

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seite
Vorwort	1
Zusammenfassung	3
1 Einleitung	7
2 Zur Humankanzerogenität der PCDD/F	11
2.1 Neuere epidemiologische Untersuchungen zur Krebsmortalität und -inzidenz.....	11
2.2 Bewertung von TCDD durch die IARC und Bewertung gemäß der EU-Gefahrstoffverordnung.....	17
3 Toxikologische Aspekte einer Risikoabschätzung mit epidemiologischen Daten	21
3.1 Toxikokinetik.....	21
3.2 Toxizitätsäquivalente (toxic equivalencies - TEQ) und toxische Äquivalenzfaktoren (toxic equivalence factors - TEF).....	29
4 Beschreibung der Datengrundlage	33
5 Retrospektive quantitative Abschätzung der PCDD/F-Belastung und Wahl der Dosisparameter	39
5.1 Grundlagen.....	39
5.2 Deskription der Subgruppe mit PCDD/F-Messungen	42
5.3 Adjustierte Rückrechnung auf den Zeitpunkt „Expositionsende“	47
5.3.1 Methode	47
5.3.2 Ergebnisse.....	48
5.4 Abschätzung der produktionsbereichsspezifischen Dosisraten	51
5.4.1 Methode	51
5.4.2 Ergebnisse.....	56
5.4.3 Zusammenfassende Bewertung	72
6 Analysen	79
6.1 Vorbemerkungen.....	79
6.1.1 Wahl der Endpunkte und Analyseverfahren	79
6.1.2 Kovariablen.....	81
6.1.3 Latenzzeitanalysen.....	82
6.1.4 Vergleichsgruppe	82
6.1.5 Berücksichtigung von Hintergrundwerten.....	83
6.1.6 Umrechnung von kumulativer Dosis in Konzentration, Aufnahme- rate und Zufuhr	84
6.2 SMR-Analysen.....	86
6.2.1 Methoden.....	86
6.2.2 Ergebnisse.....	88

6.3.2	Ergebnisse.....	96
6.4	Cox-Regression (proportional hazards model).....	101
6.4.1	Statistische Methodik.....	101
6.4.2	Ergebnisse für die Gesamtkrebs-Sterblichkeit.....	104
6.4.3	Ergebnisse für Lungenkrebs.....	127
6.4.4	Robustheitsuntersuchungen.....	128
6.5	Zusammenfassung von Kapitel 6.....	132
7	Risikoabschätzung.....	134
7.1	Dosis-Wirkungs-Beziehungen.....	134
7.2	Methodik.....	135
7.3	Unit Risk Schätzung für TCDD und TEQ auf der Basis der täglichen Gesamtaufnahme.....	137
7.4	Unit Risk Schätzung für TCDD und TEQ auf der Basis der Immissionsbelastung (inhalative Aufnahme).....	140
7.5	Vergleich der Ergebnisse zu dem Entwurf einer Risikoabschätzung für TCDD der US-Umweltbehörde EPA.....	142
7.6	Expositionssituation und Belastungspfade in der BRD.....	144
7.7	Risikoabschätzung für die gegenwärtige Belastung mit PCDD/F in der Bundesrepublik Deutschland.....	153
Literatur	158
Anhang		Seite
A1	Ergebnisse der Schätzungen der arbeitsplatzspezifischen Aufnahmeraten.....	175
A2	Fallbeispiele: Geschätzte Konzentrationsverläufe von TCDD und TEQ.....	183
A3	SAS-Programme.....	191
	Rückrechnung der PCDD/F Konzentrationen.....	191
	Cox-Reggressionsanalysen mit zeitabhängigen Kovariablen.....	195
A4	Veröffentlichungen zum Forschungsvorhaben.....	199
A5	Programm, Abstracts und Abschlusßdiskussion des internationalen Symposiums "Dioxins and Furans: Epidemiologic Assessment of Cancer Risks and Other Human Health Effects", Heidelberg, November 1996.....	201
A6	Dioxinmeßwerte.....	252

