (siehe nachfolgende Definition von Konventionen) als Parameter (Initiale Expositionsschätzung)

2. Stufe: Deterministische Expositionsschätzung (siehe Kapitel 1.4.4)

Expositionsschätzung auf Basis eines spezifischen und verfeinerten Expositionsszenarios und entsprechenden Modells mit gegebenenfalls mehreren Schichtungen, z. B.

nach Geschlechtern, Alters- und Konsumentengruppen, und deterministischer Schätzung der Zielgröße unter Benutzung definierter Werte der deskriptiven Statistik (Punktschätzer, z. B. Mittelwert, 95. Perzentil)

3. **Stufe: Verteilungsbasierte Expositionsschätzung** (siehe Kapitel 1.4.4)
Expositionsschätzung auf Basis eines spezifischen und verfeinerten Expositionsszenarios und entsprechenden Modells mit feinen Schichtungen und verteilungsbasierter Schätzung der Zielgröße unter Benutzung probabilistischer Verfahren, einschließlich der Beschreibung der Verteilung der Zielgröße

Zwischenstufen und Mischformen der einzelnen Iterationsstufen sind möglich.

Die folgenden Definitionen werden zur Unterscheidung der verschiedenen Verwendungen von sogenannten Default-Werten empfohlen:

Default-Annahmen sind quantitative Werte, die als Ersatz für fehlende Parameter in ein Modell eingefügt werden, wenn keine empirische Basis für eine direkte Schätzung gegeben ist. Hierunter können Surrogatwerte (theoretische Ableitungen aus Hilfsgrößen, z. B. die aus Körpergewicht und -höhe berechnete Körperoberfläche), Extrapolationen (z. B. die Übertragung von Ergebnissen anderer Populationen) oder auch Expert/innenurteile fallen. Die Unsicherheitsbetrachtung umfasst neben der Parameter-Unsicherheit auch die Modell-Unsicherheit bei der Übertragung, Extrapolation oder Expert/innenbefragung.

Referenzwerte, besser Referenzbereiche (Standard-Default), sind quantitative Charakteristiken (z. B. Mittelwert, Median bzw. 95. Perzentil) eines variierenden Parameters in einer wohldefinierten Population bzw. eines wohldefinierten Szenarios, die zur Vereinfachung der Berechnung im Modell benutzt werden. In die Modellgleichungen eingesetzt, ergeben sich feste Werte, die als Punktschätzung die zentrale Tendenz (Mittelwert, Median) bzw. einen wesentlichen Teil der Varianz (95. Perzentil) des jeweiligen Expositionsfaktors abdecken sollen³.

Referenzwerte können auch als Vergleichsmaßstab zur Beurteilung des Ergebnisses einer Modellierung benutzt werden, z. B. Referenzwerte aus anderen Expositionsuntersuchungen oder auch aus dem Human-Biomonitoring. Sammlungen mit Referenzwerten für verschiedene Populationen finden sich z. B. in Expositionsfaktoren-Handbüchern (wie z. B. U.S. EPA (U.S. EPA 2008, U.S. EPA 2011)). Quantitative Unsicherheitsbetrachtungen beziehen sich bei der Nutzung von Referenzwerten beispielweise auf die statistische Parameter-Unsicherheit, die sich aus der Begrenzung des zugrundeliegenden Stichprobenumfangs ergibt. Qualitative Betrachtungen diskutieren unter anderem die Übertragbarkeit der Parameter einer Referenzpopulation auf die Zielpopulation der Analyse.

Expositionsschätzungen einer niedrigen Iterationsstufe berücksichtigen die vorhandenen Unsicherheiten auf eine Weise, die eine Unterschätzung der Exposition vermeidet. Daraus folgt typischerweise eine Überschätzung der Exposition. Dies kann beispielsweise durch die rechnerische Kombination ungünstiger Annahmen sichergestellt werden. Gibt eine solche, bewusst überschätzende Expositionsrechnung übertragen auf das Risiko der Zielpopulation keinen Anlass zu Bedenken, kann dies auch für die tatsächliche Exposition in der Bevölkerung angenommen werden. Liegen ansonsten keine gravierenden Einschränkungen aus anderen Unsicherheitsquellen vor, so sollte die Einhaltung der gesetzten Schutzziele dann sichergestellt sein, wenn das Ergebnis der Kombination ungünstiger Annahmen einen hinreichenden Abstand zu den Schutzzielen/toxikologischen Referenzwerten (wie z. B. TDI, ADI) aufweist. Die Unsicherheitsanalyse soll dabei hinterfragen, ob die Annahmen einer konservativen Schätzung auch tatsächlich erfüllt sind.

³ Hierbei sollte geprüft werden, ob durch die Kombination verschiedener Einflussgrößen eine hinreichende Risikoabdeckung erreicht wird.

Die höheren Iterationsstufen der Expositionsschätzung verfolgen das Ziel, die tatsächliche Exposition für hochbelastete Untergruppen und die Variation innerhalb der Gesamtpopulation wiederzugeben.

Die Unsicherheitsanalyse ist keine Fehleranalyse, sondern unterstützt die Expositionsschätzung bei der Bestimmung der notwendigen Iterationsstufe des Expositionsmodells. Unabhängig davon empfiehlt sich auch für die Unsicherheitsanalyse ein gestuftes Verfahren, um den Aufwand der Betrachtungen auf das notwendige Maß zu beschränken.

1. **Stufe: Anwendung von Unsicherheitsfaktoren**

Unsicherheitsanalyse, bei der z. B. der geforderte Abstand (Quotient) zwischen Expositionsschätzung und der Gefahrencharakterisierung mittels fester Unsicherheitsfaktoren⁴ erhöht wird. Unsicherheitsfaktoren spiegeln in der Regel notwendige Extrapolationen in der Risikobeurteilung wider. Diese Stufe der Unsicherheitsanalyse kann in einigen Anwendungsbereichen, in denen z. B. kein Referenzwert vorliegt, übersprungen werden.

2. **Stufe: Unsicherheiten qualitativ analysieren** (siehe Kapitel 1.4.5)

Bei der qualitativen Unsicherheitsanalyse werden die Quellen der Unsicherheit systematisch identifiziert und dokumentiert.

3. **Stufe: Unsicherheiten quantitativ analysieren** (siehe Kapitel 1.4.5)

Bei der quantitativen Unsicherheitsanalyse wird die verbliebene Unsicherheit quantifiziert und als zusätzliche Dimension in die Expositionsschätzung eingefügt. Dies sind z. B. Sensitivitätsanalysen, Konfidenzintervalle für Punktschätzer oder zweidimensionale Simulationen bei der verteilungsbasierten Modellierung.

Die systematische Analyse der Quellen der Unsicherheit ist auf allen Stufen der Expositionsschätzung möglich und angebracht. Hier wird in der Regel eine niedrigere Stufe der Expositionsschätzung auch eine niedrigere Stufe der Unsicherheitsanalyse nach sich ziehen. Prinzipiell sind aber alle Kombinationen möglich.

Die Unsicherheitsanalyse muss also den vollständigen Prozess der Expositionsschätzung begleiten, der neben dem Szenario das mathematische Modell und die Parameter betrachtet, aber auch die Unsicherheit der Fragestellung, der Berechnung und der Modelldokumentation umfasst.

Wie in der Expositionsschätzung bieten auch gestufte Unsicherheitsanalysen zahlreiche Vorteile: Zum einen bieten die qualitativen Ansätze, die in diesem Leitfaden überwiegend mithilfe von Fragelisten umgesetzt wurden, einen Startpunkt, der für jede Expositionsschätzung durchgeführt werden kann. Zum anderen werden vorliegende Informationen systematisch geordnet, anhand fester Kriterien evaluiert und im Umkehrschluss bestehende Informationslücken identifiziert und in ihrer Bedeutung bewertet.

Das iterative Vorgehen der Expositionsschätzung wird dadurch unterstützt, indem Prioritäten der Modellverbesserung anhand der Bedeutung der Informationslücken dargestellt und dokumentiert werden. Der gewählte Detaillierungsgrad der BfR-Stellungnahme kann hierdurch begründet werden. Die quantitativen Methoden beschreiben die in der Schätzung und Ergebnisbeurteilung verbliebene Unsicherheit in standardisierter und transparenter Form.

1.4.4 Deterministik und Probabilistik

Als deterministische Schätzungen werden Berechnungen des gesundheitlichen Risikos bzw. der Exposition bezeichnet, die feste numerische Werte für alle berücksichtigten Einflussvari-

⁴ In manchen Anwendungsbereichen wird alternativ der Begriff „Sicherheitsfaktoren“ verwendet.

ablen benutzen. Diese können eine durchschnittliche oder ungünstige Expositionskonstellation beschreiben. Das Ergebnis ist ebenfalls ein einzelner Wert für die Zielgröße: der (deterministische) Punktschätzer. Bei der ersten und zweiten Iterationsstufe der Expositionsschätzung können ungünstige Bedingungen für die Einflussfaktoren (z. B. obere Perzentile der Verteilungen) gewählt werden, um das gesundheitliche Risiko oder die Exposition nicht zu unterschätzen. Häufig werden Referenzwerte in den Berechnungen benutzt, um ein mittleres Risiko bzw. eine mittlere Exposition zu schätzen. Zur Beschreibung der Unsicherheit der Referenzwerte dient die Verwendung von Konfidenz- und Unsicherheitsintervallen. Aussagen über die Variation und Unsicherheit der Exposition innerhalb der Population erhält man jedoch erst bei einer probabilistischen Betrachtung, die beide Aspekte in die Analyse einbeziehen kann.

Ziel der probabilistischen Herangehensweise ist es, das gesamte mögliche Wertespektrum der Exposition einer Population sowie deren Häufigkeitsverteilung darzustellen (IPCS and IOMC 2008). Dazu gehen in die Berechnungen Verteilungen für alle Einflussvariablen ein, die z. B. mittels Monte-Carlo-Simulationen und weiterer Verfahren verknüpft werden. Probabilistische Schätzungen geben deshalb die Variation des gesundheitlichen Risikos oder der Exposition in der Population wieder. Die Verteilungen der Modellparameter werden dabei aus empirischen Daten geschätzt. Die Unsicherheit der Zielgröße ergibt sich dann durch Kombination der Unsicherheiten der Modellparameter.

1.4.5 Quantitative und qualitative Verfahren in der Unsicherheitsanalyse

Qualitative Unsicherheitsanalysen erlauben die systematische und umfassende Auflistung aller Quellen von Unsicherheit sowie teilweise eine Diskussion über Richtung und Stärke ihres Einflusses auf die Zielgröße. Dazu werden Fragelisten verwendet, die wesentliche Unsicherheitsquellen betrachten. Diese Analyse bezieht sich auf alle Schritte der Expositionsschätzung.

Eine qualitative Beschreibung der Unsicherheit hat den Nachteil, dass diese interpretiert werden muss und die Interpretation qualitativer Ausdrücke nicht eindeutig ist. Die Bedeutung der Aussage „geringe Unsicherheit“ beispielsweise kann für verschiedene Personen unterschiedlich sein. Zudem ist unklar, wie einzelne, qualitativ bewertete Unsicherheiten sinnvoll miteinander kombiniert werden können.

