

Der aktuelle NO₂-Grenzwert ist wissenschaftlich plausibel

Stellungnahme der Beratungskommission der Gesellschaft für Toxikologie

26.02.2019

Zusammenfassende Bewertung

In der öffentlichen Diskussion, auch im Zusammenhang mit Fahrverboten, wurde die Frage thematisiert, ob der Richtwert der *World Health Organisation* (WHO) von 40 µg/m³ NO₂ in der Außenluft wissenschaftlich angemessen ist. Der **NO₂-Richtwert** der WHO wurde zuletzt 2008 als **Grenzwert zum Schutz der menschlichen Gesundheit** in die EU-Richtlinie 2008/50/EG zur Luftqualität übernommen und mit der 22. Bundesimmissionschutzverordnung (BImSchV) in deutsches Recht umgesetzt. Die rechtsverbindliche Grenzwertfestsetzung für NO₂ in der Außenluft zielt darauf ab, dass gesundheitliche Beeinträchtigungen in der Gesamtbevölkerung, eingeschlossen auch empfindliche Bevölkerungsgruppen wie Asthmatiker und Kinder, mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden sollen. In Deutschland sind etwa 5% der Erwachsenen und 10-15% der Kinder an Asthma erkrankt, insgesamt sind 6-8 Millionen Menschen betroffen. Unter der genannten Zielsetzung stellen die festgesetzten Grenzwerte bzw. der toxikologisch/epidemiologisch abgeleitete Richtwert von 40 µg/m³ eine nachvollziehbare Größe dar. Es handelt sich hierbei um eine aus toxikologischer Sicht eher konservative Luftkonzentration; das Ziel besteht jedoch darin, ein sehr hohes Schutzniveau für die Gesamtbevölkerung zu erreichen. Die Richt- und Grenzwerte für NO₂ in der Außenluft sind seit vielen Jahren etabliert und wurden von zuständigen Gremien bestätigt.

Eine Verdeutlichung der Plausibilität des WHO-Richtwerts von 40 µg/m³ NO₂, der in erster Linie auf der Basis von Ergebnissen umweltepidemiologischer Studien zu Atemwegseffekten abgeleitet wurde, ist z. B. durch den Vergleich mit Ergebnissen aus interventionellen, kontrollierten Humanstudien möglich. So wurden bei Asthmatikern je nach Studie 200-560 µg/m³ NO₂ als die niedrigsten Konzentrationen ermittelt, welche bei kurzfristiger Exposition zu einer Beeinträchtigung führen können. Der Richtwert von 40 µg/m³ berücksichtigt daher (1.) den Umstand, dass bei den Asthmatikern in den Humanstudien akute Effekte ab Konzentrationen von 200 µg/m³ NO₂ nachgewiesen wurden, jedoch bei Exposition unterhalb des Richtwerts kein schädlicher Effekt mehr auftreten soll, und (2.), dass die Exposition in den Studien zwar wiederholt, aber dennoch kurzzeitig war, während die Bevölkerung einer langfristigen Exposition ausgesetzt ist.

Der ebenfalls aus epidemiologischen Studien, jedoch an Arbeitnehmern abgeleitete Grenzwert am Arbeitsplatz (AGW nach TRGS 900) liegt bei 0,95 mg/m³ (950 µg/m³). Tierexperimentelle Daten mit längerfristiger NO₂-Exposition stützen diesen Wert. Der Unterschied zu dem Richtwert von 40 µg/m³ NO₂ in der Außenluft kommt dadurch zustande, dass der AGW nur für Gesunde in ihrer Arbeitszeit gilt (AGW sind Schichtmittelwerte bei in der Regel täglich achtstündiger Exposition an 5 Tagen pro Woche während der Lebensarbeitszeit) und dass der WHO-Richtwert die gesamte Bevölkerung - einschließlich besonders empfindlicher Personen - vor gesundheitlichen Beeinträchtigungen schützen soll. Der Kurzzeitrichtwert I des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR) für die Innenraumluft (gemessen als 1-Stunden-Mittelwert), der für Expositionssituationen gilt, in denen NO₂ nicht als Gefahrstoff wie am Arbeitsplatz vorhanden ist, liegt bei 0,08 mg/m³ (= 80 µg/m³). Er bezieht zwar wie der WHO-Richtwert die Gesamtbevölkerung ein, ist als Kurzzeitwert jedoch naturgemäß höher als der WHO-Richtwert, der sich auf das Jahresmittel der NO₂-Konzentration bezieht. Forderungen nach strengeren Richt-/Grenzwerten als 40 µg NO₂/m³ wurden durch einige umweltepidemiologische Studien

