

Bewertung von Kombinationswirkungen chemischer Stoffe in der Bundesrepublik Deutschland

von

Ricarda Thier, Thomas Brüning und Hermann M. Bolt

Zusammenfassung

Durch gleichzeitige Einwirkung mehrerer Fremdstoffe kann es zu antagonistischen, unabhängigen oder synergistischen Effekten kommen. Ein wirksamer Schutz des Menschen vor Schadwirkungen erfordert auch die Abschätzung des Gefährdungspotenzials von Stoffkombinationen. Mathematische Modelle können zur Beschreibung von Kombinationswirkungen eingesetzt werden. Dabei wird zumeist entweder von unabhängigen Effekten oder von unbekanntem Wirkungsmechanismen ausgegangen. Bei der Anwendung mathematischer Verfahren für die Risikoextrapolation von Schadstoffgemischen kann das benutzte Modell im Extremfall auf das Ergebnis einen größeren Einfluss haben als der zugrunde liegende Datensatz. Zur Bildung toxischer Gemische können chemische, physikalische und biologische Vorgänge in der Umwelt führen. Im Körper können Kombinationswirkungen, die mit einer erhöhten Toxizität verbunden sind, durch erleichterte Resorption, durch Beeinflussung der Biotransformation infolge veränderter Enzymaktivität und durch nicht-enzymatisch vermittelte Reaktionen zustande kommen. Die chemische Kanzerogenese ist in besonderer Weise ein multifaktoriell bedingter Prozess. Deshalb sind Mechanismen der Kombinationswirkungen von Fremdstoffen bei diesem Prozess, einschließlich der sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Risikoextrapolation, auch regulatorisch von großer Wichtigkeit. Kombinationseffekte setzen nicht die simultane Aufnahme von Schadstoffen voraus. Die Einzelstoffe können auch nacheinander

und/oder auf unterschiedlichen Resorptionswegen in den Organismus gelangen. Um das Risiko von Stoffkombinationen einschätzen zu können, wurden Untersuchungen in der Umwelt, an zellulären Systemen und in Tierversuchen durchgeführt. Epidemiologische Studien zu Mischexpositionen erscheinen des Weiteren besonders bedeutsam. In solchen Untersuchungen wurden beispielsweise überadditive Wirkungen für die Kombinationen Rauchen mit Asbest, Rauchen mit Alkohol sowie Rauchen mit Benzidin nachgewiesen. Synergistische Wirkungen konnten in epidemiologischen Studien nur selten untersucht werden, weil die Exposition gegenüber den verschiedenen Schadstoffen dort meistens nicht genau eruiert werden kann und außerdem geringe Risiken auf diese Weise nicht erkannt werden. Eine weitere Fehlerquelle stellen bislang noch nicht erkannte Hochrisikogruppen dar. Das Krebsrisiko durch Schadstoffkombinationen für den Menschen und die dabei zu berücksichtigenden Probleme werden diskutiert. Aus den Darlegungen geht hervor, dass unter den heutigen Erkenntnissen eine exakte Quantifizierung dieses Risikos häufig nicht möglich ist. Es wird eine Übersicht über derzeit wichtige Regelungen, Überlegungen und Forschungsansätze zur Gemischproblematik im Bereich des Arbeits- und Gesundheitsschutzes gegeben.

Einleitung

In den letzten Jahren wurden größere experimentelle Forschungsvorhaben zur Kombinationstoxikologie in Angriff genommen,

und zwar sowohl in Europa (Jonker et al. 1996) als auch in den USA (Bond et al. 1997). Die *Europäische Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen, Bad Neuenahr-Ahrweiler GmbH*, hatte ein disziplinübergreifendes Projekt "*Umweltstandards: Kombinierte Expositionen und ihre Auswirkungen auf die Umwelt und den Menschen*" initiiert (Streffler et al. 2000). Zwischenergebnisse dieses Projektes ergaben die Notwendigkeit, auf der Grundlage einer früheren Studie für die Enquête-Kommission des Deutschen Bundestages "Schutz des Menschen und der Umwelt" eine erweiterte Monografie zu erstellen (Thier et al. 1998), welche eine wesentliche Grundlage des hier vorgelegten Artikels darstellt.

Mechanismen von Kombinationswirkungen

Als Ursache für Kombinationswirkungen spielen unterschiedliche Faktoren eine Rolle. Dies betrifft die Stoffaufnahme, die Interaktionen der im Körper vorhandenen Stoffe sowie die Beeinflussung der Biotransformation und der Toxikodynamik.

Die letale Dosis von Calciumcyanamid (Kalkstickstoff), das früher als Düngemittel eingesetzt wurde, wird für den Menschen mit ca. 40-50 g angegeben (Ludewig & Lohs 1991). Werden allerdings gleichzeitig geringe Mengen Alkohol genossen (z. B. zwei Gläser Bier), so können bereits etwa 0,35 g tödlich wirken, die normalerweise keine Vergiftungssymptome auslösen (Moeschlin 1980).

Eine ähnliche Alkoholintoleranz wird auch nach Aufnahme von Thiram (Tetramethylthiuramdisulfid, Vernetzungsmittel in der Gummiindustrie, Fungizid) oder Kohlendisulfid (Schwefelkohlenstoff) beobachtet.

Als Folgerung aus den aufgeführten Beispielen ergibt sich, dass Kombinationswirkungen nicht unbedingt eine simultane Einwirkung von Stoffen voraussetzen. Die Einzelstoffe können auch nacheinander

und/oder auf unterschiedlichen Wegen (über den Magen-Darm-Trakt, die Lunge oder die Haut) in den Organismus gelangen. Diesen Faktor muss man berücksichtigen, wenn die Gefährdung des Menschen durch Kombinationswirkungen eingeschätzt werden soll.

Die Beeinflussung von Chemikalien im Organismus wurde insbesondere für **Pharmaka** intensiv untersucht. Eine ausführliche Darstellung dieser Problematik wurde von Berenbaum (1989) veröffentlicht, wobei unter anderem auf Möglichkeiten zur Abschätzung des Ausmaßes von synergistischen Effekten aus pharmakologischer Sicht eingegangen wird. Die Übertragung pharmakologischer Methoden auf die Abschätzung des von umweltrelevanten Stoffgemischen ausgehenden Risikos wurde von Pöch (1993) diskutiert.