Quantitative Unsicherheitsanalysen erlauben die Benennung einer Spanne wahrscheinlicher Werte der Zielgröße. Werden z. B. empirische Daten genutzt, um Modellparameter und Verteilungen zu schätzen, so kann mithilfe statistischer Verfahren die Parameterunsicherheit in Form von Konfidenzintervallen (bei einzelnen Parametern) bzw. -bändern (z. B. bei funktional abhängigen Parametern oder einer Verteilungsfunktion) angegeben werden. Im Ergebnis wird als Zielgröße, z. B. das gesundheitliche Risiko bzw. die Exposition, die Wahrscheinlichkeitsverteilung der resultierenden Werte generiert. Quantitative Verfahren haben den Nachteil, dass diese einen (teilweise deutlich) höheren Aufwand an Ressourcen, Zeit und ggf. Training benötigen, da z. B. mehr Informationen aus den Datengrundlagen extrahiert werden müssen oder ein komplexeres Rechenverfahren durchgeführt werden muss.

Werden hingegen zusammengefasste Daten aus der Literatur benutzt oder Experteneinschätzungen bzw. Konventionen für die Modellparameter verwendet, kann sich eine Quantifizierung der Unsicherheit schwierig gestalten: Hier müssen in der Regel Annahmen über den Grad der enthaltenen Unsicherheit in Form von Wertebereichen (z. B. von ... bis ...) oder angemessene Verteilungen angegeben werden. Gleiches gilt für die Betrachtung der Szenarien- und Modellunsicherheit. Eine Möglichkeit, hier zu einer Einschätzung zu kommen, besteht bspw. darin, auf strukturiertes Expert/innenwissen zurückzugreifen (siehe nachfolgendes Kapitel).

1.4.6 Expert Knowledge Elicitation

In einer Expert Knowledge Elicitation (EKE) wird durch ein Abfrageprotokoll versucht, das Wissen von Expert/innen mit möglichst geringer Verzerrung durch Subjektivität abzufragen und zusammenzuführen. Dies wird durch ein dafür entwickeltes Protokoll sichergestellt. Ein wichtiger Aspekt ist hier, dass die Einschätzungen der Ergebnisse der Expert/innen diskutiert und ein möglichst gleichberechtigter Konsens gefunden wird. Mit einer EKE können sowohl einzelne Parameter (z. B. die Wachstumsrate eines Mikroorganismus unter gewissen Transportbedingungen) als auch der gemeinsame Effekt mehrerer Einflussgrößen auf ein Ergebnis (z. B. von mehreren Unsicherheiten auf die Gesamtunsicherheit) bewertet werden.

Für eine EKE ist zudem eine speziell dafür geschulte Person zur Diskussionsleitung erforderlich. Dies erhöht generell den Aufwand dieser Methode im Vergleich zum reinen Expert/innenwissen. Ist eine solche Person jedoch verfügbar, kann eine EKE im Prinzip auch mit sehr wenigen Expert/innen durchgeführt werden. Je nach zur Verfügung stehenden Expert/innen sowie Vorbereitungsmaterial und -zeit spricht man von formeller EKE (das Protokoll wurde in allen Anforderungen befolgt) oder informeller EKE (an manchen Schritten, insbesondere bei der Rekrutierung von Expert/innen, wurde von dem Protokoll abgewichen).

Zum Ergebnis einer EKE gehört zum einen als Ergebnis eine Wahrscheinlichkeitsverteilung der möglichen Ergebnisse der Bewertung/des Parameters/Expositionsschätzung und zum anderen eine sorgfältige Dokumentation der Hauptdiskussionpunkte der Expert/innen, um die Abwägungen, die zu dem Ergebnis geführt haben, nachvollziehbar zu machen. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik, der Anforderungen und weiterer Möglichkeiten der EKE befindet sich in der dafür entwickelten Leitlinie der EFSA (EFSA 2014).

1.4.7 Sensitivitätsanalyse als Teil der Unsicherheitsanalyse

Unter dem Begriff Sensitivitätsanalysen sind Verfahren zu verstehen, die den Einfluss der Variation und möglicher Unsicherheiten aus Szenario- und Modellalternativen auf die Zielgröße messen und vergleichen (vergleiche (Frey and Patil 2002, Saltelli, Tarantola et al. 2002)).

Sensitivitätsanalysen besitzen zwei Aufgaben. Sie unterstützen die Modellbildung und geben Aufschluss über den Einfluss verwendeter Szenarien, Modelle und Parameter auf das Ergebnis.

Die Beurteilung der Einflussstärke einzelner Einflussfaktoren setzt eine quantitative Beschreibung der Variation und der Unsicherheiten einzelner Modellparameter voraus. Feste Abweichungen (z. B. $\pm 20\%$), Änderungen um eine Einheit (z. B. Anzahl von Produktanwendungen pro Tag), empirische Spannen (z. B. Mittel \pm Standardabweichung), Unsicherheitsverteilungen oder mathematisch analytische Methoden der Modellanalyse können hierbei angewendet werden. Diese Verfahren wenden in der Regel ein Berechnungsverfahren an, in dem jeweils nur ein Parameter des Modells gegenüber einem Standardfall (z. B. einem mittleren Wert für alle weiteren Parameter) verändert wird. In verteilungsbasierten (probabilistischen) Sensitivitätsanalysen kann die Einflussstärke der enthaltenen Einflussfaktoren mithilfe statistischer Methoden simultan für mehrere Größen quantifiziert werden.

Im Stadium der Modellbildung erlaubt die Sensitivitätsanalyse die Identifikation von weniger relevanten Einflussfaktoren, für die eine Modellierung eher grob gehalten werden kann, bzw. die Identifikation wichtiger Einflussfaktoren, für die die Modellierung präzise erfolgen sollte. Am Ende einer Expositionsschätzung ermittelt die Sensitivitätsanalyse die Einflussfaktoren mit hoher Sensitivität, die entweder die größte Möglichkeit für Managementmaßnahmen bieten

(bspw. große Variation in der Population) oder weiteren Forschungsbedarf definieren. Die Sensitivitätsbetrachtung kann dabei den Forschungsbedarf für bedeutsame Einflussgrößen begründen oder grobe Schätzungen weniger einflussreicher Faktoren rechtfertigen.

Zu beachten ist jedoch, dass die Aussagen einer Sensitivitätsanalyse stets auf die untersuchten Szenarien, Modelle und Verteilungsmodelle für Parameter begrenzt sind.

Sensitivitätsanalysen können deshalb auch bei der Klärung helfen, welche Bedeutung die Variation und Unsicherheit der Eingangsgrößen auf das Resultat der Exposition haben. Hierbei kann u. a. geprüft werden, welche Kombinationen von Expositionsbedingungen zu den höchsten Belastungen führen, welche Rangordnung des Einflusses auf das Ergebnis sich für die betrachteten Eingangsgrößen ergibt, und welche der präventionszugänglichen Einflussgrößen als wirksam expositionsminierend einzustufen sind. Der Einfluss von Unsicherheiten verwendeter Szenarien, Modelle und Parameter auf das Ergebnis kann hierdurch bewertbar werden.

Die aus Sensitivitätsanalysen gewonnenen Erkenntnisse unterstützen damit die Abgrenzung von sicheren und unsicheren Aussagen für die Risikokommunikation. Insbesondere bei Vorliegen einer unvollständigen Datenlage oder bei sehr kurzfristig zu bearbeitenden Expositionsanalysen dienen sie, auch in einer groben Form durchgeführt, als hilfreiches Instrument für

- die Modellbildung,
- alternative Berechnungen,
- die Interpretation,
- die Wertung der Einflussstärke
- sowie die Vermittlung der erzielten Ergebnisse.

Eine Einordnung der möglichen Wirkung von unvollständigen Szenarien und Modellen (insbesondere das Auslassen von Aufnahmepfaden oder Expositionsquellen) sowie von möglichen Verzerrungen der Ergebnisse durch eingehende Daten (z. B. Auswahl von quantitativen Werten für Parameter der Modellgleichungen) ist durch vergleichende Berechnungen als Teil der Sensitivitätsbetrachtungen möglich. Deren Durchführung erlaubt auf der anderen Seite aber auch eine Angabe der Sicherheit der vorliegenden Schätzung.

Die Identifikation der am stärksten zur Prävention oder Minderung von Exposition geeigneten Modellvariablen ist ein wesentliches Produkt einer Expositionsschätzung. Sie hat in der Risikokommunikation einen hohen Stellenwert. Die Kontrollierbarkeit der Exposition ist auch ein wesentlicher Aspekt für die spätere Kommunikation der Unsicherheiten.

1.4.8 Noxen

Der Begriff Noxe wird in diesem Leitfaden als Oberbegriff für alle Agenzien verwendet, die eine schädigende oder krankheitserzeugende Wirkung auf einen Organismus oder auf ein Körperorgan ausüben können. Daher findet der Begriff „Noxe“ in diesem Leitfaden sowohl für chemische Stoffe, deren Reaktionsprodukte oder Mischungen (natürlichen wie synthetischen Ursprungs) als auch für biologische Agenzien Anwendung. Letztere sind z. B. Bakterien, Viren, Pilze, Prionen, bzw. die Stoffwechselprodukte von Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen.

1.5 Bezüge zu weiteren Leitfäden zur Unsicherheitsanalyse

Dieser Leitfaden wurde speziell für die Bedürfnisse, Verfahrensgänge und Anwendungen im BfR entwickelt und angepasst. Grundlage bilden aber verschiedene internationale Leitlinien zur Unsicherheitsanalyse bei der Bewertung gesundheitlicher Risiken, wodurch der Leitfaden allgemeine Gültigkeit besitzt.

Der Wissenschaftliche Ausschuss (Scientific Committee) der EFSA hat im Dezember 2006 einen Leitfaden zur Unsicherheitsanalyse für Schätzungen der Exposition mit Schadstoffen durch Lebensmittel verabschiedet und publiziert (EFSA 2007). In einem nächsten Schritt entwickelte EFSA dann einen breiter gültigen Unsicherheitsleitfaden, der für alle möglichen Formen von wissenschaftlichen Beurteilungen innerhalb der EFSA verwendet wird (EFSA Scientific Committee, Benford et al. 2018). Dieser Leitfaden legt einen großen Wert auf die quantitative Beschreibung von Unsicherheiten und insbesondere die Quantifizierung der Gesamtunsicherheit. Er bietet eine ausführliche Beschreibung von vielen Methoden zur qualitativen und quantitativen Beschreibung von Unsicherheiten.

Das Harmonisierungsprojekt des Internationalen Programms zur Chemikaliensicherheit (WHO-IPCS) der WHO hat 2008 Leitlinien zur Charakterisierung und Kommunikation von Unsicherheiten in der Expositionsschätzung (IPCS and IOMC 2008) herausgegeben. Beschrieben wird ein hierarchisches Verfahren in vier Stufen: Screening, qualitative, quantitative und bevölkerungsbezogene Unsicherheitsanalyse. Die qualitative Bewertung erfolgt ebenfalls in tabellarischer Form mit einer Bewertung der Stärke der Unsicherheit, Begutachtung der Wissensbasis und Einschätzung der Subjektivität. Ein analoger Leitfaden zur Charakterisierung und Kommunikation von Unsicherheiten bei der Gefahrenermittlung wird aktuell erarbeitet.