ausgelöst, doch unterstützende Befunde z. B. aus kontrollierten Humanstudien oder Tierversuchen liegen derzeit nicht vor.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der von der WHO empfohlene Richtwert nachvollziehbar ist, da die Zielsetzung darin besteht, ein sehr hohes Schutzniveau insbesondere auch für empfindliche Personen zu garantieren.

Vorliegende Daten (im Überblick)

Humane Expositionsstudien

Bei diesen Studien wurden Probanden unter kontrollierten Bedingungen gegenüber NO₂ exponiert und mögliche schädliche Effekte untersucht. Eine Einschränkung der Aussagekraft dieses Studientyps besteht darin, dass die Exposition nur für kurze Zeit, in der Regel wenige Stunden, erfolgt. Bei einigen Studien wurden die Kurzzeitexpositionen an denselben Probanden wiederholt durchgeführt. Im Allgemeinen wurden bei Gesunden bei Expositionen ab 1900 µg/m³ NO₂ Beeinträchtigungen der Lungenfunktion beobachtet (z. B. EPA Report, 1993; Berglund, 1993, Advisory Group on the Medical Aspects of Air Pollution Episodes, 1993; Wagner, 1985; Bylin et al., 1985; Folinsbee et al., 1978; Linn et al., 1985a; Salome et al., 1996; Stresemann und Von Nieding, 1980). Bei Asthmatikern kam es jedoch bei niedrigeren Konzentrationen zu Einschränkungen. Hier erwiesen sich bereits 560 µg/m³ NO₂ als die niedrigste Konzentration, die in mehr als einer Studie bei Probanden mit Asthma zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion geführt hat (WHO, 2006; 2010; Brown, 2015). Bei Untersuchung der bronchialen Reaktion wurde bei Asthmatikern bereits bei 60 min Exposition gegenüber 200 µg/m³ NO₂ eine gesteigerte Antwort als Ausdruck einer schädlichen Wirkung beobachtet. Die zahlreichen Humanstudien ergaben einen relativ weiten Bereich der niedrigsten Konzentrationen, bei welchen Effekte durch NO₂ beobachtet wurden. Um einen Eindruck des quantitativen Rahmens zu geben, werden einige Beispiele aufgeführt (Tabelle 1). Diese sind jedoch nicht vollständig.

Kontrollierte Expositionsstudien an Probanden mit Asthma (u.a. Strand et al., 1996) waren die Basis für die Ableitung von Kurzzeitrichtwerten für die Innenraumluft durch den AIR (2019). Hyperreagibilität und Anstieg des Entzündungsmarkers Mac-1 bei Asthmatikern nach halbstündiger Exposition wurden z. B. bei 490 µg/m³ NO₂ beobachtet (Strand et al., 1996). Eine Konzentration von 0,5 mg/m³ NO₂ wurde als *Point of Departure* (PoD) für die Ableitung von Kurzzeitrichtwerten für die Innenraumluft gewählt und nachfolgend ein Kurzzeitrichtwert I (Vorsorgewert) von 0,08 mg/m³ und ein Kurzzeitrichtwert II (Gefahrenwert) von 0,25 mg/m³ (jeweils gemessen als 1-Stunden-Mittelwert) abgeleitet. Innenraumrichtwerte des AIR gelten für die Allgemeinbevölkerung und schließen sensible Untergruppen mit ein. Daher sind diese Werte in der Regel niedriger als entsprechende Arbeitsplatzgrenzwerte.