Im Vergleich zu den Pharmaka sind die aus der Umwelt aufgenommenen Stoffmengen in der Regel wesentlich geringer, wenn man von unkontrollierten Freisetzungen (z. B. bei Störfällen) absieht. Dies hat zur Folge, dass auch dadurch auftretende Blutspiegel in der Regel niedriger sind. Trotzdem sind die Mechanismen, die in beiden Fällen für die Wechselwirkungen im Körper verantwortlich sind, prinzipiell gleich. Nachfolgend sollen solche Prozesse diskutiert werden, die für umweltrelevante Stoffe von besonderer Bedeutung sind.

Epidemiologische Studien

Epidemiologische Methoden leisten einen wichtigen Beitrag zur Erkennung gesundheitlicher Risiken. Es handelt sich dabei häufig um Studien über Mischexpositionen. Expositionen gegen Einzelstoffe sind relativ selten und werden überwiegend in der Arbeitswelt beobachtet. Regelmäßig sind jedoch auch hier Mischexpositionen (Murli 1987).

Erschwert wird die Identifizierung von Risikofaktoren, wenn ein relativ schwacher durch einen starken Effekt überlagert wird. Dies ist z. B. der Fall, wenn aus den Rauchgewohnheiten der untersuchten Personen

resultierende gesundheitliche Gefährdungen von solchen differenziert werden sollen, die Umwelt- oder Arbeitsplatzfaktoren zugeschrieben werden könnten. Bislang wurden hauptsächlich Kombinationseffekte zwischen beruflichen Expositionen und Rauchgewohnheiten untersucht, da berufliche Expositionen gegen Schadstoffe relativ hoch sein können und das Rauchen einer der wichtigsten Risikofaktoren bei der Krebsentstehung ist.

Untersucht wurden **Rauchgewohnheiten** z. B. im Zusammenhang mit:

Radon-Isotopen ⇒ Lungenkrebs

- Archer et al. 1976
- Larsson & Damber 1982

Arsen ⇒ Lungenkrebs

- Pinto et al. 1978
- Pershagen 1985
- Hertz-Picciotto et al. 1992

Alkohol ⇒ Pharynx- und Speiseröhrenkrebs

- Swedish Cancer Committee 1992

Asbest ⇒ Lungenkrebs

- Hammond et al. 1979
- Hilt et al. 1985
- Dave et al. 1988

Chlormethylether ⇒ Lungenkrebs

- Weiss 1980

Benzidin ⇒ Blasenkrebs

- Bi et al. 1992

Die Ergebnisse dieser Studien sind untereinander nicht immer konsistent.

Eine prospektive Untersuchung von Weiss (1980) an 125 Chemiarbeitern ergab einen protektiven Effekt durch das Rauchen. Es traten innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren (1963-1972) 11 Lungenkrebsfälle in einem Teilkollektiv von 51 Personen auf, die gegen Bis(chlormethyl)ether exponiert waren. Im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv aus einer Studie von US-Veteranen (1 Millionen Fälle) ergab dies insgesamt

eine "Standard Mortality Rate" (SMR) von 2703 (Angabe in %). Das Risiko der Nichtraucher war verglichen mit dem der Raucher deutlich höher. Nichtraucher (8 Personen) und Exraucher (5 Personen) wurden zusammengefasst. Die Raucher (38 Fälle) verteilten sich auf 28 leichte (weniger als eine Packung pro Tag) und 10 starke Raucher (mehr als eine Packung pro Tag). Insgesamt entwickelten fünf der Raucher und sechs der Nichtraucher Lungenkarzinome. Die Nichtraucher teilten sich wie folgt auf: zwei von drei Exrauchern, drei von acht Personen, die nie geraucht hatten und eine von zwei Personen, die Zigarre geraucht hatten, erkrankten an Lungenkarzinomen. Von den erkrankten Rauchern gehörten vier Personen zu den schwachen und nur eine zu den starken Rauchern. Als Erklärungsmöglichkeit für das niedrigere Risiko der Raucher wurde von dem Autor ein protektiver Effekt durch deren erhöhte Schleimsekretion vorgeschlagen. Bis(chlormethyl)ether sei wiederum instabil in wässrigen Lösungen und würde demnach im Lungensekret zu inaktiven Produkten zerfallen.

Überadditive oder eher noch multiplikative Wirkungen durch die Kombination von Rauchen mit Asbestexposition sind hingegen gut belegt. Dave et al. (1988) fanden bei Rauchern ein gegenüber Nichtrauchern erhöhtes relatives Risiko von 5,1 (90 % Konfidenzintervall 2,6-9,8), während das von rauchenden Asbest-exponierten Minenarbeitern sogar um den Faktor 16,7 (90 % Konfidenzintervall 3,2-85,5) erhöht war. Die Autoren räumen hier allerdings ein, dass Radon als möglicher Risikofaktor evtl. nicht genügend berücksichtigt wurde. Dies war offensichtlich wegen der geringen Unterschiede bezüglich der Höhe der Radonexposition nicht möglich. Rothman (1986) beschreibt ein 50fach höheres Lungenkrebsrisiko bei rauchenden Asbestarbeitern im Vergleich zu Nichtrauchern, die nicht gegen Asbest exponiert waren. Nichtraucher haben ein 5fach höheres Risiko, Raucher ohne Asbestexposition ein 10fach höheres Risiko (Rothman 1986; s. 6.2.). Diese und zwei weitere Studien mit

Kollektiven aus anderen Industriezweigen - bestehend aus Isolierern (Hammond et al. 1979) und Arbeitern aus einer elektrochemischen Fabrik (Hilt et al. 1985) - belegen ebenfalls den multiplikativen Synergismus für Asbestexpositionen in Kombination mit Zigarettenkonsum.