Auf diesen Arbeiten aufbauend, gab die Europäische Agentur für Chemikaliensicherheit (ECHA) im Mai 2008 im Kapitel R.19 des Leitfadens für Informationspflichten und Chemikalienebewertung die Umsetzung der Unsicherheitsanalyse im REACH-Verfahren heraus (ECHA 2012).

Die US Environment Protection Agency (EPA) behandelt in den neuen Ausgaben ihres Exposure Factor Handbooks (U.S. EPA 2008, U.S. EPA 2011) ebenfalls die Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Expositionsschätzung. Hierbei stehen die Beurteilung der Datenqualität für die Referenzwerte (dargestellt als Perzentile der Verteilung) und die Diskussion der Gültigkeit der herangezogenen Referenzwerte für die jeweilige Zielpopulation im Vordergrund der Unsicherheitsbetrachtung.

Im Kapitel 2 werden die qualitativen Stufen der Unsicherheitsanalyse beschrieben und diskutiert (nähere Erläuterungen werden in den folgenden Abschnitten gegeben).

2 Inhalt und Gliederung der Unsicherheitsanalyse

Dieser Leitfaden beschreibt vor allem eine qualitative Methodik zur systematischen Identifizierung und Bewertung von Unsicherheiten. Für eine ausführlichere Beschreibung der Methodik quantitativer Unsicherheitsbewertungen sei auf den Leitfaden der EFSA zur Unsicherheitsanalyse verwiesen (EFSA Scientific Committee, Benford et al. 2018)

Ausgangspunkt jeder Unsicherheitsanalyse (ganz gleich, ob qualitativ oder quantitativ) ist die Identifizierung von Unsicherheiten, die im Folgenden hier vorgestellt wird. Eine anschließende qualitative Bewertung dieser identifizierten Unsicherheiten kann auch im Kontext einer quantitativen Unsicherheitsanalyse hilfreich sein, z. B. bei der Priorisierung von Unsicherheiten. Somit kann das hier beschriebene Vorgehen ebenfalls der Ausgangspunkt für eine quantitative Fortführung der Unsicherheitsanalyse sein. Zu beachten ist, dass auch bei einer rein qualitativen Bewertung der Unsicherheiten eine quantitative Beschreibung der Gesamtunsicherheiten (z. B. durch Expert Knowledge Elicitation, siehe Kapitel 1.4.6) möglich ist und aufgrund der einfacheren Interpretation der Resultate zumindest in Erwägung gezogen werden sollte.

Nachfolgend wird die qualitative Unsicherheitsanalyse im Detail beschrieben. Dabei folgt die Analyse dem Ablauf der Expositionsschätzung in folgenden Schritten:

1. Interpretation der Aufgabenstellung (Terms of reference) der Expositionsschätzung, Definition von Ziel und Umfang (siehe Kapitel 2.1)
2. Expositionsszenario (siehe Kapitel 2.2)
3. Expositionsmodell (siehe Kapitel 2.3)
4. Parameter des Expositionsmodells (siehe Kapitel 2.4)
5. Verfahren der Expositionsberechnung (siehe Kapitel 2.5)
6. Bewertung der Unsicherheiten und Darstellung der Ergebnisse der Unsicherheitsanalyse (siehe Kapitel 2.6)
7. Interpretation und Kommunikation der Unsicherheiten (siehe Kapitel 2.7)

Die Schritte 1 bis 5 der Expositionsschätzung sind Gegenstand einer qualitativen Unsicherheitsanalyse. In diesem Leitfaden erfolgt die Analyse durch eine systematische Identifizierung und Charakterisierung der Unsicherheiten mithilfe von Fragelisten. Entsprechende Formatvorlagen sind in einem gesonderten Dokument zusammengestellt. Die Schritte 1 bis 6 sind aufeinander bezogen. Dies hat zur Konsequenz, dass die Bearbeitung der jeweils vorhergehenden Schritte Auswirkungen auf die nachfolgenden haben kann. Nach Beantwortung der Fragen sollte die/der Bewerter/in in der Lage sein, die wesentlichen Punkte der Unsicherheit in einem Text zusammenfassend darzulegen. Diese abschließende Beschreibung ist der letzte Schritt in der qualitativen Unsicherheitsanalyse.

Die in diesem Dokument erstellten Fragelisten unterstützen die Analyse der Unsicherheit aller Elemente nach den in den Leitlinien des WHO-IPCS (IPCS and IOMC 2008) genannten drei unabhängigen Dimensionen. Diese lassen sich sinngemäß wie folgt zusammenfassen:

- i Das Ausmaß der Unsicherheit der Expositionsschätzung**
umfasst die mögliche Abweichung der Expositionsschätzung von der tatsächlichen Exposition. Auf einer qualitativen Skala bedeutet dies die Einschätzung durch den/die Bewertende/n, wie stark sich das Ergebnis der Expositionsschätzung durch eine gegebene Unsicherheit ändern kann. Möglichkeiten, diese Beschreibung zu formalisieren (z. B. durch Ranking) werden in Kapitel 2.6 beschrieben.
- ii Das Vertrauen in die Wissensbasis der Expositionsschätzung**
umfasst die Vollständigkeit aller verfügbaren Informationen, die zur Expositionsschätzung benutzt werden können. Die vier Aspekte dieser Dimension sind die Vollständigkeit, die Zuverlässigkeit, die Konsistenz und die Robustheit der Wissensbasis.

Im Rahmen der Bewertung der Vollständigkeit der Wissensbasis werden Fragen dazu gestellt, ob die gesamte Wissensbasis zusammengestellt wurde oder ob dies (z. B. aus Zeitgründen) nicht geschehen ist, ob die Wissensbasis Schwachpunkte enthält oder ob die Wissensbasis ausreicht, um die notwendige Frage überhaupt zu beantworten. Ein möglicher „Publication Bias“ ist bei der Bewertung der Vollständigkeit der Wissensbasis zu berücksichtigen.

Zur Zuverlässigkeit gehören die ausreichende Begründung der Methodik in den zugrundeliegenden Studien, ob die Wissensbasis hinreichend aktuell ist und – falls Expert/innenmeinungen verwendet wurden – wie angemessen die Verwendung dieser ist.

Bei der Konsistenz ist zu bewerten, ob die vorliegenden Studien widerspruchsfrei sind bzw. eine Heterogenität der Studien erklärt werden kann. Auch gehören methodische Aspekte dazu, z. B. ob die verwendete Vorgehensweise dem Stand der Technik entspricht.

Mit der Robustheit wird bewertet, inwieweit die Wissensbasis geeignet ist, die spezifische Fragestellung in der Expositionsschätzung eigentlich zu beantworten. Zum Beispiel inwieweit eine Studie tatsächlich genau den Parameter untersucht hat, der für das Modell notwendig ist, oder ob die Genauigkeit der Messung überhaupt ausreicht, die Expositionsschätzung mit ausreichender Präzision zu parametrisieren.

iii **Die Subjektivität einer getroffenen Auswahl in der Expositionsschätzung**

umfasst die Begründungen für die getroffenen Entscheidungen innerhalb der Wissenschaft, aber auch zwischen den Interessengruppen der Expositionsschätzung. Beispiele für solche Entscheidungen sind die (Nicht-)Erstellung eines Szenarios für Kinder und Heranwachsende, die (Nicht-)Verwendung einer Studie zur Verwendung eines Parameters und die Entscheidung, ein bestimmtes Modell und nicht ein anderes zu verwenden. Auch die Festlegung eines Parameters mithilfe einer Expert/innenmeinung ist letztendlich eine Auswahl und muss als solche dokumentiert werden.

Zu betrachten sind hier Fragen, wie z. B. ob und welche alternativen Entscheidungen existieren, inwieweit verschiedene Expert/innen die gleiche Position vertreten und ob die Entscheidung aufgrund beschränkter Ressourcen (z. B. Forschungsmittel oder Zeit) so gefällt wurde. Auch die Frage, ob möglicherweise Interessen die Entscheidung beeinflussen haben können, fällt unter diese Dimension.

Prinzipiell betrifft jede dieser Dimensionen jede einzelne der identifizierten Unsicherheiten. In vielen Fällen ist aber zu Beginn bereits klar, welche Entscheidungen einen Einfluss auf den Bewertungsprozess oder die Expositionsschätzung haben oder wie gut die Wissensbasis für die zu verwendenden Größen ist. Weiterhin überlappen sich viele der Aspekte in den einzelnen Dimensionen (z. B. die Entscheidung, eine Studie wegen Mängeln nicht in die Bewertung mit aufzunehmen, berührt sowohl Aspekte der Wissensbasis als auch der Subjektivität einer getroffenen Auswahl). Wichtig ist die Dokumentation des Wissens/Nichtwissens sowie vorhandener Optionen und getroffener Entscheidungen.

Fragelisten zur Identifizierung existierender Unsicherheiten

Wie bereits erwähnt, werden in diesem Leitfaden Fragelisten in Form von Tabellen verwendet, um die einzelnen Unsicherheiten zu identifizieren. Es wird empfohlen, alle Antworten bereits während des Arbeitsprozesses kontinuierlich zu notieren. Möglichkeiten, die Ergebnisse standardisiert zu dokumentieren werden in Kapitel 2.6.3 beschrieben.

Beim Bearbeiten ist zu beachten, dass nicht alle Fragen und Kriterien für alle Schritte der Expositions- und Risikoschätzung die gleiche Relevanz besitzen. Einzelne Fragen können daher auch unbeantwortet bleiben.

Sollte eine identifizierte Unsicherheit für die Beantwortung mehrerer Fragen relevant sein, so empfiehlt sich, dies entweder separat zu markieren, oder nach Beantwortung aller Fragelisten eine Frage auszuwählen und sie nur dort zu dokumentieren.

2.1 Ziel und Aufgabenstellung der Expositionsschätzung

Jede Expositions- oder Risikoschätzung sollte ein eindeutiges Ziel und eine klare Fragestellung haben. Risikomanagement und Risikobewertung sind häufig institutionell getrennt. Bevor der Bewertungsprozess beginnt, muss somit die vom Risikomanagement ausgehende Fragestellung häufig zunächst in eine zur Risikobewertung geeignete Aufgabenstellung übersetzt werden.

Eine Aufgabenstellung ist präzise und eindeutig, während eine Fragestellung häufig mehrdeutige und ungenaue Begriffe enthalten kann. Beispielsweise könnte nach der „Bewertung, ob gewisse Höchstmengen in einem Lebensmittel sicher sind“, gefragt werden. In dieser Frage ist unklar, was genau mit „sicher“ gemeint ist.