Tabelle 1: Beispiele humaner Expositionsstudien

Probanden und untersuchte Effekte	NO ₂ -Konzentration	Referenz
<i>Probanden mit Asthma</i>		
Einschränkung der Lungenfunktion bei Asthmatikern	Ab 560 µg/m ³	Roger et al., 1990; Bauer et al., 1986; Avol et al., 1989

Pulmonale Symptome bei Gesunden und Asthmatikern	Keine Effekte: <1880 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Symptome bei: 7520 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Linn and Hackney, 1984
Metaanalyse über Studien zur kontrollierten Exposition von Patienten mit Asthma gegenüber NO_2 .	Anstieg der Empfindlichkeit der Atemwege bei Expositionen gegenüber 400-600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für 30 min als auch gegenüber 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für 60 min.	Brown, 2015
Hyperreagibilität und Anstieg des Entzündungsmarkers Mac-1 bei Asthmatikern nach halbstündiger Exposition	490 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Strand et al., 1996
<i>Gesunde Probanden</i>		
Gesteigerte bronchiale Konstriktion bei Patienten mit mildem Asthma durch zusätzliche Inhalation von Allergenen	800 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Tunncliffe et al., 1994
Bronchiale Reaktionen bei Gesunden	Effekte ab: >1880 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	EPA Report, 1993; Berglund, 1993
Entzündliche Reaktion bei Untersuchung mit bronchoalveolärer Lavage bei Gesunden	Kein Effekt: 1130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Anstieg bestimmter Entzündungszellen: 7520 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 3600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Helleday et al., 1994; Blomberg et al., 1997
Lavage nach wiederholter Exposition von Gesunden (2 h an vier Tagen)	Leichter Anstieg an natürlichen Killerzellen 108 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Linn et al., 1985b
Lavage nach 20 min Exposition jeden 2. Tag für 6 Tage	Abnahme von B-Zellen und natürlichen Killerzellen bei 2820 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ und 7520 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Morrow et al., 1992; Helleday et al., 1995

Tierexperimentelle Studien

Bei diesen Studien können Versuchstiere unter kontrollierten Bedingungen intermittierend (z. B. 8 Stunden pro Tag), subakut oder subchronisch (z. B. an 5 Tagen pro Woche über 28 oder 90 Tage) exponiert und untersucht werden. Umfassende Untersuchungen möglicher adverser Effekte sind daher möglich. Eine Einschränkung der Aussagekraft dieses Studientyps besteht in Schwierigkeiten bei der Übertragung der beobachteten Effekte auf den Menschen bei lebenslanger Exposition gegenüber NO₂.

Basierend auf Inhalationsstudien an Ratten hat die deutsche MAK-Kommission für NO₂ eine **Maximale Arbeitsplatz-Konzentration** (MAK) von 0,95 mg/m³ (950 µg/m³) festgelegt (DFG-MAK, 2010). Per Definition ist der MAK-Wert die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich achtstündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden im Allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt. Bei dieser Konzentration wird bei gegenwärtigem Stand des Wissens die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt. Das *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits* der Europäischen Kommission hat einen praktisch identischen 8-Stunden-Mittelwert von 955 µg/m³ auf der Basis epidemiologischer Untersuchungen an Arbeitnehmern abgeleitet (SCOEL 2014), der als rechtsverbindlicher AGW in die TRGS 900 übernommen wurde.

