

Zwischenbericht
zum Forschungs- und Entwicklungsprojekt

„Evaluation von Standards und Modellen zur probabilistischen Expositionsabschätzung“

Zuwendungsempfänger: Universität Bielefeld
Postfach 100131 Universitätsstr. 25
33501 Bielefeld 33615 Bielefeld

Förderkennzeichen: 202 61 218/02

Vorhabenbezeichnung: Evaluation von Standards und Modellen zur probabilistischen Expositionsabschätzung

Bewilligte Laufzeit
des Vorhabens: 1. September 2002 bis 28. Februar 2005

Berichtszeitraum: 1. September 2002 bis 15. September 2003

Koordinatorin des Forschungs- und Entwicklungsprojekts:

Dr. Odile Mekel, Landesinstitut für den öffentlichen Gesundheitsdienst NRW

Mitglieder des Forschungskonsortiums:

Michael Bubenheim, Docteur de l' Université Lumière (Lyon 2), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

PD Dr. Rainer Fehr, Ph. D., Landesinstitut für den öffentlichen Gesundheitsdienst NRW

Dr. Oliver Hehl, Niedersächsisches Landesgesundheitsamt

Jens Herrmann, Universität Bremen

Prof. Dr. Klaus Hurrelmann, Universität Bielefeld

Dr. Olaf Mosbach-Schulz, Universität Bremen

Petra Okken, Universität Bielefeld

Claudia Peters, Arbeitsgruppe Epidemiologie Hamburg

Dr. Michael Schümann, Arbeitsgruppe Epidemiologie Hamburg

Prof. Dr. Dr. h.c. Jürgen Timm, Universität Bremen

Bielefeld, 30.09.2003

Inhaltsverzeichnis

0	Einleitung.....	1
1	Evaluation der „Standards zur Expositionsabschätzung“	3
2	Evaluation und Dokumentation der verfügbaren Datenlage	5
2.1	Datenrecherche und Aufbereitung der Daten.....	6
2.2	Qualitätssicherung.....	7
2.3	Datenauswertung.....	7
3	Datenbank.....	8
4	Methodenentwicklung.....	10
5	Szenarien	12
5.1	Leben auf einer Altlast - Cadmium	12
5.2	Innenraum-Szenario - Tetrachlorethylen.....	13
5.3	DEHP	15
6	Weiteres Vorgehen.....	16
	Anhang: Zeitplan	17
	Literatur	19

0 Einleitung

Zur Quantifizierung von gesundheitlichen Risiken durch Umweltbelastungen gewinnen Methoden der Quantitativen Risikoabschätzung (QRA) zunehmende Bedeutung. Ein wesentlicher Teil bei der Anwendung dieser Methodik stellt die Expositionsabschätzung, insbesondere die Expositionsmodellierung dar. Um mit Hilfe einer Expositionsmodellierung die Exposition potentiell betroffener Personen abzuschätzen, müssen mehrere Variablen wie z. B. Schadstoffkonzentration, Körpergewicht, Atemrate, Zeitbudget usw. bekannt sein und miteinander verknüpft werden. Bei der Quantifizierung dieser Modellannahmen sind Variabilität und Ungewissheit zu berücksichtigen und zu interpretieren. Die hierzu herkömmlich verwendete Methode des „ungünstigen“ Falles (*worst case*) bedient sich bei der Verknüpfung der einzelnen Modellannahmen jeweils dieser ungünstigen Annahmen (Werte des 90. oder 95. Perzentils). Dadurch wird eine meist nicht mehr realistische Belastungssituation dargestellt. Durch den Einsatz probabilistischer Verfahren, wie z. B. Monte-Carlo-Simulationen, werden nicht nur einzelne Kennwerte der Modellvariablen, sondern die vollständigen statistischen Verteilungen berücksichtigt. Dadurch werden im Gegensatz zur derzeit üblichen deterministischen Vorgehensweise die verfügbaren Informationen besser genutzt und unrealistisch hohe Expositionsabschätzungen weitgehend verhindert.

Um bundeseinheitliche Verfahren der Expositionsabschätzung zu entwickeln und die Variations- und Unsicherheitsquellen zu identifizieren wurden für Deutschland vom Ausschuss für Umwelthygiene (AUH) „Standards zur Expositionsabschätzung“¹ entwickelt. In diesem Bericht wurden eine Reihe von Empfehlungen für Expositionsparameter, meist Punktschätzer (für den „wahrscheinlichen“ bzw. „ungünstigen“ Fall) aufgestellt. Darüber hinaus enthält die Arbeit des AUH für einige Einflussgrößen bereits Verteilungsparameter. Im AUH-Bericht wird darauf hingewiesen, dass nicht alle relevanten Studien in dem Bericht berücksichtigt wurden, weil diese Studien noch nicht von den Datenerhebern abschließend ausgewertet werden konnten bzw. sind.

Um diese Kenntnislücken und die damit verbundene Unsicherheit zu überwinden, und aus der zeitlichen Aktualisierungsnotwendigkeit heraus, soll ein **Leitfaden zur Expositionsabschätzung** entwickelt werden. Hierzu wurde das Projekt "Evaluation von Standards und Modellen zur probabilistischen Expositionsabschätzung" nach einem Antrag des Forschungskonsortiums der Universitäten Bielefeld, Bremen und Hamburg sowie des Landesinstituts für den öffentlichen Gesundheitsdienst (Iögd) NRW und des Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes (NLGA) vom 23.08.2001 am 12.08.2002 vom Umweltbundesamt unter dem FKZ 202 61 218/02 genehmigt. Der Projektantrag bildet den Gegenstand der Projektarbeiten.

Kernelemente der Projektarbeit

Im Forschungs- und Entwicklungsvorhaben wird die aktuelle Datenlage zu den Modellvariablen in Expositionsabschätzungen ausführlich evaluiert und dokumentiert und Vorschläge für Standards zur Expositionsabschätzung werden abgeleitet. Zum Umgang mit den vorgeschlagenen Standards wird eine ausführliche Anleitung ent-

¹ AUH (Ausschuss für Umwelthygiene) (1995): Standards zur Expositionsabschätzung. Bericht des Ausschusses für Umwelthygiene. Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales Hamburg (Hrsg.), Hamburg.

stehen. Neben dieser Anleitung wird der Leitfaden ebenfalls methodische Aspekte der (probabilistischen) Expositionsmodellierung enthalten, die eine Umsetzung des Leitfadens in die tägliche administrative Praxis erleichtern soll. Zudem sollen exemplarische Fallstudien durchgeführt werden, die der Entwicklung einer *Good practice of probabilistic modelling* sowie der Beurteilung der notwendigen und sachgerechten Modellierungskomplexitäten dienen. Zur Qualitätssicherung des Projektes werden in zwei Workshops die Ergebnisse der Projektarbeiten einem breiten wissenschaftlichen und administrativ tätigen Auditorium vorgestellt.