Es bestehen prinzipiell zwei Möglichkeiten, diese Ungenauigkeiten aufzulösen: Rücksprache mit der/dem Fragesteller/in oder eigene Festlegung von Interpretationen und folgender praktischer Umsetzung. Die erste Option ist prinzipiell zu bevorzugen, allerdings ist eine Rücksprache häufig zeitlich nicht möglich oder impraktikabel. In der zweiten Option wird vonseiten der Risikobewertung festgelegt, wie unklare Begriffe interpretiert werden. Beispielsweise könnte in der praktischen Umsetzung für den Begriff „Kinder“ ein gewisser Altersbereich festgelegt werden.

Weitere häufig vorkommende Festlegungen, die sich aus der Fragestellung ergeben können, sind:

- Werden akute und/oder chronische Risiken betrachtet? Zum Beispiel kann für eine Chemikalie, die keine akuten schädlichen Effekte zeigt, festgelegt werden, dass nur langfristige Expositionsszenarien notwendig sind.
- Welches sind die Schutzgruppen (allgemeine Bevölkerung, Kinder, Stillende, ...) und wie sind diese genau definiert? Zum Beispiel könnte gegebenenfalls, wenn es um die Exposition beim Ausbringen von Pflanzenschutzmitteln in Gewächshäusern geht, nur die Exposition von erwachsenen Anwender/innen relevant sein.
- Sollen Modellparameter eher konservativ oder realistisch geschätzt werden? Zum Beispiel könnte es zum Vergleich verschiedener Eintragspfade für eine Haushaltschemikalie relevant sein, welcher den größten Beitrag hat, in welchem Fall eine konservative Schätzung das Ergebnis verzerren könnte.

Werden solche Festlegungen getroffen, sind diese als Teil der Unsicherheitsanalyse/Risikobewertung zu dokumentieren und der/dem ursprünglichen Fragesteller/in als Teil der Beantwortung mitzuteilen.

Die verbale Beschreibung des Szenarios mit den darin enthaltenen Modellparametern und Zielgrößen und der angenommenen Zusammenhänge in einem sogenannten „Wortmodell“ kann hilfreich sein, die Ziele und Fragestellungen weiter zu analysieren. Das Wortmodell entspricht konzeptionell einer sprachlichen Beschreibung der als relevant angesehenen Expositionsszenarien. Die Modellparameter und Zielgrößen und ihre angenommenen Zusammenhänge sollten darin möglichst knapp und eindeutig beschrieben werden. Eine Beschreibung der betroffenen Bevölkerungsgruppe sollte ebenfalls erfolgen.

Die nachfolgende Frageliste zur qualitativen Unsicherheitsanalyse dient als Leitfaden für die Formulierung vollständiger Ziele und Fragestellungen und zur Klärung des Ziels und der Fragestellung zwischen Risikomanagement und Risikobewertung.

2.2 Expositionsszenario

Im Expositionsszenario wird der Lebens- und Handlungsrahmen beschrieben, innerhalb dessen ein Kontakt mit einer Noxe für die Betroffenenengruppe betrachtet wird. Dieser kann grob mit den vier Schritten: „Entstehung/Freisetzung“, „Verbreitung“, „Abnahme“ und „Kontakt“ mit der Kontaminante oder der Noxe beschrieben werden. Während die „Entstehung/Freisetzung“ die Charakteristik und Quelle der Noxe beschreibt, folgt die „Verbreitung“ dem Materialfluss durch alle Medien von der Entstehung bis zur „Abnahme“ der Konzentration oder der Stoffmenge im Kontakt/Expositionsmedium. Sie muss ggf. auch Vermehrungs- und Inaktivierungsprozesse berücksichtigen (mikrobielle Kontaminanten). Unter „Kontakt“ werden alle Umstände zusammengefasst, die das Verhalten der exponierten Personen und die resultierende Aufnahme der kontaminierten Medien beschreiben.

Mit der Konkretisierung des Expositionsszenarios, d. h. der Vereinfachung einer konkreten Expositionssituation, erfolgt in der Regel auch eine Einschränkung der Rahmenbedingungen, unter denen eine Exposition der Population möglich ist. Expositionsszenarien können grob (generisch) oder fein (detailliert) bzw. auch aggregiert dargestellt werden.

Die Unsicherheitsanalyse der Expositionsszenarien hat im Wesentlichen die Aufgabe, die Vollständigkeit der berücksichtigten Aufnahmepfade und -quellen zu prüfen und die getroffenen Auswahlentscheidungen und Vereinfachungen zu begründen.

Analog zu den Leitlinien des WHO-IPCS (IPCS and IOMC 2008) sollten folgende Quellen für Unsicherheiten im Expositionsszenario betrachtet werden:

- „Entstehung“: Charakterisierung der Noxe
- „Freisetzung“: Expositionsquelle/-herkunft und -medien
- „Verbreitung“: mögliche Pfade der Exposition
- „Abnahme“: Angaben zur Verminderung der Stoffmenge
- „Zunahme, Vermehrung“: Angaben zur Entstehung von Stoffen oder der Vermehrung, z. B. mikrobieller Agenzien
- „Kontakt“: exponierte Personengruppen/Bevölkerung: Charakterisierung des räumlichen, zeitlichen und situativen (z. B. sozio-ökonomischen) Zusammenhangs
- Expositionsergebnisse:
 - anzunehmende räumliche, zeitliche und situative Unterschiede im Expositionsszenario: Lebensstile/Verhaltensweisen/Anwendungsweisen von Produkten/Mikroumgebung
 - und zu betrachtende Risikomanagementmaßnahmen

Die nachfolgende Frageliste (siehe Tabelle 1) kann dabei für die Charakterisierung der Szenarien dienen.

2.2.1 Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf das Expositionsszenario

Tabelle 1: Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf das Expositionsszenario

Kriterium	Fragen ⁵
Entstehung	Ist die zur Bewertung anstehende Noxe ausreichend genau definiert? Existieren Abbauprodukte, die in die Expositionsschätzung einbezogen werden müssen? Tritt die Noxe überwiegend in Kombination mit weiteren gefährlichen Noxen auf, sodass sie als Leitsubstanz einer Gruppe von Noxen anzusehen ist? Sind die Eigenschaften der Noxe hinreichend bekannt?
Freisetzung	Sind alle primären Quellen der Noxe bekannt? Ist der vollständige Materialfluss (z. B. Mengenbilanz) der Noxe von Entstehung, Verbreitung und Abnahme bekannt? Gibt es mehrere Quellen der Noxe, die korreliert auftreten? Sind Migration, Freisetzung oder Kreuzkontaminationen möglich?
Verbreitung	Können die Stoffströme zu den sekundären Kontaktmedien (Luft, Trinkwasser, Wasser, Nahrungsmittel, Produkte ⁶) lückenlos nachvollzogen werden? Sind die Expositionspfade vollständig (einschließlich der Hintergrundbelastung bzw. der Einträge aus anderen Quellen) berücksichtigt? Sind die zu betrachtenden Expositionspfade eindeutig charakterisiert? Können heterogene Gruppierungen durch Aggregation der Einflussfaktoren, der Produkte, der abgebildeten Lebenssituation, der Umweltbedingungen zusammengefasst betrachtet werden?
Abnahme	Sind die Mechanismen bekannt und entsprechend charakterisiert, durch welche die Konzentration/Menge der Noxe im Kontaktmedium verringert wird (z. B. Luftwechselrate, Vermischungen, Abbau, Zerfall)?
Kontakt: exponierte Personengruppen/Bevölkerung	Ist die Zielpopulation der Expositionsschätzung adäquat beschrieben? Sind der zeitliche und örtliche Rahmen eingeschränkt? Ist die angestrebte Beschreibung und Analyse der Zielpopulation auf die Schutzgruppe beziehbar oder gibt es Unterschiede zwischen der Schutzgruppe und der Definition der Zielgruppe der Expositionsschätzung? Sind zu berücksichtigende Extremgruppen oder Teilgruppen mit besonderem Expositionsverhalten adäquat beschrieben?
Expositionsergebnisse	Sind die zu betrachtenden Expositionsergebnisse adäquat beschrieben?
Anzunehmende räumliche, zeitliche und situative Unterschiede/Lebensstile/Verhaltensweisen Mikroumgebung	Sind die Quellen einheitlich (z. B. klar definierte technologische Prozesse der Entstehung, Abtötung oder Dekontamination bei Mikroorganismen)? Sind zeitliche und räumliche Unterschiede (z. B. Konzentrationen, Intensitäten, kurzzeitige oder saisonale Änderungen, Zyklen, Trends über die Zeit, klimatische, regionale oder lokale Unterschiede, Unterschiede in Lebensstilen oder Verhaltensweisen) und die Mikroumgebung (z. B. pH-Wert etc.) ausreichend definiert? Sind die Expositionsbedingungen gleichartig für beide Geschlechter und in unterschiedlichen Lebensabschnitten?
Risikomanagementmaßnahmen	Sind die zu betrachtenden Risikomanagementmaßnahmen adäquat beschrieben und im Szenario abbildbar? Sind alle Größen, die durch bekannte Risikomanagementmaßnahmen (z. B. gesetzliche Regelungen) beeinflusst werden können, im Szenario adäquat berücksichtigt, sofern sie für die Analyse oder das verwendete regulative Verfahren vorgesehen sind (z. B. kommunizierte oder nicht kommunizierte Risikomanagementmaßnahmen) ⁷ ?

⁵ Kontextabhängig sind nicht alle Fragen zur Beurteilung der Unsicherheit eines Szenarios, Modells oder Parameters relevant.

⁶ Unter Produkten werden hier Mischungen/Zubereitungen und Erzeugnisse verstanden.

⁷ Unter REACH sollen sog. kommunizierte Risikomanagementmaßnahmen (Gebrauchsanleitungen) nicht in der quantitativen Schätzung der Exposition berücksichtigt werden.

2.3 Expositionsmodell

Das Expositionsmodell ist in der Regel eine mathematische Übersetzung des Szenarios in ein Berechnungsverfahren zur Bestimmung der Höhe der Exposition. Das Expositionsmodell bestimmt damit die Art und Anzahl der Modellparameter sowie die Struktur ihres Zusammenspiels. Exposition kann darüber hinaus auch durch direkte Messung am Körper (z. B. *personal sampler*) oder in Matrices (Humanbiomonitoring) erfolgen, wobei sich die Modelle auf mögliche Einflussfaktoren beziehen können.

Dabei ist jedes Modell immer nur als eine Annäherung an die Realität anzusehen, die hier zur Beurteilung der Erreichung eines Schutzzieles dient. Die Unsicherheitsanalyse muss in dieser Situation prüfen, ob das Modell das Szenario ausreichend beschreibt und der Detaillierungsgrad des Modells der Fragestellung angemessen ist. Kriterien sind Plausibilität, Vollständigkeit, Akzeptanz und mögliche Evaluationen des Modells, die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse oder die fachgerechte Diskussion von Modellalternativen.

Typische Quellen für Unsicherheit oder Fehlerquellen in einem Expositionsmodell sind:

- die fehlende Berücksichtigung von Einflussfaktoren,
- inkorrekte Aggregation oder
- die Annahme falscher oder zu stark vereinfachender Zusammenhänge in der Verknüpfung von Expositionsfaktoren.

Bei der Übertragung validierter Modelle auf neue Anwendungsbereiche können Extrapolationsfehler auftreten.