Auch bei Exposition gegen Benzidin in Kombination mit Zigarettenkonsum wurden multiplikative Effekte festgestellt. Bi et al. (1992) untersuchten Benzidin-exponierte Kollektive (aus den drei chinesischen Städten Tijanin, Shanghai und Jilin) bestehend aus 1972 Arbeitern, die in den Jahren von 1972 bis 1977 gegen Benzidin exponiert waren. Diese wurden verglichen mit 1974 nichtexponierten Arbeitern. In allen drei Kollektiven war das Risiko, an einem Blasenkarzinom zu erkranken, deutlich und abhängig vom Ausmaß der Benzidinexposition erhöht. Insgesamt wurden 30 Blasenkarzinome in den belasteten Kollektiven und nur eines in der nichtexponierten Kontrollgruppe festgestellt. Von diesen 30 Fällen waren 8 zum Zeitpunkt der Auswertung bereits verstorben. Es resultierte eine "Standard Incidence Rate" (SIR) von 25 (95 % Konfidenzintervall 16,9-35,7) gegenüber einer von 1,2 in dem Kontrollkollektiv und eine "Standard mortality rate" von 17,5 (95 % Konfidenzintervall 7,5-34,5). Bei rauchenden "Benzidin-Arbeitern" wurde eine SIR von 31 (95 % Konfidenzintervall 20,4-46,4) festgestellt, während die Inzidenz bei den Nichtrauchern des exponierten Kollektivs lediglich eine SIR von 11 (95 % Konfidenzintervall 3,6-25,9) aufwies. Wenngleich die geringe Zahl von Blasenkarzinomen in der nicht exponierten Kontrollgruppe eine Auswertung bezüglich des Blasenkrebsrisikos durch Zigarettenkonsum nicht gestattete, rechtfertigen doch allein die Inzidenzen in der belasteten Gruppe die Annahme eines multiplikativen Risikos durch die Kombination von Rauchen mit einer Benzidin-Exposition, zumal Morrison und Cole (1982) bei Rauchern lediglich ein dreifach erhöhtes Risiko, an Blasenkrebs zu erkranken, feststellten.

Ähnliche Resultate im Zusammenhang mit beruflichen Expositionen und Zigarettenkonsum wurden von Bolm-Audorff et al. (1993) publiziert. Diese Autoren befragten 61 weibliche und 239 männliche Patienten, die an Urothelkarzinomen erkrankt waren. Als Kontrollkollektiv dienten 300 Personen mit gutartigen Erkrankungen des Urogenitalsystems. Erhöhte Risiken für Tumoren des harnableitenden Systems traten bei Arbeitnehmern auf, die in Chemiebetrieben beschäftigt waren sowie bei Friseuren und Malern. Die höchsten relativen Risiken wurden bei Chemiebetriebswerkern, Chemikern, Chemotechnikern und Chemielaboranten beobachtet. Nicht beruflich exponierte Raucher wiesen ein relatives Risiko von 3,5 (95 % Konfidenzintervall 2,2-5,8) und in den genannten "Risikoberufen" beschäftigte, exponierte Nichtraucher eins von 3,8 auf (95 % Konfidenzintervall 1,1-14,0). Beruflich exponierte Raucher hatten ein um den Faktor 16,2 (95 % Konfidenzintervall 5,1-51,6) erhöhtes Risiko für Urothelkarzinome gegenüber nicht beruflich exponierten Nichtrauchern, deren relatives Risiko gleich 1 gesetzt wurde. Es ist damit zu rechnen, dass von den hier untersuchten Chemiarbeitern eine Reihe von Personen gegen aromatische Amine exponiert waren (Bolm-Audorff et al. 1993).

Sind ausgehend von epidemiologischen Untersuchungen erhöhte Risiken erkennbar, ist es notwendig, Erklärungsmöglichkeiten zu finden, da erst die Kenntnis der Wirkungsmechanismen Gegenmaßnahmen ermöglicht.

Krebsrisiko durch Schadstoffkombinationen

Trotz der bestehenden Unsicherheiten wurde immer wieder versucht, den Anteil der bekannten Risikofaktoren an den auftretenden Krebserkrankungen zu bestimmen. Doll und Peto (1981) veröffentlichten eine Schätzung der prozentualen Anteile von Krebsrisikofaktoren an der Gesamtkrebsinzidenz, die häufig zitiert wird: Ernährung: 32 % (10-70 %), Tabak: 30 % (20-40 %), Sexual-

verhalten (Hygiene und Reproduktion): 7 % (1-13 %), berufsbedingt: 4 % (2-8 %), Alkohol: 3 % (2-4 %) und Umwelt: 2 % (<1-5 %).

Eine andere Schätzung über den Beitrag von Umwelt-Krebsrisikofaktoren zum Gesamtkrebsrisiko gibt einen Bereich von 12-38 % an (Bridbord et al. 1978). Makroepidemiologische Studien, die in Schweden durchgeführt wurden (Swedish Cancer Committee 1992), führten hingegen zu ähnlichen Wichtungen der Risikofaktoren, wie sie von Doll und Peto (1981) erhalten worden waren. Auch die Analyse von Daten aus 17 als "Problem-Gebiete" bezeichneten Gegenden, die von der EPA durchgeführt wurde, ergab, dass 2-3 % aller Krebsfälle durch Umweltverschmutzung und 3-6 % durch Strahlung verursacht seien (Gough 1990). Da diese Ergebnisse mit unterschiedlichen Methoden erzielt wurden, kann bei der Risikobewertung von solchen Schätzungen ausgegangen werden.

Die von Doll und Peto (1981) abgeschätzte Wichtung der Krebsrisikofaktoren bezieht sich auf den Bevölkerungsdurchschnitt. In Gegenden mit besonders hoher Schadstoffbelastung, resultierend aus hohen, unkontrollierten Freisetzungen (z. B. Störfälle, Altlasten), könnten sich regional auch andere Verhältnisse ergeben. Nach Schätzungen aus dem Jahre 1987 hätten sich beispielsweise in den USA etwa 25 000 Freisetzungen aus Unfällen oder ähnlichen Situationen ereignet und seien etwa 20 000 unkontrollierte Mülldeponien mit gefährlichen Stoffen identifiziert worden (Infante & Pohl 1988). Des weiteren können auch heute noch hohe Expositionen gegenüber Schadstoffen in der Arbeitswelt auftreten.