An der Bearbeitung des Vorhabens sind mehrere Kooperationspartner mit unterschiedlichen thematischen Schwerpunkten beteiligt. Die Universität Bielefeld mit dem Iögd arbeitet in diesem Forschungskonsortium zusammen mit der Universität Bremen, Institut für Statistik, und der Arbeitsgruppe Epidemiologie der Behörde für Umwelt und Gesundheit (BUG) und des Instituts für medizinische Biometrie und Epidemiologie (IMBE), Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf. Darüber hinaus ist das NLGA, Abt. Umweltmedizin/Epidemiologie, mit der Bearbeitung einer Teilaufgabe im Projekt involviert. Die Koordination des Konsortiums liegt in Bielefeld.

Der vorliegende Zwischenbericht gibt einen Überblick über den Stand der Projektarbeiten und beschreibt das weitere Vorgehen. Der Berichtszeitraum umfasst die Zeit vom 1. September 2002 bis 15. September 2003. Das vorliegende F&E-Projekt hat am 01.09.02 angefangen. Durch die verspätete Einstellung des notwendigen Personals wurde mit den inhaltlichen Arbeiten am 1. Januar 2003 begonnen. Am 21.11.02 wurde in einer konstituierenden Projektsitzung eine Änderung des Zeitplans mit dem Auftraggeber abgestimmt (s. Anhang). Darüber hinaus wurde vereinbart, dass der 1. Zwischenbericht zum Jahresende 2003 statt am 01.09.03 vorliegen würde. Angesichts eines Informationsgespräches mit dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit im Oktober 2003 wurde diese Berichterstattung vorgezogen.

1 Evaluation der „Standards zur Expositionsabschätzung“

Der Ausschuss für Umwelthygiene hat seinen Bericht „Standards zur Expositionsabschätzung“ u. a. unter der Zielsetzung publiziert, bundeseinheitliche Verfahren der Expositionsabschätzung zu entwickeln und dabei die Variations- und Unsicherheitsquellen für die betrachteten Expositionspfade darzustellen (AUH 1995). Der AUH-Bericht ist der erste und maßgebliche Leitfaden auf dem Gebiet der Expositionsabschätzung in Deutschland. Aus diesem Grund kommt dem Bericht eine besondere Bedeutung in der Expositionsabschätzung zu.

Der Bericht beschäftigt sich mit der Anwendung von Risikoabschätzungen und beschreibt neben den Grundzügen der üblichen deterministischen Methodik auch mögliche Ansatzpunkte und Vorteile der probabilistischen Expositionsabschätzung. Datengrundlagen zu Punktschätzern (für den „wahrscheinlichen“ Fall bzw. „ungünstigen“ Fall) wurden auf dem wissenschaftlichen Kenntnisstand von 1995 vorgeschlagen. Für einige Expositionsvariablen bietet der Bericht bereits Verteilungsparameter, die für probabilistische Expositionsabschätzungen genutzt werden können. Für einzelne Einflussfaktoren beschreibt der AUH-Bericht bestehende Kenntnislücken und Unsicherheiten sowie die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Fortschreibung.

Anknüpfend an die bereits im AUH-Bericht dokumentierten Kenntnislücken und Forderung einer kontinuierlichen Fortschreibung der Standards, wurde der Bericht von der Forschungsprojektgruppe einer näheren Dokumentenanalyse unterzogen. Neben der zeitlichen Aktualisierungsnotwendigkeit wurde folgender Ergänzungsbedarf formuliert:

- Bei der Bereitstellung der Empfehlungen von Schätzwerten (Punktschätzer bzw. Verteilungsparameter) durch den AUH-Bericht wurde nicht für alle Expositionsfaktoren eine einheitliche Altersverteilung zugrunde gelegt. Die Stratifizierung erscheint insbesondere für spezifische Abschätzungen, die u. U. für besonders empfindliche Altersgruppen (z. B. Kinder) erstellt werden, zu grob.
- Eine Stratifizierung nach Geschlecht liegt bei den Modellannahmen zu Körpergewicht, -länge und Lebensmittelverzehr vor. Für eine Grobabschätzung könnte die zusätzliche Angabe eines durchschnittlichen Schätzwertes für Männer und Frauen sinnvoll sein.
- Zur Anwendung der „Standards“ mit der probabilistischen Methodik fehlen bei einigen Expositionsfaktoren Angaben zu Verteilungsparametern. Für eine Reihe von Faktoren sind Perzentilwerte zu Verteilungen zwar angegeben, aber nicht ausreichend präzisiert.
- Für probabilistische Ansätze unverzichtbare Angaben zu den zugrunde liegenden oder anzunehmenden Verteilungsformen sind nicht enthalten.

- Bei der praktischen Anwendung der „Standards“ im Rahmen von konkreten Anwendungsbeispielen zeigten sich Informations- und Datenlücken sowie methodisch begründete Einschränkungen. Diese sollten, besonders im Hinblick auf die adäquate Anwendung der „Standards“ mit dem probabilistischen Ansatz zur Expositionsabschätzung, in einer Fortschreibung überwunden werden.

2 Evaluation und Dokumentation der verfügbaren Datenlage

Die Evaluation des AUH-Berichts bildet die Grundlage für eine Aktualisierung der verfügbaren Datenlage zu Expositionsparametern. Hierbei orientiert sich die Beurteilung der aktuellen Datenlage strukturell am AUH-Bericht. Ergänzt wird dies durch die Einbeziehung von Ergebnissen einer durchgeführten Dokumentenanalyse von vier maßgeblichen internationalen Kompendien¹ zur Expositionsvariablen. Diese Dokumente wurden näher analysiert hinsichtlich

- Auswahl der Expositionsvariablen,
- Qualitätskriterien zur Auswahl von geeigneten Studien,
- Spezifikation der Variabilität und Unsicherheit und
- Empfehlungen hinsichtlich der Anwendung dieser Expositionsvariablen.