Die WHO-IPCS (IPCS and IOMC 2008) listet folgende Quellen für Unsicherheiten im Expositionsmodell auf:

- Expositionsschätzer: Definition der Zielgröße
- Konzept und Annahmen zur Übertragung des Szenarios in eine Modellgleichung
- Zusammenhänge/Korrelationen: Abhängigkeiten der Variablen untereinander
- Modellstruktur, z. B. Schichtungen
- Auswahl einer Modellgleichung, z. B. bei mehreren Alternativen
- Modellextrapolation über den Gültigkeitsbereich hinaus
- Modellimplementierung und Programmierung der Berechnungsalgorithmen

Die nachfolgende Frageliste (siehe Tabelle 2) kann dabei für die Charakterisierung der Modellauswahl dienen.

2.3.1 Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf die Modellauswahl

Tabelle 2: Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf die Modellauswahl

Kriterium	Fragen ⁸
Expositionsschätzer: Definition der Zielgröße	<p>Sind die Zielgrößen der Modellierung hinreichend genau beschrieben (z. B. mittlere/kumulierte/maximale Dosis, externe/interne Exposition, Expositionereignisse etc.)?</p> <p>Entspricht die Expositionsschätzung (Einheiten der Zielgröße, Vergleichbarkeit der Berechnung, Reproduzierbarkeit etc.) den Anforderungen, die für eine (quantitative) Risikocharakterisierung⁹ (z. B. toxikologische Referenzwerte) zu stellen sind?</p> <p>Kann durch eine Berechnung der Exposition das Erreichen eines Schutzziels hinsichtlich Schutzgut, Schutzgruppe (z. B. Kinder) und zeitlichem bzw. örtlichem Rahmen „bewiesen/fachlich belegt/ausgewiesen/dargestellt“ werden?</p> <p>Existieren alternative Konzepte der Expositionsschätzungen (z. B. Humanbiomonitoring)?</p>
Konzept und Annahmen zur Übertragung des Szenarios in eine Modellgleichung	<p>Führt die Modellgleichung zu mittleren bzw. extremen Schätzungen, wie sie im Szenario beschrieben sind?</p> <p>Wurde durch die Modellwahl eine bewusste Überschätzung des Zielwertes angestrebt und wenn ja, wie groß ist die hierdurch bedingte Überschätzung?</p> <p>Welche Vor- und Nachteile ergeben sich aus der Anwendung von Verteilungen für die erreichbaren Ergebnisse?</p>
Zusammenhänge/ Korrelationen	<p>Liegen Korrelationen oder strukturelle Zusammenhänge zwischen den im Modell aufgeführten Einflussvariablen vor? Gibt es z. B. bei mehreren Quellen derselben Noxe solche, die kombiniert oder korreliert auftreten?</p> <p>Wie stark und in welche Richtung würde sich eine Nichtbeachtung von Korrelationen und Zusammenhängen auf das Ergebnis auswirken?</p>
Modellstruktur, z. B. Schichtungen	<p>Sind ausreichend Schichtungen im Modell vorhanden, um regionale (z. B. klimatisch, Raumtyp, Ortswechsel, Handelsströme), zeitliche Unterschiede (z. B. saisonal, Zyklen, Trends), verschiedene Mikroumgebungen (z. B. Produktions-, Lager-, Verpackungs-, Zubereitungsbedingungen), verschiedene Lebensstile (z. B. Aktivitäten, soziale Schicht) etc. zu berücksichtigen?</p> <p>Sind ausreichend Geschlechts- und Altersschichtungen (z. B. Säuglinge, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Senior/innen etc.) getroffen?</p> <p>Sind besonders Exponierte (z. B. nach fehlerhafter Anwendung eines Produkts) im Modell berücksichtigt?</p> <p>Sind die Anforderungen an alle Modellparameter der Modellierung hinreichend genau beschrieben (z. B. Einheit, Präzision, Schichtungen, Restriktionen etc.)?</p>

⁸ Kontextabhängig sind nicht alle Fragen zur Beurteilung der Unsicherheit eines Szenarios, Modells oder Parameters relevant.

⁹ Ggf. sollten im Rahmen der Gefahrencharakterisierung die Unsicherheiten bei der Festlegung von Referenzwerten betrachtet werden.

Fortsetzung Tabelle 2: Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf die Modellauswahl

Kriterium	Fragen ¹⁰
Auswahl der Modellgleichung	<p>Ist die Modellanwendung für die Fragestellung fachlich akzeptiert, erprobt oder validiert?</p> <p>Beinhaltet das Modell alle Einflussfaktoren des Expositionsszenarios?</p> <p>Ist die angewendete Formel im Allgemeinen wissenschaftlich akzeptiert?</p> <p>Werden alle Komponenten und Einflussfaktoren begründet und sind die Herleitungen nachvollziehbar? Sind Annahmen transparent und in ihrem Einfluss auf die Zielgröße dargelegt?</p> <p>Welche Qualität (z. B. Anpassungsgüte, betrachtete Einflussfaktoren, Restriktionen) hat die Modellentwicklung? Wurden die statistischen Verfahren ausreichend begründet?</p> <p>Stimmt der Detaillierungsgrad des Modells mit dem des Szenarios überein? Betrachtet das Modell adäquat die relevanten Prozesse in dem Pfad (z. B. Transformationen, Wachstum, Abbauprozesse)?</p> <p>Stellt das Modell alle wissenschaftlich als relevant erachteten Beziehungen zwischen allen Einflussfaktoren und Exposition korrekt dar?</p> <p>Gibt es Bewertungen (z. B. Verarbeitungs-, Aufnahmeraten etc.), Umrechnungen oder Entscheidungsvariablen (z. B. Interventionsgrenzen) im Modell, die umstritten sind?</p> <p>Wurden alle Pfade und Expositionsquellen berücksichtigt?</p> <p>Spiegelt die Modellgleichung den Expositionsablauf adäquat wider, insbesondere einzelne Expositionsereignisse, zeitliche, räumliche und pfadspezifische Korrelationen?</p> <p>Ist die Modellkomplexität ausgeglichen zwischen Berücksichtigung notwendiger Einflussfaktoren und Annahmen über Zusammenhänge zwischen Einfluss- und Zielgrößen?</p> <p>Welche vereinfachenden Annahmen werden getroffen?</p> <p>Liegen alternative Modellvorschläge vor?</p>
Extrapolationen des Modells	<p>Wurde das Modell als Analogie aus einer anderen Anwendung übernommen?</p> <p>Extrapoliert die Anwendung des Modells für das Szenario auf neue Bereiche?</p> <p>Wird das Modell mit Parametern benutzt, für die es nicht konstruiert bzw. evaluiert wurde, z. B. Veränderungen der zeitlichen, örtlichen Aggregation?</p>
Risikomanagementmaßnahmen	<p>Sind alle Größen, die durch zu betrachtende Risikomanagementmaßnahmen (z. B. gesetzliche Regelungen) beeinflusst werden können, im Modell berücksichtigt, sofern sie für die Zielsetzung angemessen sind?</p>

2.4 Parameter des Expositionssmodells

Ziel einer Expositionsschätzung ist es, die Menge der aufgenommenen Noxen für eine festgelegte Bevölkerungsgruppe zu schätzen, um eine Risikobewertung durchführen zu können. Hierbei sollten u. a.

- die Unterschiedlichkeit der Individuen,
- die Variation der Expositionsbedingungen,
- inhärente Zusammenhänge zwischen den Modellparametern

abgebildet werden. Vor der Schätzung der Exposition müssen daher alle Modellparameter quantifiziert werden. Dies sollte, wenn möglich, unter Zuhilfenahme von repräsentativen empirischen Daten erfolgen. Punktschätzer sollten grundsätzlich zusammen mit Angaben zur statistischen Präzision (Standardfehler, Varianz oder empirische Verteilung des Schätzers) angegeben werden. Präzisionsmaße dienen der Beschreibung der statistischen Unsicherheit und können darüber hinaus zur quantitativen Beschreibung der Unsicherheit verwendet werden. Daneben sollte zu jedem Modellparameter eine Aussage zur Verzerrung (Bias) getroffen werden, was insbesondere auch für konservative Annahmen gilt. Dieser Aspekt der Unsicherheit eines Parameters beschreibt die Richtigkeit eines Schätzers im Sinne der Übereinstimmung der Schätzung mit dem wahren Populationsparameter. Diese Qualitätseigenschaft kann in bestimmten Fällen mit quantitativen Methoden beschrieben werden (z. B. Verzerrung durch Non-Response oder Missklassifikation). In vielen Fällen können und müssen solche Unsicherheiten nur qualitativ beschrieben werden.

¹⁰ Kontextabhängig sind nicht alle Fragen zur Beurteilung der Unsicherheit eines Szenarios, Modells oder Parameters relevant.

Darüber hinaus werden in Expositionsschätzungen auch Modellparameter auf Basis von Daten geschätzt, die nicht direkt auf empirischen Analysen beruhen oder die für einen anderen Zweck generiert wurden. Diese sind z. B.:

- Surrogatdaten, die in Abwesenheit von besser geeigneten Daten verwendet werden (z. B. Biomonitoringdaten als Ersatz für Expositionsdaten)
- Daten mit Bezug zu anderen Populationen, Räumen, Zeiten, Situationen, Erhebungszwecken etc., die für den Anwendungsfall übertragen (extrapoliert) werden (z. B. Expositionsdaten aus Land A werden für eine Bewertung für Land B verwendet)
- Expertenmeinungen (z. B. Schätzung des Minimums, des wahrscheinlichsten Werts und des Maximums für einen bisher nicht empirisch untersuchten Parameter)
- Daten, die als allgemeine Konvention (z. B. nach Abstimmung in einem Gremium) in Expositionsschätzungen verwendet werden

Für die aus derartigen Daten abgeleiteten Modellparameter sind spezielle Unsicherheitsbetrachtungen notwendig, die weiter unten noch diskutiert werden.

Die Unsicherheitsanalyse muss die Konsistenz der Quantifizierung der Parameter aus den Daten mit den Anforderungen des Expositionsszenarios prüfen. Dies gilt insbesondere für die Repräsentativität der Stichprobe, in der die Daten erfasst wurden. Grundsätzlich ist zu prüfen (und zu dokumentieren), ob Modellparameter korreliert sind und welcher Einfluss über korrelierte Daten auf die Exposition ausgeübt wird (z. B. Verzehrsmenge pro Körpergewicht geschichtet nach Alter).

Die höchste Unsicherheit ist in der Regel gegeben bei Verwendung von Surrogatdaten, die geringste bei Verwendung von für die Expositionsschätzung selbst generierten Daten, deren Genauigkeit der vom Szenario geforderten räumlichen, zeitlichen und epidemiologischen Auflösung entspricht.