Tabellenverzeichnis

Seite

Tab. 3.1:	Geschätzte Halbwertszeiten für PCDD/F's (Flesch-Janys et al. 1996).....	27
Tab. 3.2:	Verschiedene toxische Äquivalenzfaktoren (TEF's) für PCDD/Fs	31
Tab. 4.1:	Deskription der Boehringer-Kohorte und der Vergleichskohorte.....	34
Tab. 4.2:	Anzahl der männlichen Beschäftigten, Vitalstatus und Todesursachen (Flesch-Janys et al. 1995).....	38
Tab. 5.1:	Deskription der Personen mit Konzentrationsbestimmungen, der Rest- sowie der Gesamtkohorte nach Geburtsjahrgang und berufsbiographischen Daten.....	44
Tab. 5.2:	Deskription des Alters bei Probenahme und des geschätzten Körperfettanteils (vgl. Knapik et al., 1983) nach Geschlecht und für alle Meßzeitpunkte bzw. alle Personen mit Messungen	45
Tab. 5.3:	Deskription der Konzentration von TCDD und anderen hoher chlorierten Dioxine/Furane nach Geschlecht und für alle Personen mit Messungen ¹	46
Tab. 5.4:	Rückgerechnete Konzentrationen auf das Ende der Beschäftigung (Mehrfachmessungen zusammengefasst).....	49
Tab. 5.5:	Anzahl der Personen mit Meßwerten für spezifische Kongenere, die das Einschlußkriterium erfüllen*	57
Tab. 5.6:	Modellanpassung und Effektschätzer der linearen Regression ohne Absolutglied für die abhängige Variable TCDD. Pearson r = 0.44, Spearman = 0.55.....	58
Tab. 5.7:	Modellanpassung und Effektschätzer für TCDD im reduzierten Modell (r=0.43, Spearman =0.55)	61
Tab. 5.8:	Regressionmodell unter Einschluß von Personen mit einer Gesamt- Arbeitszeit < 1 Jahr (Tabelle zeigt nur Bereiche, für die ein Effekt geschätzt werden konnte).....	63
Tab. 5.9:	Selektion relevanter Arbeitsbereiche mit Backward Elimination (p=0.1). (-): mit negativem Effekt.....	66
Tab. 5.10:	Modellanpassung und Effektschätzer für TCDD im reduzierten Modell nach Ausschluß eines Ausreißers (Schlosser; Pearson r = 0.65, Spearman = 0.55).....	68
Tab. 5.11:	Modellanpassung und Effektschätzer für TCDD im reduzierten Modell nach Zusammenlegung der Handwerker (r = 0.65, Spearman = 0.55).....	69
Tab. 5.12:	Endgültiges Modell zur Schätzung der Aufnahmerate für TCDD	70
Tab. 5.13:	Beschreibung der Untersuchungsgruppe mit β -HCH Konzentrationsmessungen (N = 144).....	71
Tab. 5.14:	Geschätzte Dosisraten für β -HCH.....	71
Tab. 5.15:	Dosisraten für alle Kongenere und β -HCH pro Arbeitsbereich	77
Tab. 6.1:	Analyseplan: Reihenfolge der Analysen, Endpunkte und Verfahren	80
Tab. 6.2:	Umrechnungstabelle der verwendeten Dosisseinheiten.....	85
Tab. 6.3:	Einteilung der Expositionsgruppen für SMR-Analyse bei TCDD und TEQ	87
Tab. 6.4:	SMR-Analysen für ausgewählte Todesursachen für die Gesamtkohorte.....	90
Tab. 6.5:	SMR-Analysen für ausgewählte Todesursachen nach TCDD-Quartilen ¹	91
Tab. 6.6:	SMR-Analysen für ausgewählte Todesursachen nach TEQ-Quartilen ¹	92