Diese Analyse hat gezeigt, dass in den vier betrachteten Handbüchern ein breites Spektrum an Expositionsvariablen beschrieben wird. Lediglich für 5 Variablen sind Informationen in allen vier Berichten zu finden. Die Charakterisierung der Variabilität der Expositionsvariablen geschieht in allen Dokumenten durch Angaben von Mittelwerten bzw. Medianwerten und oberen Abschätzungen wie z.B. 95. Perzentilwerten. Für eine kleine Anzahl von Expositionsvariablen werden mehrfache Perzentilwerte und sogar angepasste Verteilungsfunktionen zur Verfügung gestellt. Die Dokumentenanalyse liefert wertvolle Information zur Datenverfügbarkeit in internationalen Kompendien. Die Ergebnisse dieser vergleichenden Analyse sind in die Aufstellung der potentiell zu evaluierenden Themenbereiche eingeflossen. Die Evaluation der Datenlage fokussiert auf personenbezogene Modellannahmen in der Expositionsabschätzung zu den folgenden Themenbereichen:

- anthropometrische Daten,
- Zeitbudget und Aufenthaltsorte,
- Lebensmittelverzehr (inkl. Verzehr von Trinkwasser),
- Wassergebrauch,
- orale Aufnahme von Boden und Staub,
- Inhalation,
- dermale Aufnahme und
- Wohndauer.

Besonders die Identifizierung von Datenquellen aus denen Standards für Verteilungsparameter abgeleitet werden können, stehen hierbei im Vordergrund. Bei der Evaluation der Datenlage werden folgende Aspekte berücksichtigt:

- Prüfung der Aktualität der derzeitigen Standards
- Ergänzung der unvollständigen oder fehlenden Bereiche

¹ AIHC (American Industrial Health Council) (1994): Exposure Factors Sourcebook. American Industrial Health Council, Washington DC.

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2001): Exposure Factors Sourcebook for European Population, Technical Report No. 79. ECETOC, Brussels.

Cal-EPA (California Environmental Protection Agency) (1996): Air Toxics Hot Spots Program. Risk assessment guidelines. Part IV. Technical support document: Exposure assessment and stochastic analysis (Public review draft), December 1996.

US-EPA (US Environmental Protection Agency) (1997): Exposure Factors Handbook. Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment. EPA/600/P-95/002Fa, August 1997, Washington DC.

- Herleitung von Empfehlungen für Punktschätzwerte und insbesondere für probabilistische Schätzungen

Das Themenfeld Stoffeigenschaften ist nur indirekt Gegenstand der Projektarbeiten, weil es umfangreich in Auskunftssystemen, wie z.B. dem Noxeninformationssystem (NIS) oder dem Chemikalieninformationssystem zu verbraucherrelevanten Stoffen (CIVS), Berücksichtigung findet.

2.1 Datenrecherche und Aufbereitung der Daten

Da der Leitfaden besonders die Harmonisierung und fundierte Anwendung der Expositions- und Risikoabschätzung in Deutschland fördern soll, konzentrierte sich die Datensuche in erster Linie auf Daten, die sich auf die deutsche Bevölkerung beziehen. In einem weiteren Schritt wurde die Datenrecherche, für solche Expositionsfaktoren für die keine Daten aus Deutschland verfügbar waren, international ausgeweitet. Neben einer umfassenden Recherche einschlägiger Literatur über Literaturdatenbanken (z.B. Medline, Metasuche in Literaturdatenbanken) wurden im Internet mit Hilfe von Suchmaschinen (z. B. Google) mögliche Datenquellen zu den verschiedenen Themenbereichen identifiziert und geprüft.

Bekannte Datenbestände des Bundes, der Länder und wissenschaftlicher Einrichtungen wurden ebenfalls auf ihre Nutzbarkeit hinsichtlich relevanter Expositionsvariablen analysiert. Besondere Aufmerksamkeit kamen dabei den Daten des Umwelt-Surveys wegen ihres repräsentativen Charakters zu. Weitere Beispiele solcher Datensätze sind das Sozioökonomische Panel, der Bundesgesundheitsurvey, der Mikrozensus, die Nationale Verzehrsstudie und die Einkommens- und Verbraucherstichprobe des Statistischen Bundesamtes.

Auch direkte Anfragen bei einschlägigen Instituten erwiesen sich als sinnvoll: Durch diese direkten meist telefonischen Kontakte wurden hilfreiche Hinweise auf bestehende Literatur- und Datengrundlagen gegeben, die zum Teil noch nicht veröffentlicht sind.

Insgesamt wurden mehr als 50 Literatur- und Datenquellen zu den o.g. Expositionsfaktoren recherchiert. Zu manchen Themenbereichen konnten sowohl Literatur- als auch Datenquellen identifiziert werden; zu einigen Bereichen jedoch ausschließlich Literaturquellen. Beim Vorliegen relevanter Datenbestände ist in der Regel ebenfalls Literatur vorhanden. Als Datenbestände stehen in einigen Fällen Rohdaten und teilweise auch ausgewertete oder aggregierte Daten zur Verfügung. Trotz aller Bemühungen konnten zu einigen Themenbereichen keine Studien identifiziert werden, die sich auf die deutsche Bevölkerung beziehen. Dies gilt insbesondere für den Expositionsfaktor der oralen Aufnahme von Boden und Staub. In diesen Fällen wurde meist auf Literatur- und Datengrundlagen aus dem englischsprachigen Ausland zurückgegriffen.

Die Recherche der aktuell verfügbaren Datenlage zu den o. g. Expositionsfaktoren ist weitgehend abgeschlossen.

Um die Fülle der Rechercheergebnisse zu den möglichen Datenquellen bereits während der Datensuche und -sichtung gliedern und bewerten zu können, wurde ein Dokumentationsinstrument entwickelt. Die Auflistung der verschiedenen Literatur- und

Datenquellen in diese einheitliche Matrix vereinfachte nicht nur die weitere Datensuche, sondern erlaubte Vergleiche der verschiedenen Quellen zu den einzelnen Themenbereichen. Durch diese Aufbereitungsform ist es allen Projektpartnern jederzeit möglich sich einen Überblick über die bereits identifizierten Daten zu verschaffen.

2.2 Qualitätssicherung

Ein spezielle „Checkliste zur methodischen Qualität von Datensätzen“ wurde für die weiteren Projektarbeiten entwickelt. Die Checkliste bildet, neben dem Instrument zur Recherchedokumentation, eine Grundlage zur Auswahl der Literatur- und Datenquellen, die in einer Sekundäranalyse näher betrachtet werden sollen. Ebenfalls soll durch Anwendung der Checkliste eine standardisierte Evaluation der Datenqualität der unterschiedlichen Datenquellen erreicht werden.