Bei der Ableitung von Parametern aus empirischen Daten sollte beschrieben werden, ob Unsicherheiten aus den folgenden Fehlerquellen resultieren können:

- Qualität der Datenerhebung: Studienpopulation und Repräsentativität, Stichprobenplan, -umfang und Verzerrungen
- Präzision und Richtigkeit der Messungs- bzw. Erhebungsmethodik (z. B. Fragebögen, Protokolldaten, Messdaten für Exposition oder Konzentration, demografische Daten)
- Umgang mit und Ursachen für fehlende Werte (z. B. Non-response, Nachweisgrenze, Bestimmungsgrenze)
- statistische Auswertung der Daten
- Berücksichtigung von Korrelationen zwischen Parametern¹¹

Diese Aspekte sollten bei der Beschreibung der Parameter-Unsicherheit abgedeckt sein.

Besonderes Augenmerk sollte die Unsicherheitsanalyse auch auf die Verfahren richten, die zur Füllung von Datenlücken angewandt wurden.

Bei der Ableitung von Parametern aus anderen Quellen als empirischen Daten muss häufig eine weitere Unsicherheit angenommen werden. Folgende Aspekte können betrachtet werden:

¹¹ Sofern mehrere Parameter aus einem Datensatz abgeleitet werden, können Korrelationen unter dem Aspekt der Parameterunsicherheit betrachtet werden. Die Berücksichtigung von nicht empirisch belegten Korrelationen und Abhängigkeiten soll unter dem Aspekt der Modell-Unsicherheit behandelt werden.

- Plausibilität (die Übereinstimmung des Parameterwerts mit wissenschaftlich begründeten Annahmen)
- Intersubjektivität (die Übereinstimmung des Parameterwerts zwischen verschiedenen Expert/innen)
- Auswahlraum (die Weite des Wertebereichs für den Parameter)
- Begrenzungen von Ressourcen (empirische Daten stehen aus Gründen begrenzter Ressourcen nicht zur Verfügung)
- Interessen/Wertebeladenheit (die Festlegung eines Parameterwerts könnte durch Interessen oder Wertebezüge geleitet sein)
- Einfluss (anzunehmender oder nachgewiesener Einfluss des Parameters auf das Ergebnis)
- statistische Auswertungsmethodik

Die nachfolgende Frageliste (siehe Tabelle 3) kann dabei für die Charakterisierung der Unsicherheit jedes einzelnen Modellparameters dienen. Eventuell ist zur Feststellung der Einflussstärke eines Modellparameters auf die Zielgröße eine Sensitivitätsanalyse des Modells durchzuführen. Für Modellparameter können entsprechend größere Unsicherheiten akzeptiert werden, wenn sie einen geringeren Einfluss auf die Zielgröße besitzen.

2.4.1 Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf Modellparameter

Tabelle 3: Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf Modellparameter

Kriterium	Fragen ¹²
Expert/innenmeinungen, Default-Annahmen	Wurden in den Expositionsschätzungen Default-Annahmen/Expert/innenmeinungen für den Parameter verwandt? Falls ja, stimmt die Ableitung der Default-Annahme/des Referenzwertes (z. B. risikoabdeckender bzw. mittlerer, wahrscheinlicher Wert) mit der Zielsetzung und Stufe der Expositionsschätzung überein? Ist der Wert plausibel im Sinne der Zielsetzung?
Definition und Quantifizierung der Einflussvariablen	Erfüllt der Modellparameter die Anforderungen des Expositionsmodells (z. B. Einheit, Präzision, Schichtungen, Restriktionen etc.) und bildet den Gegenstandsbereich angemessen ab? Ist die Variable mit ihren gewählten Wertausprägungen angemessen, um die betrachteten Attribute der Zielpopulation abzubilden? Passt die Charakteristik der zeitlichen, räumlichen und interindividuellen Variationen zum Expositions- und Risikomodell? Welches Bezugsintervall (z. B. Kurzzeit-, Langzeit-, Lebenszeitschätzung, Area under the Curve, Körperlast-Indikatoren etc.) weisen die Daten auf? Wurde der Parameter von Interesse direkt gemessen oder mithilfe von Umrechnungen oder Annahmen aus Surrogatdaten ermittelt? Liegen Angaben zur Kalibrierung und Validierung der Annahmen/Umrechnung vor? Liegen Angaben nur klassifiziert vor und ist diese Klassifizierung hinreichend für die Zielsetzung der Modellierung?

¹² Kontextabhängig sind nicht alle Fragen zur Beurteilung der Unsicherheit eines Szenarios, Modells oder Parameters relevant.

Fortsetzung Tabelle 3: Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf Modellparameter

Kriterium	Fragen ¹³
Zuverlässigkeit der Messungen	<p>Ist die Erhebungsmethode wissenschaftlich akzeptiert und validiert? Sind die Quellen und die Methoden der Datenerhebung bzw. der Messung in der Literatur hinreichend dokumentiert? Welche Verzerrungen und Messfehler können aus der Probennahme und -aufbereitung (z. B. Kontamination der Proben), Analytik und aus der Methodik der Messung (z. B. Kalibrierung, Eichung, Qualitätssicherung), Erhebung und Berechnung des Modellparameters (z. B. Validierung) resultieren? Sind die Daten z. B. Selbstangaben aus Fragebögen mit möglichen Verzerrungen? Welche Konsequenzen hat ggf. die Einbeziehung oder ein Ausschluss von Werten unterhalb der Nachweis- oder Bestimmungsgrenze auf den Modellparameter? Wie wurden die Werte unterhalb der Nachweis- oder Bestimmungsgrenze quantifiziert? Wie wurde mit fehlenden Werten (missing values) im Datensatz umgegangen? Wurden mögliche Fehlerquellen hinreichend diskutiert? Gibt es Hinweise auf stark unterschiedliche Messwerte in der Studie? Deuten sie auf besondere Expositionsbedingungen, fehlende Einflussfaktoren oder „statistische Ausreißer“ hin? Wurden „Ausreißer“ adäquat behandelt? Sind bei kategorialen Daten die diagnostische Sensitivität und Spezifität des Bestimmungsverfahrens bzw. ihr positiver/negativer prädiktiver Wert bekannt und berücksichtigt?</p>
Qualität der Datenquellen	<p>Liegen die Daten aus Studien, systematischen Erhebungen oder Routinedaten vor? Ist das Studienprotokoll angemessen? Wurde die Studie, aus der die Daten entnommen wurden, mit dem Ziel der Risiko- bzw. Expositionsschätzung durchgeführt? Sind die Daten Originaldaten oder Sekundärdaten? Gibt es Hinweise auf unterschiedliche Herkunft der Daten einer Studie (z. B. unterschiedliche Surveys, Zeiträume, Labors, Analysemethoden etc.)? Wurde die Heterogenität angemessen in der Auswertung berücksichtigt? Liegen alternative Studien zum selben Parameter vor, die die Quantifizierung des Parameters bestätigen oder infrage stellen können? Ist das Studiendesign in der Literatur hinreichend dokumentiert? Gibt es Hinweise darauf, dass ein Publication Bias vorliegt und die verfügbaren Daten daher von den wahren Daten abweichen?</p>
Studienpopulation	<p>Ist die Studienpopulation klar definiert? Erfasst die Studie alle als wesentlich anzusehenden Schichtungen, um z. B. regionale, klimatische, zeitliche Unterschiede (z. B. saisonal, Zyklen, Trends), verschiedene Mikroumgebungen (z. B. Produktions-, Lager-, Verpackungs-, Zubereitungsbedingungen), verschiedene Lebensstile (z. B. Aktivitäten, soziale Schicht) etc. zu berücksichtigen? Sind ausreichend Geschlechts- und Altersschichtungen (z. B. Säuglinge, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Senior/innen etc.) vorhanden? Können Selektionseffekte vorhanden sein (z. B. durch kleine Stichprobengröße)?</p>
Repräsentativität	<p>Sichert die Stichprobenziehung repräsentative Daten für die Studienpopulation? Können Ergebnisse der Stichprobe auf die Zielpopulation, den zeitlichen und regionalen Umfang der Expositionsschätzung übertragen werden? Welche Annahmen und Extrapolationen werden vorgenommen? Können mögliche Verzerrungen bei der Extrapolation entstehen?</p>

¹³ Kontextabhängig sind nicht alle Fragen zur Beurteilung der Unsicherheit eines Szenarios, Modells oder Parameters relevant.

Fortsetzung Tabelle 3: Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf Modellparameter

Kriterium	Fragen ¹⁴
Angaben zu Korrelationen/Abhängigkeiten	<p>Wurden relevante Korrelationen zwischen Einflussfaktoren in gemeinsamen Studien erhoben (z. B. Verzehr und Körpergewicht) und im Modell berücksichtigt (z. B. Aufnahme pro kg Körpergewicht)? Wenn Korrelationen und strukturelle Abhängigkeiten vorliegen, wurden diese transparent und nachvollziehbar beschrieben?</p>
Auswertungsmethodik	<p>Bei deterministischen Schätzungen: Sind die statistischen Kennziffern und ihre Berechnungen transparent und nachvollziehbar beschrieben? Ist der Stichprobenumfang groß genug, um die geforderten Statistiken/Parameter mit ausreichender Präzision zu schätzen? Wurde die Präzision durch Fallzahlschätzungen oder die Angabe von Konfidenzintervallen abgesichert?</p> <p>Bei probabilistischen Schätzungen: Sind die statistischen Verfahren und Auswahlkriterien zur Verteilungsanpassung transparent und nachvollziehbar beschrieben? Wurden Überlegungen dargestellt oder andere Daten herangezogen, um die Verteilungsannahmen zu begründen? Ist der Stichprobenumfang für den betrachteten Parameter groß genug, um die geforderte Verteilung, insbesondere extreme Perzentile, mit ausreichender Präzision anzupassen? Wurde die Präzision der Verteilungsanpassung und der zugehörigen Parameter durch die Angabe von Konfidenzintervallen/-bändern, Goodness-of-fit-Maßen (z. B. Kolmogorov-Smirnov-Abstand) angegeben? Wurden relevante Kennzahlen (z. B. die Schiefe, Verhältnis Mittelwert/Median, Perzentile) der empirischen und parametrisch angepassten Verteilung verglichen und diskutiert? Welche Annahmen wurden getroffen, um bei kleiner Stichprobenzahl eine Verteilung anzupassen? Welche Konsequenzen haben diese Annahmen auf die Zielgröße der Expositionsschätzung?</p>

2.5 Verfahren der Expositionsberechnung

Mit der Formulierung des Expositionsszenarios, der Angabe des Expositionsmodells und den Quantifizierungen aller Parameter sollte die Expositionsschätzung eindeutig bestimmt sein. Das konkrete Ergebnis der Berechnung hängt gegebenenfalls zusätzlich vom verwendeten Programm und der gewählten Rechengenauigkeit ab. Wird zur Berechnung kommerzielle Software benutzt, deren Programmcode meist weder publiziert noch veränderbar ist, können mit der Software zusätzliche Vereinfachungen und Setzungen erfolgen, die der/dem Anwender/in nicht bewusst sind und deren Auswirkungen auf das Ergebnis der Expositionsschätzung durch die Unsicherheitsanalyse transparent gemacht werden sollen. Dazu sollten angewandte Verfahren und Programme (inklusive der Versionsnummer) dokumentiert werden.