Es muss somit festgestellt werden, dass Schätzungen über den Anteil anthropogener Umweltrisikofaktoren an der Gesamtheit gesundheitlicher Risikofaktoren erhebliche Unsicherheiten beinhalten, die aus den Gründen, die in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt wurden, nicht ausgeräumt werden können. Dies spiegelt sich auch in

den von Doll und Peto (1981) angegebenen Schwankungsintervallen wider, die wahrscheinlich auch mit moderneren statistischen Methoden nicht wesentlich eingeschränkt werden können. Man muss demnach feststellen, dass nach heutigen Erkenntnissen eine exakte Quantifizierung der gesundheitlichen Risiken nicht möglich und wahrscheinlich auch zukünftig nicht zu leisten ist. Zu beachten bei den genannten Schätzungen ist, dass diese sich nur auf das Krebsrisiko beziehen. Über die Anteile anthropogener Risikofaktoren an anderen Erkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Allergien oder Erkrankungen des Nervensystems) liegen weit weniger publizierte Angaben oder Schätzungen vor.

Regulatorische Ansätze in der Bundesrepublik Deutschland

Um den Menschen vor Schadstoffwirkungen zu schützen, wurden auf der Basis des Chemikaliengesetzes Regelungen zum Umgang mit gefährlichen Stoffen erlassen. Die Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) regelt u. a. den Umgang mit Gefahrstoffen. In diesem Rahmen erarbeitet der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS). Die TRGS 900 nennt die gültigen Grenzwerte in der Luft und in biologischem Material.

Die maximale Arbeitsplatzkonzentration (**MAK**) gibt die zulässige Höchstkonzentration (mg/m^3 oder ml/m^3) des jeweiligen Arbeitsstoffes am Arbeitsplatz in der Atemzone des Arbeitnehmers an. Sie soll gewährleisten, dass bei Einhaltung der MAK-Werte *"bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich 8stündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt"* wird.

Biologische Arbeitsstoff-(Arbeitsplatz)-Toleranz-Werte (BAT-Werte) beziehen sich auf analytische Parameter (z. B. Enzymaktivität; Arbeitsstoff- bzw. Metabolitenkonzentration) im biologischen Material

(z. B. Blut, Harn). Wissenschaftliche Untersuchungen ergaben, dass bei inhalativer Aufnahme zwischen Arbeitsstoffkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz und den BAT-Wert-Parametern (z. B. Gehalt im Blut) in der Regel eine Korrelation besteht. Es besteht damit eine zusätzliche Möglichkeit, die Schadstoffbelastung von Arbeitnehmern zu kontrollieren.

Die Aufstellung und Begründung von MAK- und BAT-Werten erfolgt durch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). *„Maßgebend sind dabei wissenschaftlich fundierte Kenntnisse des Gesundheitsschutzes, nicht technische und wirtschaftliche Möglichkeiten der Realisation in der Praxis“* (DFG 1999).

Die jeweils erarbeiteten Grenzwertvorschläge werden in der MAK- und BAT-Werte-Liste (DFG 1999) publiziert. Diese Liste wird laufend, entsprechend den neuesten wissenschaftlichen Forschungsergebnissen, aktualisiert. Bei einer Übernahme in die TRGS 900 erhalten die Werte rechtsverbindlichen Charakter.

Krebserzeugende Arbeitsstoffe

Für gentoxisch wirkende krebserzeugende Arbeitsstoffe können, nach allgemeiner Auffassung, keine wissenschaftlich fundierten Grenzen einer gesundheitlichen Unbedenklichkeit angegeben werden. Auch bei geringer Exposition ist hierbei ein „Restrisiko“ der Krebsgefährdung nicht auszuschließen. Dies ist bedingt durch die Wirkungsmechanismen dieser Stoffe, die irreversibler Natur sind und bei denen keine Schwellendosis angegeben werden kann. Ausnahmen von dieser Regel könnten solche Kanzerogene bilden, deren Wirkung auf reversiblen Mechanismen beruhen (sogenannte Promotoren). Die Diskussion, ob für letztgenannte Stoffe eine Schwellendosis angegeben wer-

den kann, unter der keine gesundheitsgefährdenden Wirkungen befürchtet werden müssen, wird derzeit geführt.

In Konsequenz dieser Grundüberlegungen werden für den Arbeitsplatzbereich für krebserzeugende Arbeitsstoffe Technische Richtkonzentrationen (TRK) festgelegt. Die TRK-Werte werden vom „Ausschuss für Gefahrstoffe“ aufgestellt. Für deren Festlegung sind die analytische Nachweisgrenze, die technischen Möglichkeiten der Expositionsminimierung und die Berücksichtigung der vorliegenden arbeitsmedizinischen Erfahrungen sowie der toxikologischen Erkenntnisse maßgebend. Es besteht für die Arbeitgeber die generelle Verpflichtung, die technischen Möglichkeiten zur Minimierung dieser Expositionen auszuschöpfen.

Von der Deutschen Forschungsgemeinschaft aufgestellte Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) geben Zusammenhänge zwischen Schadstoffkonzentrationen am Arbeitsplatz und Parametern im biologischen Material an.

MAK- und TRK-Werte gelten für reine Stoffe. Bezüglich der Luftgrenzwerte für Schadstoffgemische am Arbeitsplatz ist das derzeit gültige Bewertungsverfahren in der TRGS 403 festgelegt.

Es wird dort darauf hingewiesen, dass sich *„Grenzwerte für Stoffgemische in der Luft am Arbeitsplatz derzeit in der Regel nicht wissenschaftlich begründen lassen“*. Da jedoch *„Stoffgemische am Arbeitsplatz häufig auftreten (Lösemittel, Schleifstaub, Gichtgase, Schweißbrauche), wird für die zu treffenden sicherheitstechnischen Maßnahmen eine Orientierungshilfe benötigt.“*

Die Berechnung von Grenzwerten für Schadstoffe in Gemischen am Arbeitsplatz beruht auf der Annahme eines additiven Synergismus. Die zulässige Gesamtbelastung ergibt sich aus der folgenden Formel:

$$I_{\text{MAK}} = \frac{C_1}{\text{MAK}_1} + \frac{C_2}{\text{MAK}_2} + \dots + \frac{C_n}{\text{MAK}_n} = \frac{n}{i=1} = \frac{C_i}{\text{MAK}_i} = \frac{\sum_{i=1}^n I_i}{i=1}$$

I_{MAK}	=	Bewertungsindex
I_i	=	Einzelindex
C_1 bis C_n	=	über die gleiche Arbeitsschicht gemittelte Durchschnittskonzentration des Stoffes 1 bis n (definiert in der TRGS 900)
MAK_1 bis MAK_n	=	MAK-Wert des Stoffes 1 bis n

Ergibt die Summe der Quotienten aus gemittelter Durchschnittskonzentration und MAK-Wert von den in der Luft vorhandenen Stoffen einen Wert über 1, dann ist der betroffene Arbeitnehmer zu stark exponiert. Die Schichtmittelwerte werden nach der TRGS 403 ermittelt. Für MAK- und TRK-Werte werden getrennte Indizes berechnet.