Grundlage für die Entwicklung dieses Instruments bildete die „Checkliste Methodische Qualität von Leitlinien“, herausgegeben von der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (äzq). Die Form und Ideen dieser Checkliste wurden auf die Beurteilungssituation des Projektes übertragen und in die „Checkliste zur methodischen Qualität von Datensätzen“ integriert und während der Projektarbeiten kontinuierlich weiterentwickelt. Die Checkliste besteht aus Fragen, die jeweils zu thematischen Blöcken wie z. B. Verantwortlichkeit für die Datenerhebung, Typologie der Datenerhebung oder Angaben zum Erhebungsverfahren zusammengefasst sind. Einige der Themenblöcke verlangen Angaben, die sich auf die gesamte Erhebung beziehen (z. B. Identifikation des Datensatzes, Verantwortlichkeiten für die Datenerhebung). Andere Abschnitte fordern Angaben zu speziellen Items / Variablen der Erhebung.

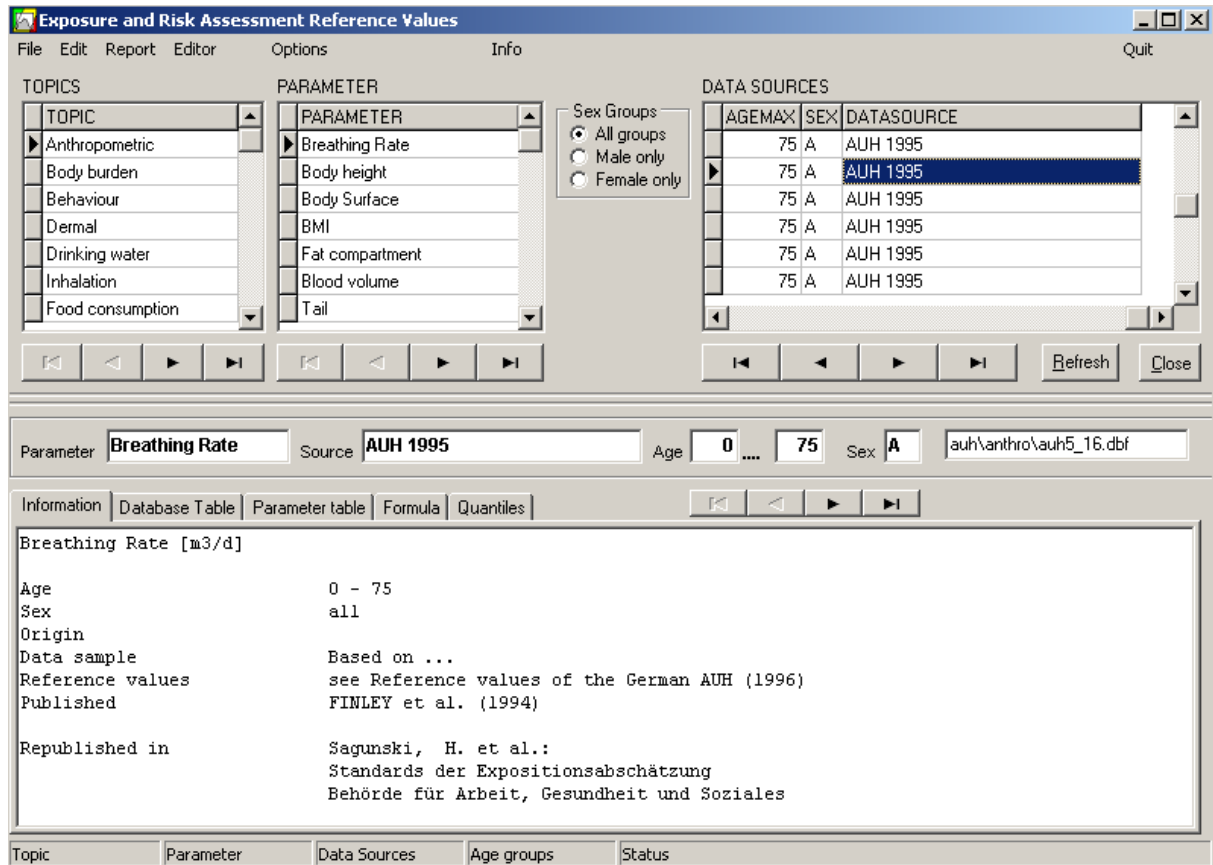
Ein Prototyp der Checkliste ist entwickelt worden und wird aktuell auf seine Anwendbarkeit hin erprobt.

2.3 Datenauswertung

Einige der beurteilten Datenquellen und der Großteil der erfassten Literaturquellen wurden bereits vom Projekt für die weiteren Arbeiten ausgewählt. Zur Zeit werden Anfragen zur Datennutzung im Rahmen der Projektarbeiten vorbereitet oder liegen bereits bei Datenhaltern vor. Zum Teil sind diese Datenanfragen positiv entschieden und die Daten an das Projekt übermittelt worden. Derzeit werden die vorliegenden Daten gesichtet und für Sekundärauswertungen vorbereitet.

3 Datenbank

Die Anwendungsentwicklung einer Dokumentationsdatenbank für das Projekt verfolgt das Ziel, eine feste Struktur der Referenzdaten für Expositions- und Risikoabschätzungen zu formulieren, diese auf ihre Nutzbarkeit für die Dokumentation zu prüfen und ausgewählte externe bzw. innerhalb des Projektes ausgewertete und evaluierte Dateninhalte in dem entwickelten Format zu speichern.



Das Programm soll die zu erwartende Komplexität (Anzahl der Dokumente mit differenzierten Analysen für unterschiedliche Alters- und Geschlechtsgruppierungen, Stratifikation nach Sondergruppen) reduzieren und als standardisierter Rahmen allen Projektteilnehmern zur Verfügung stehen. Als Projektergebnis werden ausgewählte bestehende Referenzdaten (u.a. AUH-Standards) und neu vorgeschlagene Referenzwerte in einer interaktiven Form einem breiteren Nutzerkreis auf CD zur Verfügung gestellt werden können.

Bislang wurden folgende Ebenen der angestrebten Leistungen in einem Prototypen (Software RefVal) realisiert und intern bei den beteiligten Projektteilnehmern evaluiert:

- Thematische Gliederung der Datentabellen (Standards)
- Interaktive Suche nach Themenbereichen (anthropometrische Daten, Verhaltens- und Konsumdaten, Inhalation, Boden- und Staubaufnahme, etc.), nach zugehörigen Parametern (z.B. für anthropometrische Daten: Körpergewicht, -größe, -oberfläche, BMI und Körperfettanteil, Blutvolumen, etc.),
- Als Ergebnisfelder werden vorliegende Daten- und Literaturquellen sowie die vorliegenden alters- und geschlechtsbezogenen Standards aufgelistet.

Nach interaktiver Auswahl der Quellen werden neben wesentlichen Informationen (physikalische Einheiten der Parameter, Literaturreferenz, Herkunft und Aktualität der Datengrundlage, Beurteilung der Unsicherheit, etc) die alters- und geschlechtsbezogenen Parameter tabellarisch (und graphisch) angezeigt.