Weitere Fehlerquellen können durch falsche Programmierung (Softwarefehler) oder Unterschiede in der Implementierung für verschiedene Hardware-Umgebungen entstehen (IPCS and IOMC 2008). Solche Fehlerquellen können nur durch eine unabhängige Begutachtung oder sogar unabhängige Implementierung des Modells beseitigt oder gemildert werden.

Zur quantitativen Schätzung des Einflusses der benutzten Programmierung, Soft- und Hardware ist die Berechnung mithilfe unterschiedlicher Programmierer, Soft- und Hardware unabhängig durchzuführen. Aufgrund des erheblichen Aufwandes wird sich eine solche Analyse auf wenige Anwendungen beschränken, z. B. zum Test einer allgemeinen Expositionsmodellierung oder bei Expositions- und Risikoschätzungen mit erheblichen Konsequenzen in Abhängigkeit vom Ergebnis.

¹⁴ Kontextabhängig sind nicht alle Fragen zur Beurteilung der Unsicherheit eines Szenarios, Modells oder Parameters relevant.

Tabelle 4 kann zur Identifizierung von Unsicherheiten in der Expositionsrechnung dienen.

2.5.1 Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf die Verfahren der Expositionsrechnung

Tabelle 4: Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf die Verfahren der Expositionsrechnung

Kriterium	Fragen ¹⁵
Abweichungen	Gibt es Abweichungen zwischen dem Expositionsmodell und der konkreten Umsetzung im Berechnungsverfahren?
Prüfung der Berechnungen	Gibt es mögliche Fehlerquellen bei der technischen Realisierung der Modellberechnung, den Algorithmen, der Programmierung (z. B. unvollständige Dokumentation, Reproduzierbarkeit) oder der Eingabe von steuernden Größen (z. B. Zufallsgenerator, Iterationsanzahl)?
Fehlerhafte Berichterstellung	Gibt es mögliche Fehlerquellen in der Berichterstellung?
Verifikation	Wurde eine Kontrolle der physikalischen Einheiten in der Berechnung vorgenommen? Wurde die Implementierung unabhängig begutachtet oder wiederholt?

2.6 Bewertung der Unsicherheiten und Darstellung der Ergebnisse der Unsicherheitsanalyse

Die bisherigen Abschnitte dienen dazu, Unsicherheiten in der Expositions- und Risikoschätzung zu identifizieren. Die strukturierten Fragelisten unterstützen dabei die vollständige und strukturierte Berücksichtigung aller Unsicherheiten.

Zur Dokumentation gehören ebenfalls eine strukturierte Beschreibung der identifizierten Unsicherheiten und eine Einschätzung ihres Einflusses auf das Ergebnis. Resultate von Untersuchungen der Sensitivität erlauben quantitative Schätzungen. Die Beschreibung kann prinzipiell quantitativ erfolgen (z. B. im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse, siehe Kapitel 1.4.7), rein verbale Betrachtungen sind zudem auch möglich.

Zwei Möglichkeiten zur qualitativen Beschreibung der identifizierten Unsicherheiten werden empfohlen:

- 1) Erstellung einer Kategorisierung/Rangordnung der vorliegenden Unsicherheiten (Kapitel 2.6.1)
- 2) Einzelne Bewertung der identifizierten Unsicherheiten mittels einer semiquantitativen Skala (Kapitel 2.6.2)

Auf jeden Fall sollen die wichtigsten Unsicherheiten verbal zusammengefasst beschrieben werden. Folgende Aspekte können bei der Auswahl der „wichtigsten“ Unsicherheiten helfen:

- Welches sind die Quellen und die Gründe für die Unsicherheiten?
- Welches sind die Auswirkungen (Ausmaß und Richtung) der wichtigsten identifizierten Unsicherheiten auf das Ergebnis der Expositionsschätzung? Sofern gegeben, kann das Schutzziel auch unter Beachtung verbliebener Unsicherheiten sichergestellt werden?
- Welche Optionen können zur Verminderung der Unsicherheit in der Expositionsschätzung benannt werden? Sind diese Maßnahmen geeignet, um eine Beurteilung des Schutzzieles zu ermöglichen?

¹⁵ Kontextabhängig sind nicht alle Fragen zur Beurteilung der Unsicherheit eines Szenarios, Modells oder Parameters relevant.

Ebenfalls verbal beschrieben werden das Vertrauen in die Wissensbasis und die Subjektivität der getroffenen Entscheidungen.

Es wird empfohlen, zum Abschluss eine Quantifizierung der Gesamtunsicherheit der Bewertung vorzunehmen (Kapitel 2.6.5).

2.6.1 Rangordnung

Die identifizierten Unsicherheiten werden hier mithilfe grober Kategorien in eine Reihenfolge gebracht, die diese prinzipiell nach ihrem Einfluss auf das Endergebnis sortiert. Hierzu muss für jede Unsicherheit eingeschätzt werden, ob sie einen großen, mittleren oder kleinen Einfluss auf das *Endergebnis* der Expositionsschätzung hat. Innerhalb dieser Kategorien kann bei Bedarf weiter sortiert werden, dies ist aber nicht zwingend notwendig. Jede Unsicherheit wird hierbei für sich betrachtet, eine Einordnung in die Kategorien der Fragelisten ist nicht notwendig.

Das Ergebnis dieser Bewertung ist eine Liste der identifizierten Unsicherheiten, die zum einen die identifizierten Unsicherheiten dokumentiert und zum anderen Hinweise darauf geben kann, welche Unsicherheiten am relevantesten für die Bewertung sind.

2.6.2 Semiquantitative Skala

Die Unsicherheiten werden mit einer semiquantitativen Skala bewertet. Für jede identifizierte Unsicherheit wird entweder über eine Sensitivitätsanalyse oder über eine Expert/innenentscheidung bewertet, wie groß ihr Einfluss auf das *Endergebnis* der Expositionsschätzung ist. Mithilfe einer Skala wird diese Einschätzung gegebenenfalls in Symbole oder ähnliches überführt. Diese semiquantitative Skala erlaubt somit einen Vergleich der identifizierten Unsicherheiten sowie eine strukturierte Dokumentation. In Tabelle 5 ist ein Vorschlag für eine solche semiquantitative Skala gemacht. Sie orientiert sich in der Quantifizierung an der Skala aus dem Leitfaden der EFSA (EFSA Scientific Committee, Benford et al. 2018). Je nach Richtung und Größe des Effekts wird eine unterschiedliche Anzahl an Plus- oder Minuszeichen vergeben, mit der zusätzlichen Möglichkeit, das Nichtwissen über Größe und/oder Richtung des Effekts anzugeben.

2.6.3 Quantitative Schätzung der Unsicherheit

Nach dem Leitfaden zur Unsicherheitsanalyse des WHO-IPCS (IPCS and IOMC 2008) kommen verschiedene Methoden zur quantitativen Unsicherheitsanalyse infrage. Sie werden hier jedoch nur aufgeführt und nicht weiter kommentiert:

- Ermittlung der unteren und oberen Grenzen des Schätzergebnisses als Intervallschätzung
- Probabilistische (verteilungsbasierte) Methoden
- Sensitivitätsanalysen

Die quantitativen Methoden beruhen im Wesentlichen auf der Ermittlung der möglichen Bandbreite eines Schätzergebnisses. Hierzu können die oben genannten Verfahren angewendet werden, die eine Beschreibung des Parameters in Form von Intervallen oder Wahrscheinlichkeitsverteilungen liefern. Im Falle von Verteilungen können die Ränder als Ausdruck der Unsicherheit gewertet werden.

Allen Verfahren ist gleich, dass durch Variation von Parametern oder Modellvorgaben die Schwankungsbreite von Ergebnissen der Modellierungen untersucht wird. Hierbei empfiehlt es sich, entsprechende Szenarien zu formulieren und zu variieren. Diese Verfahren können

z. B. auch zur Untersuchung von strukturellen Abhängigkeiten oder statistischen Korrelationen eingesetzt werden. Die vergleichende Expositions- und Risikoschätzung unter Zuhilfenahme unterschiedlicher Modelle kann ebenfalls als quantitative Unsicherheitsanalyse gewertet werden (vgl. (IPCS and IOMC 2008).

Eine ausführlichere Beschreibung verschiedener Methoden zur quantitativen Unsicherheitsanalyse findet sich im erweiterten Leitfaden der EFSA ((EFSA Scientific Committee, Benford et al. 2018) Kapitel 9.2 und insbesondere Anhang B).

An die Sensitivitätsanalyse als wichtiges Instrument der Unsicherheitsanalyse soll an dieser Stelle erinnert werden. Auf ihre hohe Bedeutung wurde bereits in Kapitel 1.4.6 hingewiesen.

Folgende Kategorien und Symbole werden für eine Darstellung vorgeschlagen:

Tabelle 5: Kategorien und Symbole zur Klassifikation der Unsicherheit

Stärke der Verzerrung des Endergebnisses	Mögliche Richtung der Verzerrung des Endergebnisses		
	Unterschätzung	Nicht bekannt/Unter- und Überschätzung möglich	Überschätzung
Nicht erkennbar/zu vernachlässigen	0: Unsicherheit hat eine <u>nicht erkennbare oder zu vernachlässigende Wirkung</u> auf die Schätzung des Risikos Unterschätzung von maximal 20 %	0: Unsicherheit hat eine <u>nicht erkennbare oder zu vernachlässigende Wirkung</u> auf die Schätzung des Risikos Über-/Unterschätzung von maximal 20 %	0: Unsicherheit hat eine <u>nicht erkennbare oder zu vernachlässigende Wirkung</u> auf die Schätzung des Risikos Überschätzung von maximal 20 %
Gering	-: Unsicherheit kann eine <u>geringe Unterschätzung (bis zu einem Faktor von 2)</u> des Risikos bewirken	-/+: Unsicherheit kann eine <u>geringe Abweichung (bis zu einem Faktor von 2)</u> in der Schätzung des Risikos <u>in beide Richtungen</u> bewirken	+: Unsicherheit kann eine <u>geringe Überschätzung (bis zu einem Faktor von 2)</u> des Risikos bewirken
Mäßig	--: Unsicherheit kann eine <u>mäßige Unterschätzung (bis zu einem Faktor von 5)</u> des Risikos bewirken	--/++: Unsicherheit kann eine <u>mäßige Abweichung (bis zu einem Faktor von 5)</u> in der Schätzung des Risikos <u>in beide Richtungen</u> bewirken	++: Unsicherheit kann eine <u>mäßige Überschätzung (bis zu einem Faktor von 5)</u> des Risikos bewirken
Stark	---: Unsicherheit kann eine <u>starke Unterschätzung (mehr als ein Faktor von 5)</u> des Risikos bewirken	---/+++: Unsicherheit kann eine <u>starke Abweichung (mehr als ein Faktor von 5)</u> in der Schätzung des Risikos <u>in beide Richtungen</u> bewirken	+++: Unsicherheit kann eine <u>starke Überschätzung (mehr als ein Faktor von 5)</u> des Risikos bewirken
Nicht bekannt	? -: Unsicherheit kann eine <u>Unterschätzung des Risikos unbekannter Höhe</u> bewirken	? -/+: Unsicherheit kann eine <u>Abweichung in der Schätzung des Risikos in beide Richtungen und in unbekannter Höhe</u> bewirken	? +: Unsicherheit kann eine <u>Überschätzung des Risikos unbekannter Höhe</u> bewirken

2.6.4 Standardisierte Darstellungen der quantitativen Unsicherheitsanalyse

Eine systematische Darstellung der quantitativen Unsicherheitsanalyse wird an dieser Stelle nicht vorgeschlagen. Sie richtet sich nach den jeweils angewendeten Verfahren und Ansätzen der quantitativen Unsicherheitsanalyse. Für eine Beschreibung von möglichen Darstellungsformen sei erneut auf den Leitfaden der EFSA verwiesen (EFSA Scientific Committee, Benford et al. 2018).