Zur Vereinfachung der praktischen Anwendung ist es möglich, die Formel nicht anzuwenden, wenn *“im Einzelfall für bestimmte Stoffgemische wissenschaftlich begründete Gemischgrenzwerte aufgestellt sind”*. Dies wäre für Stoffe möglich, die gleiche Wirkungscharakteristika aufweisen. Des Weiteren kann von diesem Bewertungsverfahren abgewichen werden, *“wenn dies arbeitsmedizinisch oder toxikologisch begründet werden kann”*.

Des Weiteren kann ein vereinfachtes Bewertungsverfahren angewendet werden, indem für Kontrollmessungen im Sinne der TRGS 403 *“anstatt der Erfassung aller Stoffe eines Stoffgemisches eine auf Leitsubstanzen reduzierte Erfassung vorgenommen wird, wenn die Konzentrationsverhältnisse der Komponenten in der Luft untereinander gleichbleibend sind”*.

Es ergeben sich bei der Gemischproblematik besondere analytische Probleme. Für einige Substanzen liegen TRK-Werte nur etwa um den Faktor 5 über der Nachweisgrenze. Grenzwerte unterhalb der Nachweisgrenze vorzuschreiben, ist nicht sinnvoll. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, müssen

für die Berechnung der Bewertungsindizes nur Stoffe berücksichtigt werden, deren *“Konzentration größer als 10 % des für den jeweiligen Stoff gültigen Grenzwertes sind”*. Erlaubt die zur Verfügung stehende Messtechnik kein Urteil darüber, ob diese 10 %-Grenze erreicht wird, kann der betreffende Stoff unberücksichtigt bleiben.

Für die Technischen Richtkonzentrationen (TRK-Werte) gilt die gleiche Formel (TRGS 403). Dadurch ist gewährleistet, dass der Grenzwert für jeden einzelnen Stoff auch bei Exposition gegen ein Gemisch nicht überschritten wird.

BAT-Werte werden nur für die Exposition gegen den entsprechenden einzelnen Arbeitsstoff aufgestellt. Es bietet sich jedoch auch hier an, Beanspruchungsparameter des Organismus als Kriterium für die Beurteilung der Gesamtexposition bei solchen Stoffen einzusetzen, die den gleichen Wirkungsmechanismus aufweisen. In den USA wird dies bereits diskutiert. Ein Beispiel dafür ist die Cholinesteraseinhibition durch Carbamate und die bereits oben erwähnten Organophosphate.

Die bisher aufgeführten Regelungen beziehen sich auf die Situation am Arbeitsplatz. Regelungen für den Gehalt an umwelt-offenen Schadstoffen existieren für Trinkwasser und Nahrungsmittel (z. B. Rückstände, Zusätze) sowie für die Luft (Immissionskonzentrationen). Grenzwerte für Luftkontaminationen außerhalb des Arbeitsplatzes müssen generell deutlich unter den entsprechenden MAK-Werten liegen. Die in

der Umgebungsluft vorhandenen Stoffe werden zwangsläufig und permanent von allen Menschen eingeatmet, unabhängig vom Gesundheitszustand, Alter, Geschlecht und individuellen Besonderheiten.

Bei der Beurteilung der von Mischexpositionen ausgehenden gesundheitlichen Risiken wird derzeit in der Bundesrepublik Deutschland die Annahme zugrunde gelegt, dass Wechselwirkungen vernachlässigbar gering und die Effekte sich näherungsweise entsprechend einem additiven Synergismus verhalten. Diese Sichtweise findet auch Ausdruck in den von Bund und Ländern erlassenen Vorschriften zum Umgang mit Gefahrstoffen.

Besondere Bedeutung unter den Schadstoffen in der Luft haben kanzerogene Stoffe. Die Umweltministerkonferenz (UMK) beauftragte den Länderausschuss für Immissionsschutz (LAI), Beurteilungsmaßstäbe für das Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen aufzustellen, eine rechtliche Bewertung vorzunehmen und Maßnahmenvorschläge zu erarbeiten. Zu diesem Zweck wurde die Arbeitsgruppe "Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen" gebildet. Aus deren Aktivitäten resultierte eine Liste von Schadstoffen, die als Leitsubstanzen vorgeschlagen wurden, um das Krebsrisiko in entsprechend belasteten Gebieten beurteilen zu können. Es handelt sich dabei um Arsen und seine anorganischen Verbindungen, Asbestfasern, Benzol, Cadmium und seine Verbindungen, Dieselmotor-Emissionen, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane.

Bei den Vorschlägen für Höchstkonzentrationen der ausgewählten Leitsubstanzen bei Mischexpositionen wurden eine 70jährige permanente Exposition und ein additiver Synergismus in Bezug auf das kanzerogene Potenzial der Einzelsubstanzen zugrunde gelegt. Die Arbeitsgruppe hat auf Basis dieser Berechnungen Maßnahmen für die Begrenzung von Emissionen mit kanzerogenen Stoffen vorgeschlagen.