Die meisten (sub)akuten oder subchronischen Inhalationsstudien am Tier zeigen toxische Veränderungen der Lunge erst ab Konzentrationen oberhalb von 3000 µg/m³ (EPA Report, 1993; Berglund, 1993; Advisory Group on the Medical Aspects of Air Pollution Episodes, 1993; Review: WHO, 2006). Einige Studien zeigten jedoch Anzeichen für oxidativen Stress bei kontinuierlicher langfristiger Exposition schon bei niedrigeren Konzentrationen, z. B. 752 µg/m³ (Sagai et al., 1984). Einige Beispiele sind in Tabelle 2 aufgeführt.

In-vitro-Studien

Die Effekte von NO₂ wurden in verschiedenen Zellkultursystemen untersucht. Bei der Exposition kultivierter Bronchialepithelzellen wurden ab 7520 µg/m³ zytotoxische Effekte nachgewiesen (Devalia et al., 1993). In einer weiteren Studie mit einem Kultursystem menschlicher Nasenschleimhaut wurden jedoch schon bei 200 µg/m³ NO₂ inflammatorische Effekte beobachtet (Schierhorn et al., 1999). Neuere *In-vitro*-Studien konnten zeigen, dass Stickoxide körpereigene Proteine und Lipide schädigen können (Gamon und Wille, 2016). In primären humanen Bronchialepithelzellen führten Konzentrationen von 6000 µg/m³ (3 ppm) NO₂ zu oxidativem Stress und ab 10000 µg/m³ (5 ppm) NO₂ zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Mirowsky et al., 2016). In weiteren Untersuchungen mit Gewebekulturen von nasaler Schleimhaut konnte für Konzentrationen von 200, 2000 und 20000 µg/m³ eine konzentrationsabhängige Freisetzung von Entzündungsmediatoren gezeigt werden. Diese Freisetzung wurde in Koexposition mit einem Allergen verstärkt, was auf einen immuntoxischen Mechanismus hindeutet (Köhler et al., 2016). *In-vitro*-Studien werden herangezogen, um den Wirkmechanismus von NO₂ zu erklären. Wegen der großen Unterschiede zwischen der *In-vivo*- und der *In-vitro*-Situation sind *In-vitro*-Studien für die Ableitung eines gesundheitsbasierten Luftgrenzwertes jedoch nicht verwertbar.

Tabelle 2: Beispiele von Inhalationsstudien mit Versuchstieren

Studientyp	Konzentration und Effekt	Referenz
Bis zu 16 Wochen kontinuierliche inhalative Exposition von Ratten	Kein Effekt: bei 760 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; ab 2280 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Veränderungen (SH-Gruppen, Glutathionreduktase, Ethanexhalation)	DFG-MAK 2010
Inhalationsstudie mit Ratten für 13 Wochen; Exposition für 6 Stunden täglich an 5 Tagen je Woche.	Bis 4085 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ keine Effekte	DFG-MAK 2010
Kontinuierliche Exposition von Ratten für 18 Monate	Bei 752 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ erhöhte Marker für oxidativen Stress	Sagai et al., 1984
Exposition für 6 Monate; Testung der antibakteriellen Abwehr	Reduzierte antibakterielle Abwehr ab 940 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Ehrlich und Henry, 1968.

Umweltepidemiologische Studien

Große umweltepidemiologische Studien zur Untersuchung mutmaßlicher schädlicher Wirkungen von NO_2 – Langzeitexpositionen auf den Menschen liegen in hoher Zahl vor. Sie betrachten verschiedene gesundheitliche Endpunkte wie Effekte auf den Respirationstrakt, kardiovaskuläre Effekte, Diabetes, reproduktions- und entwicklungstoxische Effekte wie auch den Endpunkt Gesamtmortalität. Eine neuere, umfassende Übersicht der Datenlage ist z. B. in US EPA (2016) wiedergegeben.