Aktuell wird eine Schnittstelle zur Aufnahme der analysierten Daten (siehe auch Abschnitte Datendokumentation und –auswertung) in die Datenbank formuliert und die Tabellenstruktur wird entsprechend der gewählten Auswertungsstrategie angepasst. Als Anforderungen an die Skript-Form der Datenaufnahme wurden folgende Kriterien formuliert:

Kompatibilität	Nutzung ASCII/Text-Format
Portabilität	Excel- und Word-Lesbarkeit
Einfachheit	Formatierung als gegliedertes Textdokument
Struktur	Umsetzung in ein relationales System
Datenbank	d/x/r-Base internes System

Es wird angestrebt, den Software-Prototypen mit bestehenden Datensätzen im Rahmen des Januar-Workshops vorzustellen und einer breiteren Evaluation zugänglich zu machen.

4 Methodenentwicklung

In der probabilistischen Modellierung werden die Daten durch parametrische Verteilungen approximiert, die dann zur Monte-Carlo-Simulation der Zielverteilung benutzt werden. Im Projekt sind Methoden für diese Verteilungsanpassung zu entwickeln. Diese sollen möglichst effizient sein und Modellunsicherheiten minimieren.

Bisher ist folgende Methodik bei der Verteilungsanpassung üblich:

Es wird zunächst eine (im Allgemeinen zweiparametrische) Verteilungsklasse ausgewählt, die nach Meinung des Anwenders die empirischen Ergebnisse am besten beschreibt. Diese Auswahl erfolgt zumeist auf Grund voriger Untersuchungen, Zusatzinformationen oder der Erfahrung des Anwenders. Anschließend werden die Verteilungsparameter geschätzt und die Güte der Anpassung überprüft. Beschrieben wird dieses Standardverfahren beispielsweise von der US-EPA¹ oder von Cullen und Frey².

Diese Methodik enthält in der Verteilungsauswahl eine subjektive Komponente. Wir schlagen abweichend davon vor, als ersten Schritt immer eine verallgemeinerte F-Verteilung (GF-Vtlg.) an die Daten anzupassen. Die GF-Vtlg. besitzt vier Parameter. Sie ist daher sehr anpassungsfähig und enthält alle klassischen zweiparametrischen Verteilungen als Spezialfälle. In einem zweiten Schritt sollte dann durch Likelihood-Quotienten-Tests ein Untermodell zur weiteren Analyse ausgewählt werden. Durch die Einheitlichkeit der vorgeschlagenen Methodik wird die Subjektivität in der Verteilungsauswahl stark reduziert.

Genauer erläutert wird diese Methodik in einem Leitfaden, der im Entwurf vorliegt. Beschrieben werden die zur Auswahl stehenden Verteilungen sowie die statistischen Verfahren: die Maximum-Likelihood-Methode zur Schätzung der Verteilungsparameter, der Kolmogorov-Smirnov-Test zur Überprüfung der Güte der Anpassung und der Likelihood-Quotienten-Test zur Auswahl des Untermodells.

Außerdem wurde diese Theorie in Software umgesetzt. Ein SAS-Programm wurde geschrieben, das die oben angegebenen Verfahren durchführt, also zu gegebenen Beobachtungen eine parametrische Verteilung vorschlägt, deren Verteilungsparameter schätzt, und eine Aussage über die Güte dieser Anpassung macht. Dieses Programm wurde mit simulierten Zufallszahlen und echten Daten getestet und liefert erste brauchbare Ergebnisse.

Als nächster Schritt sollte dieses Programm optimiert werden. Ein- und Ausgabe müssen verbessert werden, und die Bildung von Strata in den Modellparametern sollte einfacher werden. Außerdem ist die Entwicklung einer Schnittstelle zur Datenbank vorgesehen. Hierdurch werden die Ergebnisse in die Datenbank einfließen können, wo sie dokumentiert und gegebenenfalls kommentiert werden. Des Weiteren soll der Entwurf zum Leitfaden überarbeitet werden, so dass eine für Theoretiker wie Anwender gleichermaßen verständliche Form entsteht.

¹ US-EPA (US Environmental Protection Agency) (2000): Options for Development of Parametric Probability Distributions for Exposure Factors. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development: EPA/600/R-00/058, Washington DC.

² Cullen A C, Frey H C (1999): Probabilistic Techniques in Exposure Assessment. Plenum Press, New York.

Im weiteren Verlauf des Projektes sind die Themenbereiche Modellunsicherheit, Sensitivität und Korrelation zu bearbeiten. Das Ziel ist, eine in sich geschlossene Theorie zu entwickeln. In dem zugehörigen Computer-Programm soll diese Theorie umgesetzt sein, so dass der Anwender ein komplettes Instrument zur Verteilungsanpassung und Simulation zur Verfügung hat.

5 Szenarien

Während der Projektarbeiten ist die Durchführung von exemplarischen Fallstudien vorgesehen. Dadurch werden spezielle Probleme bei der Anwendung der entstehenden Standards bzw. der probabilistischen Schätzmethodik aufgezeigt und so die Erstellung einer praxisnahen Anleitung zum Umgang mit den Standards ermöglicht. Außerdem scheint bei der Entwicklung einer „*good practice of probabilistic modelling*“ und zur Beurteilung der notwendigen und sachgerechten Modellierungskomplexitäten eine nähere Betrachtung exemplarischer Fallstudien an verschiedenen Szenarien sinnvoll.

Die Festlegung der Szenarien erfolgte in einem Diskussionsprozess innerhalb der Projektgruppe. Nach einer ersten Analyse der möglichen Szenarieninhalte und Vorstellung dieser Szenarien im Plenum, wurde die weitere Auswahl getroffen und mit dem Umweltbundesamt abgestimmt. Mindestens zwei Szenarien i.c. ein Altlastenszenario und ein Innenraumszenario sind über die Konkretisierung anhand der Schadstoffe Cadmium bzw. Tetrachlorethylen (PER) für die exemplarische Darstellung der Expositionsmodellierung vorgesehen. Die Einbeziehung eines weiteren Szenarios zu Diethylhexylphthalat (DEHP) wurde ebenfalls erwogen. Die ausgewählten Szenarien sollten eine Vielzahl der möglichen Expositionspfade betrachten und sich auf eine ausreichend gute Datengrundlage hinsichtlich der schadstoffspezifischen Belastungssituation stützen.

Ziel der szenarischen Betrachtung wird es sein, in der wissenschaftlichen Literatur vorgeschlagene Methoden zur Modellbewertung anzuwenden und Empfehlungen für die Methodik und die Datengrundlagen der Expositionsabschätzung abzuleiten.