Einige Grundüberlegungen der Beurteilungsmaßstäbe, die zur Regelung und Kontrolle des Umganges mit Gefahrstoffen am Arbeitsplatz erarbeitet wurden, können unter Berücksichtigung ökologischer und medizinischer Erkenntnisse sowie der oben erwähnten Besonderheiten auch auf umweltoffene Schadstoffe übertragen werden. Daher orientiert sich der LAI bei der Risikoextrapolation in bezug auf mögliche Gesundheitsschäden durch kanzerogene Luftverunreinigungen im Prinzip an der oben erwähnten TRGS 403. Unter der Prämisse, dass nur additive Effekte relevant sind, wurde ein entsprechender mathematischer Ansatz auf die oben aufgeführten krebserzeugenden Leitsubstanzen angewendet, weil diese nach Meinung des LAI das im Wesentlichen zu berücksichtigende Krebsrisiko durch umweltoffene Kanzerogene darstellen.

Problematisch bei dieser Risikoextrapolation ist, dass die Auswahl des Rechenansatzes größeren Einfluss haben kann als die zugrundeliegenden biologischen Daten. Das anzuwendende mathematische Verfahren hängt wiederum davon ab, ob bei Stoffgemischen von antagonistischen, additiven oder überadditiven Wirkungen ausgegangen wird. Die Auswirkungen, die die Anwendung unterschiedlicher Rechenansätze bzw. statistischer Modelle auf das Resultat der Risikoextrapolation haben können, wurden von Upton (1985) dargestellt.

Ein weiterer wesentlicher Einwand gegen die Betrachtungsweise des LAI ist der Umstand, dass zwei Komponenten (PAH, Dieselmotor-Emissionen), selbst Stoffgemische sind, die in quantitativer Hinsicht bedeutsame Umweltbelastungen darstellen und als krebserregend für den Menschen gelten, wie Einzelsubstanzen behandelt wurden. Diese Stoffgemische bestehen aus mehreren hundert Substanzen, von denen einzelne Verbindungen krebserregend wirken, andere als krebserregend angesehen werden und weitere für eine Beurteilung nicht ausreichend untersucht sind. Ihre Bewertung als Gesamtgruppe (z. B. PAH) mit Hilfe von Leit-

substanzen ist daher mit Unsicherheiten verbunden, u. a. auch deshalb, weil der Anteil der Einzelsubstanzen und die Zusammensetzung des Gemischs schwanken kann.

Zu den vom LAI (1992) für die Bewertung aufgeführten krebserzeugenden Substanzen gehören PAH und Asbest, deren kanzerogene Wirkungen auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen. Es ist bekannt, dass bei simultaner Einwirkung dieser beiden Stoffe in Bezug auf das Krebsrisiko überadditive Effekte auftreten (Swedish Cancer Committee 1992). Hieraus ergibt sich die Frage, ob die Voraussetzung des LAI, dass insbesondere in niedrigen Dosisbereichen ein annähernd additiver Synergismus vorliegt, tatsächlich immer zutrifft.

Weiterhin ist in jüngster Zeit auch der Wert von Benzo[a]pyren als Leitsubstanz für PAH (siehe LAI 1992) in Frage gestellt worden. Das kanzerogene Potenzial von Zigarettenrauch, Dieselabgasen (nach neuer Diktion "Dieselmotor-Emissionen", da dieser Begriff die festen Emissionsbestandteile einschließt) bez. Koksofen-Emissionen korreliert nicht immer mit dem Gehalt an Benzo[a]pyren, sondern eher mit dem Anteil an stickstoffhaltigen aromatischen Komponenten. Außerdem spielt die Bioverfügbarkeit der Kanzerogene (Adsorption an Partikel) eine Rolle (Holmberg 1993). Es sei hier darauf hingewiesen, dass bei der Beurteilung von Stoffgemischen am Arbeitsplatz entsprechend der TRGS 403, Leitsubstanzen zur Erfassung aller Stoffe eines Stoffgemisches nur dann dienen können, "*wenn die Konzentrationsverhältnisse der Komponenten in der Luft untereinander gleichbleibend sind*". Dies ist bei Umweltchemikalien in der Regel nicht der Fall.

Weiterhin wird in der TRGS 403 darauf hingewiesen, dass sich "*Grenzwerte für Stoffgemische in der Luft am Arbeitsplatz derzeit in der Regel nicht wissenschaftlich begründen lassen*". Die Regelung gilt demnach vorbehaltlich neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse.

Diskussion und Bewertung

Da die am Arbeitsplatz zu regulierenden Fremdstoffkonzentrationen sehr viel höher sind als in anderen Regulationsbereichen, ist es sinnvoll, zunächst diesen Problemkomplex von anderen Bereichen der Regulation abzutrennen.

Bei der Setzung von Grenzwerten am Arbeitsplatz erfolgt zunächst eine Beschreibung der biologischen Stoffwirkungen, gefolgt von der Feststellung einer Dosis oder Konzentration ohne Wirkung. Unterhalb dieser Konzentration wird nach dem in der Senatskommission der DFG zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe üblichen Vorgehen der MAK-Wert festgelegt, wobei normalerweise aus praktischen Gründen Abstufungen von MAK-Werten in Konzentrationsstufen von 1, 2, 5, 10, 20 etc. eingehalten werden.

Unsicherheiten in der Datenlage werden entweder dadurch berücksichtigt, dass diese in der Begründung verbalisiert werden (bevorzugtes Vorgehen der MAK-Kommission), oder indem ein formaler "Uncertainty Factor" eingeführt wird (bevorzugtes Vorgehen der SEG bei der Kommission der Europäischen Gemeinschaften). Nach Prüfung (u. a. auf praktische Durchführbarkeit) durch den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) wird die Grenzwerteliste als TRGS 900 durch den BMA publiziert.

Bei Kombinationen von Stoffen sind aus wissenschaftlicher Sicht die folgenden Unterscheidungen möglich:

- Bei unabhängiger Wirkung, zumal an unterschiedlichen Erfolgsorganen, könnte theoretisch für jeden einzelnen Stoff der dazugehörige MAK-Wert ausgeschöpft werden.
- Bei einer additiven Wirkung wäre aus wissenschaftlicher Sicht eine Summenregel, so wie sie in der TRGS 403 niedergelegt ist, anzuwenden.
- Bei überadditiven Wirkungen müssten besondere Regelungen getroffen werden. Überadditive Wirkungen sind jedoch im

niedrigeren Dosis-Konzentrations-Bereich, d. h. unterhalb der MAK-Werte, theoretisch sehr selten zu erwarten, da ihnen meistens pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen zugrunde liegen, die höhere Dosen erfordern.