2.6.5 Quantifizierung der Gesamtunsicherheit

Die Möglichkeiten zur Quantifizierung der Gesamtunsicherheit hängen von dem angewandten Verfahren zur Bewertung der einzelnen Unsicherheiten ab. Da in diesem Leitfaden vor allem eine qualitative Methode zur Bewertung von Unsicherheiten vorgestellt wird, erfolgt hier nur eine Diskussion der Möglichkeiten, wie aus qualitativ bewerteten Unsicherheiten eine quantitative Aussage über die Gesamtunsicherheit abgeleitet werden kann.

Mit Hilfe von Expert/innenwissen kann für eine rein qualitative Unsicherheitsbewertung dennoch eine quantifizierte Gesamtunsicherheit angegeben werden. Typischerweise liegt als Ergebnis der Expositionsschätzung bereits ein quantitatives Ergebnis vor.¹⁶

Die schnellste Möglichkeit, eine Quantifizierung vorzunehmen, ist eine Einschätzung durch die/den Risikobewerter/in. Diese/r schätzt z. B. ein, wie weit die Unsicherheiten das Ergebnis nach oben oder unten maximal verändern. Dieser gesamte Bereich wird dann zusammen mit dem zentralen Wert als Ergebnis der Expositionsschätzung unter Unsicherheiten angegeben. Auch andere Darstellungsformen (z. B. eine Wahrscheinlichkeitsverteilung für das Ergebnis der Expositionsschätzung) sind möglich.

Hierbei ist anzumerken, dass eine solche Einschätzung sehr subjektiv ist und von einer anderen Person wahrscheinlich anders vorgenommen würde. Ebenfalls wird nur eine Aussage über den Bereich, nicht über die Wahrscheinlichkeit eines Eintretens jedes möglichen Werts innerhalb des Bereiches gemacht. Dies kann durch die Angabe einer Verteilungsfunktion teilweise behoben werden, erfordert jedoch eine weitere subjektive Einschätzung des/der Bewertenden. In Situationen mit äußerst wenig Zeit ist dies jedoch gegebenenfalls die einzig mögliche Form, eine quantitative Beschreibung der Gesamtunsicherheit zu erhalten.

In Situationen mit mehr Ressourcen ist jedoch hierfür eine Expert Knowledge Elicitation vorzuziehen. Diese verkleinert den Effekt der eben beschriebenen Subjektivität der Einschätzung. Für die Quantifizierung der Gesamtunsicherheit wird der Einfluss von nicht quantifizierten Unsicherheiten auf das Ergebnis der Expositionsschätzung erfragt. Typischerweise ist das Ergebnis in diesem Fall eine Wahrscheinlichkeitsverteilung.

Generell lässt sich anmerken, dass sowohl die Quantifizierung der Gesamtunsicherheit mit Expert/innenwissen als auch mittels Expert Knowledge Elicitation davon profitiert, wenn Teile der Unsicherheiten bereits quantifiziert wurden. Die/der Risikobewerter/in oder die Expert/innen müssen in diesem Fall nur den Einfluss der nicht bereits quantifizierten Unsicherheiten bewerten und können das Ergebnis anschließend mit den bereits vorhandenen Ergebnissen kombinieren.

¹⁶ Sollte dies nicht der Fall sein, ist die vorliegende Risikobewertung häufig ohne klares Ergebnis. In diesen Fällen sollte geprüft werden, ob dies durch eine Quantifizierung der Unsicherheit geändert werden könnte. Wenn nicht, sollte davon abgesehen werden.

2.7 Kommunikation von Unsicherheiten

Die Kommunikation der Unsicherheit ist integraler Bestandteil der Kommunikation der Risikobewertung. Die differenzierten Ergebnisse einer Unsicherheitsanalyse, wie sie in diesem Leitfaden vorgeschlagen werden, sind für die Kommunikation mit Risikomanager/innen und mit der Öffentlichkeit zusammenzufassen. Dies dient sowohl der Transparenz der Bewertung als auch der Einordnung der Ergebnisse. Die Kriterien der Verständlichkeit, Nutzbarkeit und Transparenz gelten dabei auch für die Kommunikation von Unsicherheiten.

Die Kommunikation von Unsicherheiten ist ein Thema, welches über die spezifischen, für die Unsicherheitsanalyse in der Expositionsschätzung relevanten Aspekte hinausgeht. Diese wird im Leitfaden des BfR für gesundheitliche Bewertungen sowie in einem Leitfaden der EFSA (European Food Safety Authority, Hart et al. 2019) behandelt.

3 Empfehlungen zur Anwendung des Leitfadens

Dieser Leitfaden ist eine Empfehlung der BfR-Kommission für Evidenzbasierte Methoden in der Risikobewertung zum Vorgehen bei der Erfassung, Beschreibung und Bewertung von Unsicherheiten im Zusammenhang mit Stellungnahmen zu Bewertungen gesundheitlicher Risiken.

3.1 Verwendung in BfR-Risikobewertungen

Die BfR-Kommission Evidenzbasierte Methoden in der Risikobewertung empfiehlt dem BfR, auch im Sinne der Vorgängerkommission Expositionsschätzung und -standardisierung, die Unsicherheitsanalyse als einen integralen Bestandteil jeder Risikobewertung aufzunehmen. Weiterhin soll der hier vorgelegte „Leitfaden zur Unsicherheitsanalyse in der Expositionsschätzung“ im Arbeitsablauf genutzt werden und als Anregung für andere Bereiche der Risikobewertung am BfR dienen. (6. Sitzung am 22.11.2021)

3.2 Module für spezielle Anwendungen

Der Leitfaden zur Unsicherheitsanalyse versucht, Risikobewertungen für alle Agentien abzudecken, die eine schädigende oder krankheitserzeugende Wirkung auf einen Organismus oder auf ein Körperorgan ausüben können. Dies umfasst sowohl chemische Stoffe, deren Reaktionsprodukte oder Mischungen (natürlichen wie synthetischen Ursprungs) als auch biologische Substanzen. Letztere sind z. B. Bakterien, Viren, Pilze, Prionen bzw. die Stoffwechselprodukte von Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen.

Für einzelne Bereiche von Risikobewertungen sollten ergänzende Module entwickelt werden, die die speziellen Prozesse weiter abbilden.

4 Referenzen und Auswahl fachlicher Texte

4.1 Referenzen

- ECHA, European Chemicals Agency (2012). Uncertainty Analysis. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Helsinki, FI, European Chemicals Agency.
- EFSA (2007). "Opinion of the Scientific Committee related to Uncertainties in Dietary Exposure Assessment." EFSA Journal **5**(1).
- EFSA (2014). "Guidance on Expert Knowledge Elicitation in Food and Feed Safety Risk Assessment." EFSA Journal **12**(6): 3734.
- EFSA Scientific Committee, D. Benford, T. Halldorsson, M. J. Jeger, H. K. Knutsen, S. More, H. Naegeli, H. Noteborn, C. Ockleford, A. Ricci, G. Rychen, J. R. Schlatter, V. Silano, R. Solecki, D. Turck, M. Younes, P. Craig, A. Hart, N. Von Goetz, K. Koutsoumanis, A. Mortensen, B. Ossendorp, L. Martino, C. Merten, O. Mosbach-Schulz and A. Hardy (2018). "Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessments." EFSA Journal **16**(1).
- European Food Safety Authority, A. Hart, L. Maxim, M. Siegrist, N. Von Goetz, C. da Cruz, C. Merten, O. Mosbach-Schulz, M. Lahaniatis, A. Smith and A. Hardy (2019). "Guidance on Communication of Uncertainty in Scientific Assessments." EFSA Journal **17**(1): e05520.
- Frey, C. and S. Patil (2002). "Identification and Review of Sensitivity Analysis Methods." Risk Analysis **22**(3): 553-578.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety and IOMC, Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (2008). Uncertainty and Data Quality in Exposure Assessment. Part 1: Guidance Document on Characterizing and Communicating Uncertainty in Exposure Assessment. Part 2: Hallmarks of Data Quality in Chemical Exposure Assessment. IPCS Harmonization Project Documents. Geneva, CH, World Health Organisation (WHO). **6**.
- Morgan, M. and M. Henrion (1992). Uncertainty: A Guide to Dealing With Uncertainty in Quantitative Risk and Policy Analysis.
- Saltelli, A., S. Tarantola, F. Campolongo and M. Ratto (2002). Sensitivity Analysis in Practice.
- U.S. EPA (2008). Child-Specific Exposure Factors Handbook 2008. Washington DC, USA, U. S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment.
- U.S. EPA (2011). Exposure Factors Handbook: 2011 Edition. Washington DC, USA, U. S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment.
- World Health Organization and S. International Programme on Chemical (2018). Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization. Geneva, World Health Organization.

5 Stichwortverzeichnis

Ausmaß der Unsicherheit	8, 17, 24
Darstellung der Ergebnisse	36
Default-Annahmen	18, 33
deterministische Expositionsschätzung	19
deterministische Schätzungen	19
Einflussstärke	21, 33
Expositionsmodell	17, 24, 29, 35
Expositionsszenario	17, 24, 27, 28, 32
Forschungsbedarf	17, 22
Initiale Expositionsschätzung	17
Iterationsstufe	7, 18
Konventionen	17, 20
Leitsätze	14
Modellparameter	11, 14, 20, 21, 26, 29, 30, 31, 32
Noxe	15, 22, 27, 31
probabilistische Herangehensweise	15, 18, 20, 37
qualitative Unsicherheitsanalysen	19, 20, 24, 39
quantitative Unsicherheitsanalysen	19, 20, 23, 35, 36, 37, 39
Referenzwerte	18, 20, 23
Risikocharakterisierung	13, 15, 30
Risikomanagementmaßnahmen	17, 28
Schritte der Expositionsschätzung	20
Sensitivitätsanalyse	8, 14, 15, 19, 21, 37
Subjektivität einer getroffenen Auswahl	8, 23, 25, 37
Unsicherheitsfaktoren	7, 19
Variation	14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 23, 31, 37
Verschiedenheit	17
Vertrauen in die Wissensbasis	8, 24, 37

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf das Expositionsszenario	28
Tabelle 2: Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf die Modellauswahl	30
Tabelle 3: Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf Modellparameter	33
Tabelle 4: Frageliste der qualitativen Unsicherheitsanalyse in Bezug auf die Verfahren der Expositionsrechnung	36
Tabelle 5 Kategorien und Symbole zur Klassifikation der Unsicherheit	38