Tab. 6.7:	Kategorisierung für TCDD in Dezile für Poisson-Regressionsanalysen	96
Tab. 6.8:	Kategorisierung für TEQ in Dezile für Poisson-Regressionsanalysen.....	96
Tab. 6.9:	Ergebnisse der Poisson-Regressionsanalysen für TCDD bzgl. der Gesamtkrebssterblichkeit	99
Tab. 6.10:	Ergebnisse der Poisson-Regressionsanalysen für TCDD bzgl. Lungenkrebs	100
Tab. 6.11:	Ergebnisse der Poisson-Regressionsanalysen für TEQ bzgl. der Gesamtkrebssterblichkeit	101
Tab. 6.12:	Ergebnisse der Poisson-Regressionsanalysen für TEQ bzgl. Lungenkrebs	102
Tab. 6.13:	Cox-Regressionsanalysen. Endpunkt: Gesamtkrebs-Sterblichkeit, Dosisvariable: TCDD , keine Latenzzeit. Untersuchung der Sensitivität bezüglich Adjustierung und Stratifizierung	109
Tab. 6.14:	Gesamtergebnis der Cox-Regression für das Modell 14 aus Tabelle 6.13. Endpunkt: Gesamtkrebs-Sterblichkeit, Dosisvariable: TCDD , keine Latenzzeit	110
Tab. 6.15:	Cox-Regressionsanalysen. Endpunkt: Gesamtkrebs-Sterblichkeit, Dosisvariable: TCDD , Latenzzeit: 10 Jahre. Untersuchung der Sensitivität bezüglich Adjustierung und Stratifizierung	111
Tab. 6.16:	Gesamtergebnis der Cox-Regression für das Modell 14 aus Tabelle 6.15 Endpunkt: Gesamtkrebs-Sterblichkeit, Dosisvariable: TCDD , Latenzzeit 10 Jahre	112
Tab. 6.17:	Cox-Regressionsanalysen. Endpunkt: Gesamtkrebs-Sterblichkeit, Dosisvariable: TCDD Untersuchung des Einflusses von Latenzzeitannahmen mit und ohne Adjustierung nach β -HCH und TEQ (ohne TCDD)	114
Tab. 6.18:	Cox-Regressionsanalysen. Endpunkt: Gesamtkrebs-Sterblichkeit, Dosisvariable: TEQ Untersuchung des Einflusses von Latenzzeitannahmen mit und ohne Adjustierung nach β -HCH	115
Tab. 6.19:	Zusammenfassende Darstellung der Regressionskoeffizienten und p- Werte für TCDD, TEQ, TEQ _O und β -HCH.....	116
Tab. 6.20:	Cox-Regressionsanalysen. Endpunkt: Gesamtkrebs-Sterblichkeit, Dosisvariable: TCDD (kategorisiert); Latenzzeit: 0 Jahre.	117
Tab. 6.21:	Cox-Regressionsanalysen. Endpunkt: Gesamtkrebs-Sterblichkeit, Dosisvariable: TEQ (kategorisiert); Latenzzeit: 0 Jahre	118
Tab. 6.22:	Cox-Regressionsanalysen. Endpunkt: Gesamtkrebs-Sterblichkeit, Dosisvariable: TCDD (kategorisiert); Latenzzeit: 0 Jahre bzw 10 Jahre Untersuchung des Effekts verschiedener Adjustierungsverfahren für β -HCH auf die Schätzung des Effekts von TCDD	120
Tab. 6.23:	Ergebnisse verschiedener Dosis-Wirkungsmodelle für TCDD ¹	123
Tab. 6.24:	Ergebnisse verschiedener Dosis-Wirkungsmodelle für TEQ ¹	128
Tab. 7.1:	Dosis-Wirkungs-Beziehungen	137
Tab. 7.2:	Unit Risk Schätzungen für Modelle aus Tabelle 7.1 (Unit Zufuhr von 1 pg/kg Körpergewicht/Tag)	141
Tab. 7.3:	Unit Risk Schätzungen für Modelle aus Tabelle 7.1 (Unit Immissionsbelastung von 1 pg / m ³).....	144
Tab. 7.4:	Ergebnisse der Unit-Risk-Schätzungen aus dem Entwurf zur Risikoabschätzung der EPA für TCDD/Dose-Response-Kapitel 8, Tabelle 8.12/ Unit Risk-Schätzung für die Krebsmortalität (gesamt).....	146