Der in der Bundesrepublik Deutschland geschlossene Kompromiss der TRGS 403 fasst die additiven Wirkungen korrekt, aber unabhängige Wirkungen im Prinzip sehr viel schärfer, als es theoretisch notwendig wäre. Da dies aber zur "sicheren Seite" hin ausschlägt, kann aus politischer Sicht dieses Verfahren durchaus als für die Regulation geeignet erscheinen. Potenzierende Wirkungen sind, wie oben gesagt, in der Praxis bei niedrigen Dosen selten. Beispiele hierfür wurden angeführt; ein praktisches Beispiel mag die Interferenz zwischen dem Lösemittel Trichlorethylen und der Aufnahme von Ethanol darstellen, welche die Trichlorethylen-Toxizität auf das ZNS potenziert. Die wissenschaftliche Ableitung, die der TRGS 403 zugrundeliegt, bezieht sich in erster Linie auf Beispiele aus dem Bereich der Lösemittel.

Besonderer Forschungsbedarf besteht im Hinblick auf praktisch wichtige Kombinationen, insbesondere auch von Reizstoffen, die in der derzeitigen Diskussion um Grenzwertfestsetzungen aktuell geworden sind. Diesem Petitum wird das in diesem Bericht mehrfach erwähnte Forschungsprogramm der TNO in den Niederlanden (Feron et al. 1993; Jonker et al. 1996) gerecht. In diesem Zusammenhang sei besonders auf die zusammenfassende Darstellung von Cassee (1995) verwiesen.

Bei komplizierter zusammengesetzten Gemischen, wie sie in der Praxis häufig vorkommen, fehlt meist entweder die experimentelle Datenbasis oder die theoretische Grundlage für eine entsprechende Berechnung. Jedoch sind auch komplizierte Gemische einer allgemeinen wissenschaftlichen Behandlung zugänglich, bei denen die Einzelkomponenten eine gleichgerichtete Wir-

kung ausüben bez. über den gleichen Rezeptor wirken. Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass eine generelle Lösung für das Problem der quantitativen Erfassung und Beurteilung von Kombinationswirkungen chemischer Stoffe nicht anzugeben ist und auch in Zukunft nicht angebar sein wird. Daher müssen praktische Vorgehensweisen Kompromisse schließen (Bolt & Mumtaz 1996).

Neben Grenzwerten, die unter wissenschaftlich-toxikologischen Gesichtspunkten abgeleitet sind, gibt es Grenzwerte, die nicht wissenschaftlich begründet sind, sondern die gänzlich auf politischer Setzung beruhen. Als Beispiel kann die Regelung der Trinkwasserverordnung genannt werden, die eine Begrenzung für den Gehalt von Trinkwasser an chemischen Stoffen zur Pflanzenbehandlung und Schädlingsbekämpfung, einschließlich toxischer Hauptabbauprodukte sowie für polychlorierte bez. polybromierte Diphenyle und Terphenyle für jede Einzelsubstanz auf einen Grenzwert von 0,1 µg/l und für die Gesamtheit dieser Stoffe auf 0,5 µg/l vorsieht. Grundlage für diese Regelung, die auf der Direktive 80/778/EEC der EG beruht, waren frühere analytische Nachweisgrenzen.

Insgesamt erscheint es bei der Diskussion um Grenzwerte, insbesondere auch für die Diskussion von Grenzwerten für Stoff-Kombinationen notwendig zu sein, dass in der Argumentation eine saubere gedankliche Trennung von (a) toxikologisch-wissenschaftlichen Grundlagen, (b) wissenschaftlichen und regulatorischen Konventionen und (c) politischen Setzungen vorgenommen wird. Werden diese Grenzen verwischt, so ergeben sich zwangsläufig nebelhafte Diskussionen, die kaum zu einem Ergebnis führen.

Literatur

- Archer VE, Gillam JD, Wagoner JK (1976). Respiratory disease mortality among uranium miners. *Ann NY Acad Sci* 271: 280-293.
- Berenbaum MC (1989). What is synergy? *Pharmacol Rev* 41: 93-141.
- Bi W, Hayes RB, Feng P, Qi Y, You X, Zhen J, Zhang M, Qu B, Fu Z, Chen M, Co Chien HT, Blot WJ (1992). Mortality and incidence of bladder cancer in benzidine-exposed workers in China. *Am J Ind Med* 21: 481-489.
- Bolm-Audorff U, Jöckel K-H, Kilguss B, Pohlabein H, Siepenkothen T (1993). Berufliche Risikofaktoren für Urogenitalkarzinome. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmed* 33: 143-147.
- Bolt HM, Mumtaz MM (1996). Risk assessment of mixtures and standard setting: working towards practical compromises. *Fd Chem Toxicol* 34: 1179-1182.
- Bond JA, Leavens TL, Seaton MJ, Medinsky MA (1997). Predicting the toxicity of chemical mixtures based on knowledge of individual compounds. *CIIT Activities* 17 (12): 1-8.
- Bridbord K et al. (1978). Estimates of the fraction of cancer in the United States related to occupational factors. Washington: US Department of Health, Education and Welfare [zitiert in: Doll & Peto 1981].
- Cassee FR (1995). Upper respiratory tract toxicity of mixtures of aldehydes. In vivo and in vitro studies. Ph.D. thesis. Utrecht: University of Utrecht.
- Dave SK, Edling C, Jacobsson P, Axelson O (1988). Occupation, smoking and lung cancer. *Brit J Ind Med* 45: 782-790.
- DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (1999). MAK- und BAT-Werte-Liste 1999. DFG (Ed.). Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft.
- Doll R, Peto R (1981). The causes of cancer: quantitative estimations of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66: 1191-1308.
- Feron VJ, Jonker D, Groten JP, Horbach GJM, Cassee FR, Schoen ED, Opdam JJG (1993). Combination toxicology: From challenge to reality. *Toxicology Tribune* No. 14.
- Gough M (1990). How much cancer can EPA regulate away? *Risk Anal* 10: 1-6.
- Hammond EC, Selikoff IJ, Seideman H (1979). Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci* 330: 473-490.
- Hertz-Picciotto I, Smith AH, Holtzman D, Lipsett M, Alexeeff G (1992). Synergism between occupational arsenic exposure and smoking in the induction of lung cancer. *Epidemiology* 3: 23-31.
- Hilt B, Langard S, Anderson A, Rosenberg J (1985). Asbestos exposure, smoking habits, and cancer incidence among production and maintenance workers in an electrochemical plant. *Am J Ind Med* 8: 565-577.
- Holmberg B (1993). The application of OEL's in the context of complex exposures. In: Beije B, Lindberg P (Eds.): Proceedings of the First International Course on OEL's, April 19-23, 1993 in Visby, Sweden. Solna: Arbetsmiljöinstitutet. (Arbete och Hälsa, No. 15).
- Infante PF, Pohl GK (1988). Living in a chemical world: actions and reactions to industrial carcinogens. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 8: 225-249.