5.1 *Leben auf einer Altlast - Cadmium*

In der Beurteilung der gesundheitlichen Auswirkungen durch Bodenkontaminationen durch z.B. Altlasten nimmt die Anwendung von Expositionsmodellierung eine klassische Position ein. Für ein solches Altlastenszenario wurde der Schadstoff Cadmium ausgewählt, weil dieses Schwermetall häufig in erhöhten Konzentrationen im Boden altlastenverdächtiger Flächen zu finden ist, sich in der (lokalen) Nahrungskette anreichert und eine relativ hohe Hintergrundbelastung in der Umwelt vorhanden ist. Darüber hinaus liegt eine relativ gute Datenbasis aus Messprogrammen vor.

Cadmium und seine Verbindungen finden überwiegend als Korrosionsschutzmittel, als Farbpigment, als Stabilisatoren in PVC, bei der Herstellung von rostschtzenden Überzügen und in Phosphatdünger industrielle Verwendung. Außerdem fällt Cadmium bei der Verhüttung von (Zink-) Erzen an. Die Herstellung und der Gebrauch von Cadmium und Cadmiumverbindungen sind nach starker Einschränkung und teilweisem Verbot des Gebrauchs seit 1993 zurückgegangen.

Umweltmedizinisch relevant sind vor allem anorganische Cadmiumverbindungen, die in verschiedenen Umweltmedien (Trinkwasser, Boden, Luft), aber auch in Lebensmitteln vorkommen. Cadmiumhaltiger Staubniederschlag belastet vor allem Böden in Umgebungen von Blei-, Zink- und Kupferhütten. Erhöhte Konzentrationen in Böden können des Weiteren durch die Verwendung von belasteten Klärschlämmen zur Düngung entstehen. Auch in Überschwemmungsgebieten von belasteten Gewässern

kann durch die Sedimentation von Cadmiumschwebstoffen eine erhöhte Bodenkonzentration vorliegen.

Cadmium kann durch den oralen, inhalativen und dermalen Aufnahmeweg in den menschlichen Körper gelangen. Die Höhe der Aufnahmemenge hängt bei dem oralen Aufnahmeweg vor allem von der Konzentration in der Nahrung ab. Dabei kann selbstangebautes Obst und Gemüse, das auf belastetem Boden gezogen wurde, ein Hauptpfad darstellen, da Cadmium durch seine Wasserlöslichkeit gut aus dem Boden von Pflanzen über die Wurzeln aufgenommen werden kann. Durch Trinkwasser und Ingestion von Boden und Staub kann Cadmium ebenfalls vom Menschen oral aufgenommen werden. Die Höhe der Aufnahmemenge durch Inhalation von Innen- und Außenraumlufte wird maßgeblich durch die Immissionskonzentration in der Luft und durch die Aufenthaltszeiten der Betroffenen in Innen- und Außenräumen bestimmt. Die Aufnahme von Cadmium über den dermalen Aufnahmeweg ist zwar denkbar, aber trägt nicht zur intrakorporalen Cadmiumbelastung bei (Resorptionsquote = 0%).

Eine akute Exposition kann zu Vergiftungen führen. Bei chronischen Expositionen von Cadmium steht die nephrotoxische Wirkung im Vordergrund. In der Niere wird Cadmium angereichert und nach langer Expositionszeit können so kritische Gewebekonzentrationen erreicht werden. Neben der Schädigung weiterer Organe (z. B. Leber, kardiovaskuläres System) kann sich Cadmium negativ auf das Immunsystem und die Reproduktivität des Menschen auswirken. Zudem ist seit langer Zeit eine kanzerogene Wirkung von Cadmium durch die inhalative Aufnahme unumstritten. Auch die Kanzerogenität von oral aufgenommenem Cadmium hat sich in den letzten Jahren¹ bestätigt.

Als Risikogruppe sind insbesondere folgende Personengruppen zu nennen:

- langjährige Raucher
- Personen, die lange Zeit Lebensmittel mit erhöhten Cadmiumbelastungen aufgenommen haben
- Personen mit Calcium, Eisen- oder Proteinmangel, infolge dessen die Cadmiumresorption im Magen erhöht sein kann
- Personen, die längere Zeit beruflich cadmiumexponiert waren

In dem vorgesehenen Expositionsszenario soll exemplarisch die Exposition dieser Personengruppen anhand dokumentierter Altlastensituationen modelliert und dargestellt werden. Aktuell werden geeignete Umweltbelastungsdaten der dokumentierten Altlastenfälle auf ihre Anwendbarkeit geprüft.

5.2 Innenraum-Szenario - Tetrachlorethylen

Die Substanz Tetrachlorethylen (PER) wurde als Kandidat für die Analyse und Modellierung eines Innenraum-Expositionsszenario ausgewählt. Durch eine verstärkte Regulation und Änderungen in den technischen Prozessen wird angenommen, dass sich die Exposition der Bevölkerung seit 1990 deutlich vermindert hat. Im Rahmen der szenarischen Modellanalyse soll geprüft werden, ob und wie weit eine datenbasierte Expositionsabschätzung für die Allgemeinbevölkerung und ggf. beson-

¹ National Toxicology Program (2002): Report on Carcinogens, Tenth Edition: Carcinogen Profiles 2002. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service and National Toxicology Program. NIEHS, Research Triangle Park, USA/NC.

ders exponierte Gruppen realisierbar ist und, ob empirisch vorliegende Expositionsdaten hinreichend dokumentiert sind. Hiervon hängt es ab, ob vorliegende Daten ausreichend genau von Expositionsmodellen prognostiziert werden können.

Tetrachlorethylen wurde als Extraktionsmittel für tierische und pflanzliche Fette und Öle (inzwischen nicht mehr zulässig), wird weiterhin als Entfettungsmittel für Metalle und hauptsächlich in Chemisch-Reinigungsanlagen eingesetzt. In den Auswertungen der Umweltsurveys (UBA)¹ wurde der Besuch oder das Abholen von gereinigten Kleidungsstücken als relevante Expositionsquelle identifiziert. Die mediane Konzentration in der Innenraumluft betrug in der BRD Anfang der 90^{er} Jahre etwa 4.5 µg/m³ (repräsentative Stichprobe; Umweltsurvey 1991 n=479)². Die Innenraumkonzentration zeigte sich von der Außentemperatur abhängig, d.h. bei Außentemperaturen unter 11° C wurden deutlich höhere Innenraumkonzentrationen beobachtet (UBA 1993) - was auf Einträge durch weitere Innenraumquellen hinweisen könnte. Die Autoren haben basierend auf sanierungsbegleitenden Untersuchungen in Hamburg ein Regressionsmodell zur Prädiktion der Körperlast (PER im Blut) aus der PER-Umweltkonzentration und Einflussfaktoren wie Zeitbudget in der Wohnung, Außentemperatur etc. abgeleitet. Die wesentlichen Einflussgrößen eines Expositionsmodells und der Kern eines Prognosemodells sind für die Modellsubstanz beschrieben.