Tab. 7.5:	Entwicklung der PCDD/PCDF - Hintergrundbelastung in Deutschland (Blut)	149
Tab. 7.6:	Altersabhängigkeit des I-TEQ/TEQ (Fett, Frauenmilch, Blut)	151
Tab. 7.7:	PCDD/PCDF-Konzentrationen in Humanblut, Hintergrund 1996, Deutschland (Angaben in pg/g (ppt), bezogen auf Fett)	154
Tab. 7.8:	Gegenüberstellung der PCDD/F-Belastung von Männern und Frauen	155
Tab. 7.9:	Die gegenwärtige Belastungssituation für TCDD und TEQ in der Bundesrepublik Deutschland - Zusammenfassung	156

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abb. 5.1:	Hypothetischer Konzentrationsverlauf von TCDD	40
Abb. 5.2:	Logarithmierte Werte der rückgerechneten TCDD-Konzentrationen	50
Abb. 5.3:	Gemessene und geschätzte TCDD-Konzentration (ng/kg) nach Beschäftigungsdauer (in Jahren)	65
Abb. 6.1:	Vergleich der Anpassungsgüten verschiedener Modelle der Form $RR=(x,\beta) = (kx + 1)^\beta$, des additiven (\blacklozenge) ($\beta=1$) und multiplikativen (\circ) Modells für TCDD [Latenzzeit=0 Jahre]	122
Abb. 6.2:	Vergleich der Anpassungsgüten verschiedener Modelle der Form $RR=(x,\beta) = (kx + 1)^\beta$, des additiven (\blacklozenge) ($\beta=1$) und multiplikativen (\circ) Modells für TCDD [Latenzzeit=10 Jahre]	122
Abb. 6.3:	Geschätzte Dosis-Wirkungskurven des kategoriellen und der stetigen Modelle für TCDD im gesamten Dosisbereich [Latenzzeit=0 Jahre]	124
Abb. 6.4:	Geschätzte Dosis-Wirkungskurven für TCDD des kategoriellen und der stetigen Modelle im Niedrigdosisbereich [Latenzzeit=0 Jahre]	124
Abb. 6.5:	Geschätzte Dosis-Wirkungskurven des kategoriellen und der stetigen Modelle für TCDD im gesamten Dosisbereich [Latenzzeit=10 Jahre]	125
Abb. 6.6:	Geschätzte Dosis-Wirkungskurven des kategoriellen und der stetigen Modelle für TCDD im Niedrigdosisbereich [Latenzzeit=10 Jahre]	125
Abb. 6.7:	Vergleich der Anpassungsgüten verschiedener Modelle der Form $RR=(x,\beta) = (kx + 1)^\beta$, des additiven (\blacklozenge) ($\beta=1$) und multiplikativen (\circ) Modells für TEQ [Latenzzeit=0 Jahre]	126
Abb. 6.8:	Vergleich der Anpassungsgüten verschiedener Modelle der Form $RR=(x,\beta) = (kx + 1)^\beta$, des additiven (\blacklozenge) ($\beta=1$) und multiplikativen (\circ) Modells für TEQ [Latenzzeit=10 Jahre]	127
Abb. 6.9:	Geschätzte Dosis-Wirkungskurven des kategoriellen und der stetigen Modelle für TEQ im gesamten Dosisbereich [Latenzzeit=0 Jahre]	128
Abb. 6.10:	Geschätzte Dosis-Wirkungskurven des kategoriellen und der stetigen Modelle für TEQ im Niedrigdosisbereich [Latenzzeit=0 Jahre]	129
Abb. 6.11:	Geschätzte Dosis-Wirkungskurven des kategoriellen und der stetigen Modelle für TEQ im gesamten Dosisbereich [Latenzzeit=10 Jahre]	129
Abb. 6.12:	Geschätzte Dosis-Wirkungskurven des kategoriellen und der stetigen Modelle für TEQ im Niedrigdosisbereich [Latenzzeit=10 Jahre]	130
Abb. 7.1:	Grafische Darstellung der PCDD/PCDF-Hintergrundbelastung im Menschen (Blut, Milch)	150
Abb. 7.2:	Altersabhängigkeit der PCDD/PCDF-Belastung, 1994 (Blut), Angaben in pg/g, Fettbezug	152
Abb. 7.3:	Abhängigkeit der PCDD/PCDF-Belastung durch die Anzahl der Stillwochen (Fürst et al., 1992)	153