Jonker D, Woutersen RA, Feron VJ (1996). Toxicity of mixtures of nephrotoxicants with similar or dissimilar mode of action. *Fd Chem Toxicol* 34: 1075-1082.

LAI (Länderausschuss für Immissionschutz) (1992). Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen, Entwicklungen von "Beurteilungsmaßstäben für kanzerogene Luftverunreinigungen" im Auftrage der Umweltministerkonferenz. Düsseldorf: Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen.

Larsson L-G, Damber L (1982). Interaction between underground mining and smoking causation of lung cancer: A study of non-uranium miners in Northern Sweden. *Cancer Detect Prev* 5: 385-389.

Ludewig R, Lohs K (1991). Akute Vergiftungen: Ratgeber für toxikologische Notfälle (S. 170). 8. Aufl. Jena: G. Fischer.

Moeschlin S (1980). Klinik und Therapie der Vergiftungen. 6. Neubearb. Aufl. Stuttgart: Thieme.

Morrison AS, Cole P (1982). Urinary tract. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (Eds.): Cancer epidemiology and prevention (pp. ???). Philadelphia, PA: Saunders.

Murti KCR (1987). Occupational experiences of exposure to mixtures of chemicals. In: Vouk VB, Butler GC, Upton AC, Parke DV, Asher SC (Eds.): Methods for assessing the effects of mixtures of chemicals (pp. ???). Verlag ???

Pershagen G (1985). Lung cancer mortality among men living near an arsenic-emitting smelter. *Am J Epidemiol* 122: 684-694.

Pinto SS, Henderson V, Enterline PE (1978). Mortality experience of arsenic-exposed workers. *Arch Environ Health* 33: 325-331.

Pösch G (1993). Combined effects of drugs and toxic agents. New York: Springer-Verlag.

Rothman K (1986). Modern epidemiology. Boston, MA: Little, Brown and Company.

Streffer C, Bückner J, Cansier A, Cansier D, Gethmann CF, Guderian R, Hanekamp G, Henschler D, Pösch G, Reh binder E, Renn O, Slesina M, Wuttke K (2000). Umweltstandards: Kombinierte Expositionen und ihre Auswirkungen auf den Menschen und seine Umwelt. Berlin: Springer-Verlag.

Swedish Cancer Committee (1992). Cancer: Causes and prevention. Washington, DC: Taylor & Francis.

Thier R, Brüning T, Bolt HM (1998). Kombinationswirkungen in der Toxikologie. Egelbach: Verlag Hänsel-Hohenhausen.

TRGS 403 (1989). Bewertung von Stoffgemischen in der Luft am Arbeitsplatz. *Bundesarbeitsblatt* (10): 71

TRGS 900 (1985). Grenzwerte in der Luft am Arbeitsplatz. *Bundesarbeitsblatt* (12), 54-104.

Upton AC (1985). Epidemiology and risk assessment. In: Proc. of a symposium on epidemiology and health risk assessment, Columbia, MD, May 14-16, 1985 (pp 18-36). Cincinnati, OH: Centers for Disease Control/NIOSH.

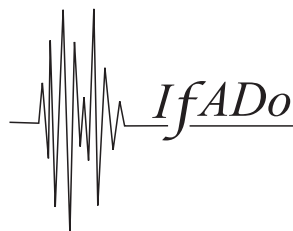
Weiss W (1980). The cigarette factor in lung cancer due to chloromethyl ether. *J Occup Med* 22: 527-529.

Arbeitsphysiologie *heute*

Bd. 2 (2000)

Herausgegeben von

H.M. Bolt
B. Griefahn
H. Heuer
W. Laurig



Dortmund

ISBN 3-00-005984-9

Alle Rechte vorbehalten.

© *IfADo*, Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund
Ardeystr. 67, D-44139 Dortmund
Tel.: 0231/1084-0
Fax: 0231/1084-308
<http://www.ifado.de>

Druck: Koffler-Druck, Dortmund

Printed in Germany

Vorwort

Im Rahmen der Projektplanungen im *IfADo* wurden in einem moderierten Workshop im Laufe des Jahres 1998 übergreifende Themengebiete identifiziert, die für die mittel- und langfristige Projektplanung des Instituts von Bedeutung erscheinen. In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass die Thematik von Kombinationswirkungen im Institut interdisziplinär bearbeitet werden sollte.

Eine weitere Vertiefung der internen Diskussion erfolgte in einem Workshop „Kombinationswirkungen“, der am 16.04.1999 im Institut stattfand und der erstmals Beiträge aus verschiedenen Projekten und Fachdisziplinen des Instituts für eine übergreifende Betrachtung vereinte. In der Aufarbeitung dieser Diskussion entstand der Vorschlag, die Ergebnisse des Workshops weiter zu vertiefen und in dem hiermit vorgelegten 2. Jahresband unserer Schriftenreihe „Arbeitsphysiologie heute“ niederzulegen.

Mit diesem Vorlauf ist der vorgelegte Band einem übergreifenden Generalthema gewidmet. Er soll einerseits Diskussionen aus dem Institut nach außen anregen, andererseits aber auch dazu dienen, die interne Diskussion des Themas von Kombinationswirkungen weiter zu fördern.

Univ.-Prof. Dr. Dr. Hermann M. Bolt
(Institutsdirektor des *IfADo*)