PER hat akuttoxische Wirkungen (Belastung > 500 mg/m³) und wird bei chronisch hoher Exposition als wahrscheinlich humankanzerogen von der IARC (1979³, 1995⁴) und im NTP (1986⁵, 2002⁶) eingestuft.

Im Rahmen dieses Projektes wurden bislang Ansätze der Modellierung von bevölkerungsbezogenen Expositionsszenarien (probabilistische Modelle) entwickelt und fachlich im Rahmen des Projektes diskutiert. Aktuell wird geprüft, ob über die vorliegenden Daten hinaus neue Informationen zu aktuell zu erwartenden Innenraumkontaminationen zu recherchieren sind.

¹ Hoffmann K, Schwabe R, Krause C, Schulz C, Seifert B & Ullrich D (1996): Umweltsurvey 1990/1991, Band IV: Personengebundene Exposition gegenüber flüchtigen organischen Verbindungen in den alten Bundesländern. UBA, F+E 11606 088, WaBoLu-Hefte 4/96, Berlin.

²Krause C, Chutsch M, Henke M, Huber M, Kliem C, Leiske M, Mailahn M, Schulz C, Schwarz E, Seifert B & Ullrich D (1991): Umweltsurvey, Band IIIc: Wohn-Innenraum: Raumluft. Institut für Wasser-Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes, WaBoLu-Hefte 4/91, Berlin.

³International Agency for Research on Cancer (1979): Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some Halogenated Hydrocarbons. Vol.20. 609 pp. Lyon, France.

⁴International Agency for Research on Cancer (1995): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. Vol.63 509 pp. Lyon, France.

⁵National Toxicology Program (1986): Technical Report Series No.311. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No.127-18-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). NIH Publication No.86-2567.196 pp. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, and Bethesda, MD.

⁶National Toxicology Program (2002): Report on Carcinogens, Tenth Edition: Carcinogen Profiles 2002, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service and National Toxicology Program. NIEHS, Research Triangle Park, USA/NC.

5.3 DEHP

Phthalate werden überwiegend als Weichmacher in PVC und anderen Kunststoffen verwendet. Das am häufigsten verwendete und durch seine vielfältige Anwendung ubiquitär vorkommende Phthalat ist DEHP – Di(2-ethylhexyl)phthalat.

Die Exposition von DEHP kann über verschiedene Aufnahmepfade erfolgen:

Inhalativ	Innenraum-/ Außenluft
Oral	Lebensmittelverzehr/ Trinkwasser/ Ingestion
Dermal	Kontakt (Kleidung, Wasser, Kosmetika)
Intravenös/ Parenteral	Bluttransfusionsbeutel, Infusions- und Beatmungsschläuche, Handschuhe, etc.

Die akute Toxizität wird als eher gering eingeschätzt. Die chronische Belastung jedoch zeigt in Tierexperimenten deutlich reproduktionstoxische und fruchtschädigende Wirkungen, Effekte an Leber, Nieren und Hoden und kanzerogene Effekte.

DEHP wird auch beim Menschen als reproduktionstoxisch und fruchtschädigend eingestuft, die Kanzerogenität hingegen ist umstritten.

Als besonders belastete Gruppen gelten Kinder, insbesondere Kleinkinder und Frühgeborene sowie beruflich Exponierte. Patienten, die sich in ständiger oder langer medizinischer Behandlung (Dialyse) befinden, haben ein besonderes Risiko, wenn ihr Blut mit Kunststoffen in Kontakt kommt.

Ziel des Szenarios soll die Modellierung zur Schätzung der Aufnahme von DEHP über die verschiedenen Eintragspfade sein. Die Realisierbarkeit einer bevölkerungsbezogenen Expositionsabschätzung hängt wesentlich von der Kenntnis der Eingangsgrößen und Eingangsverteilungen ab, in denen sich die Variabilität der einzelnen Variablen widerspiegelt. Diese Datengrundlage für ein DEHP-Szenario kann im Augenblick jedoch als eher unzureichend bezeichnet werden. Durch die großen Datenlücken bedingt, wären also nur Rahmenabschätzungen möglich. Neue Erkenntnisse über relevante Aufnahmewege könnten aus dieser Arbeit nicht hervorgehen. Das DEHP-Szenario wäre mit großen Unsicherheiten behaftet.

Problematisch ist aus Sicht der Projektteilnehmer der zu erkennende Widerspruch zwischen den Modellbetrachtungen vorhergesagter Expositionen¹ und den deutlich darüber liegenden Ergebnissen aus Humanbiomonitoring-Studien (z.B. Output-Verteilungen über Metaboliten²). Der Vergleich der vorhergesagten und empirischen Werte deutet darauf hin, dass einzelne Modellannahmen bezüglich der Aufnahme nicht angemessen erscheinen.

Eine ausführlichere Stellungnahme zu DEHP wird von den Projektmitarbeitern auch im Hinblick auf die Studie von Koch et. al.² und der Einschätzung der EU¹ noch erarbeitet.

¹ European Commission (2001): Risk Assessment Bis(2-ethylhexyl)phthalate. Consolidated Final Report.

² Koch H, Drexler H, Angerer J (2003): Die innere Belastung der Allgemeinbevölkerung mit Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). Umweltmed Forsch Prax; 8: 15-23.

6 Weiteres Vorgehen

Die Recherche der Daten- und Literaturgrundlagen zu den Expositionsvariablen ist weitgehend abgeschlossen. Als nächster Schritt steht die Beurteilung der Datenqualität dieser dokumentierten Daten und Literatur anhand der "Checkliste zur methodischen Qualität von Datensätzen" bevor.

Der Zugang zu einigen relevanten deutschen Datenbeständen ist beantragt und zum Teil bereits positiv entschieden worden. Nach weiteren positiv entschiedenen Datenanfragen und Übermittlungen durch die jeweiligen Datenhalter sollen diese Daten durch eine Sekundäranalyse im Projekt ausgewertet werden. Die Abstimmung einer einheitlichen Vorgehensweise bei der Sekundäranalyse dieser Daten in den Institutionen des Forschungskonsortiums wird derzeit zwischen den Projektpartnern vorbereitet. Neben dieser Sekundäranalyse wird die Literatur ausgewertet.

Aus den Sekundäranalysen der Daten und den Literaturlauswertungen werden Referenzwerte für Expositionsabschätzung ermittelt. Vorgesehen ist, dass diese Referenzwerte in die interaktive Datenbank aufgenommen werden. Dazu wird der Prototyp der entstehenden Software weiterentwickelt und mit den methodischen Arbeitsergebnissen im Projekt abgestimmt. Das entstandene Werkzeug zur Verteilungsanpassung und Simulation (SAS-Programm) wird in die Feinabstimmung übergehen. Dazu werden weitere methodische Aspekte der Expositionsabschätzung, wie Modellunsicherheit, Sensitivität und Korrelation bearbeitet und praktisch umgesetzt.

Die Bearbeitung der exemplarischen Szenarien steht zur Zeit im Mittelpunkt der Arbeit. Bei dieser Bearbeitung werden die o.g. methodischen Aspekte ebenfalls mit berücksichtigt werden.

Die ersten Ergebnisse dieser Projektarbeiten sollen in dem Workshop, der Ende Januar 2004 terminiert ist, vorgestellt werden. Zur Zeit laufen die Vorbereitungen zu diesem ersten Workshop zur Qualitätssicherung an. In diesem Rahmen werden die bisherigen Projektergebnisse einem breiten wissenschaftlichen und administrativ tätigen Auditorium vorgestellt und evaluiert. Von besonderer Bedeutung ist die Vorstellung einer Entwurfsfassung des entstehenden Leitfadens. Dazu sollen demnächst die bisherigen Projektergebnisse zusammengeführt und abgestimmt werden.

Wesentlicher Gegenstand des Workshops wird die wissenschaftliche Beratung der bisherigen Projektergebnisse sein. Auch eine Unterstützung bei der praktischen Umsetzung der Projektergebnisse in die administrative Praxis wird durch die Durchführung erwartet.

Die vorgesehene Durchführung einer Validierungsstudie ist nach Durchführung des Workshops geplant.

Hauptv./Vorg.	Inst.	Q1/03	Q2/03	Q3/03	Q4/03	Q1/04	Q2/04	Q3/04	Q4/04	Q1/05	Q2/05
Symposium I											
Vorstellung Leitfaden	BI,HB,HH										
Qualitätskriterien	BI,HB,HH										
Beispieldemonstration	BI,HB,HH										
Wiss.Diskussion	BI,HB,HH										
Organisation	BI										
Dokumentation Ergebnis	BI										
Validierungsstudien											
Datensammlung	HB,HH,H										
Modellspezifikation	HB,HH,H										
Modell-Anwendung	BI,HB,HH,H										
Modell-Revision	BI,HB,HH,H										
Modelltests	BI,HB,HH										
Dokumentation	BI,HB,HH,H										
Unsicherheitsanalysen	HB										
Sensitivitätsanalyse	HB										
Parameterbewertung	HH										
Modellevaluation	BI										
Daten II											
Dateneingabe (Stand 04)	HH,BI,H										
Methodenentwicklung II											
Software-Entw./Anwendg	HB										
Datenbank II											
Dokumentation	HH										
Programmevaluation	BI,HB,HH										
Einbindungstest @Risk	BI										
Schlussfassung	HH										
Berichterstattung											
Papierfassung	BI,HB,HH										
CD-Fassung	BI,HB,HH										
Berichtsanhang Daten	BI,HB,HH										
Tabellenwerk Papierfsg.	BI,HB,HH										
Tabellenwerk CD-Fassg	BI,HB,HH										
Abschlußsymposium											
Organisation	BI										
Eval. II / Leitfaden	BI,HB,HH										
Methoden der PQE	BI,HB,HH										
Validierungsstudie(n)	BI,HB,HH										
Dokumentation Ergebnis	BI,HB,HH										
Wiss. Empfehlungen	BI,HB,HH										

HH = Hamburg

HB = Bremen

H = Hannover

BI = Bielefeld

Literatur

AIHC (American Industrial Health Council) (1994): Exposure Factors Sourcebook. American Industrial Health Council, Washington DC.

AUH (Ausschuss für Umwelthygiene) (1995): Standards zur Expositionsabschätzung. Bericht des Ausschusses für Umwelthygiene. Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales Hamburg (Hrsg.), Hamburg.

Cullen A C, Frey H C (1999): Probabilistic Techniques in Exposure Assessment. Plenum Press, New York.

Cal-EPA (California Environmental Protection Agency) (1996): Air Toxics Hot Spots Program. Risk assessment guidelines. Part IV. Technical support document: Exposure assessment and stochastic analysis (Public review draft), December 1996.

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2001): Exposure Factors Sourcebook for European Population, Technical Report No. 79. ECETOC, Brussels.

European Commission (2001): Risk Assessment Bis(2-ethylhexyl)phthalate. Consolidated Final Report.

Hoffmann K, Schwabe R, Krause C, Schulz C, Seifert B & Ullrich D (1996): Umweltsurvey 1990/1991, Band IV: Personengebundene Exposition gegenüber flüchtigen organischen Verbindungen in den alten Bundesländern. UBA, F+E 11606 088, WaBoLu-Hefte 4/96, Berlin.

International Agency for Research on Cancer (1979): Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some Halogenated Hydrocarbons. Vol.20. 609 pp. Lyon, France.

International Agency for Research on Cancer (1995): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. Vol.63 509 pp. Lyon, France.

Koch H, Drexler H, Angerer J (2003): Die innere Belastung der Allgemeinbevölkerung mit Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). Umweltmed Forsch Prax; 8: 15-23.

Krause C, Chutsch M, Henke M, Huber M, Kliem C, Leiske M, Mailahn M, Schulz C, Schwarz E, Seifert B & Ullrich D (1991): Umweltsurvey , Band IIIc: Wohn-Innenraum: Raumluft. Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes, WaBoLu-Hefte 4/91, Berlin.

National Toxicology Program (1986): Technical Report Series No.311. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No.127-18-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). NIH Publication No.86-2567.196 pp. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, and Bethesda, MD.

National Toxicology Program (2002): Report on Carcinogens, Tenth Edition: Carcinogen Profiles 2002. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service and National Toxicology Program. NIEHS, Research Triangle Park, USA/NC.

U.S. EPA (US Environmental Protection Agency) (2000): Options for Development of Parametric Probability Distributions for Exposure Factors. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development. EPA/600/R-00/058, Washington DC.

U.S. EPA (US Environmental Protection Agency) (1997): Exposure Factors Handbook. Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment. EPA/600/P-95/002Fa, August 1997, Washington DC.