Quantitative Risikoschätzungen einiger dieser Studien (hier: Metaanalysen) wurden herangezogen, um zu berechnen, wie viele „vorzeitige“ oder „verursachte Todesfälle“ auf die zugrunde gelegten NO_2 -Außenluftbelastungen zurückzuführen sind. So wird von der WHO (WHO 2013, HRAPIE) eine lineare Konzentrations-Wirkungs-Funktion aus einer Metaanalyse von Hoek et al. (2013) für die quantitative Abschätzung der Langzeitwirkung von NO_2 auf die Mortalität angegeben, die Hoek et al. als *Relatives Risiko* (RR) zu 1,055 (95% Vertrauensbereich 1,031-1,08) pro 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 berichten. Das RR von 1,055 wird zuletzt von der Europäischen Umweltagentur (EEA, 2018) in ihrem aktuellen Bericht „*Air quality in Europe – 2018*“ zur Abschätzung von vorzeitiger Mortalität angewendet. COMEAP (2018) hatte ein RR für vorzeitige Mortalität in vergleichbarer Höhe von 1,023 (95% Vertrauensbereich 1,008-1,037) pro 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 (als Jahresmittel) berechnet. Es ist bei diesen Angaben zu berücksichtigen, dass generell keine Adjustierung auf andere Schadstoffe durchgeführt wurde. Aus verschiedenen Gründen sind Ableitungen von „vorzeitigen Todesfällen“ auf Basis dieser Studien mit Zurückhaltung zu interpretieren. Zum einen besteht die grundsätzliche Schwierigkeit, wenn Belastungshöhen gegenüber Schadstoffen zeitlich stark miteinander korrelieren (Wichmann, 2018a und 2018b). Bei stärkerer Korrelation der Schadstoffe stößt eine rechnerische Adjustierung auf den jeweils anderen Schadstoff naturgemäß an Grenzen der Differenzierung des Einflusses der individuellen korrelierenden Substanzen. Wichmann (2018a und 2018b) äußert sich dahingehend, dass Mortalitätsabschätzungen für NO_2 am ehesten die Auswirkungen des verkehrsabhängigen Schadstoffgemischs als Ganzes wiedergeben, von dem NO_2 eine Komponente ist. Weiter ist die individuelle Langzeitexposition eines Probanden mit NO_2 nur schwer abzuschätzen, da sich NO_2 im Gegensatz zu Feinstaub (*Particulate matter*, PM) räumlich und zeitlich nicht homogen in der Umwelt verteilt. Die größte Unsicherheit jedoch besteht insgesamt darin, dass die Kausalität zwischen langfristiger Exposition gegen NO_2 und Mortalität unsicher ist. US EPA (2016) bewertet z. B. die Gesamtheit aller Studien zum Endpunkt Gesamtmortalität mit „*suggestive evidence*“, die nicht ausreichend ist, um eine kausale Beziehung zwischen der Langzeitbelastung durch NO_2 und der Gesamtmortalität abzuleiten. Falls man Ergebnisse aus Mortalitätsabschätzungen dennoch heranziehen möchte, ist es informativer, die „verlorene

Lebenszeit“ anzugeben, denn es ist ein Unterschied, ob ein Mensch rechnerisch durchschnittlich z. B. nur wenige Stunden oder mehrere Jahre vorzeitig verstirbt.

Die aktuell verfügbaren NO₂-Umweltlangzeitwerte (Richt- oder Grenzwerte) wurden ursprünglich auf der Basis von umweltepidemiologischen Meta-Analysen an Kindern abgeleitet, in denen der Zusammenhang zwischen der NO₂-Belastung in den Wohnungen und dem Auftreten von Atemwegssymptomen untersucht wurde. Weiterhin wurden die Ergebnisse von kontrollierten Humanstudien und tierexperimentellen Studien berücksichtigt. Der in der EU geltende Grenzwert für NO₂ in der Außenluft hat seine Basis in den Richtwertempfehlungen der WHO. Die ursprüngliche WHO-Empfehlung beruhte auf einer Metaanalyse von umweltepidemiologischen Studien an Kindern (Alter 5-12 Jahre) (WHO, 1997). NO₂-Konzentrationen in Innenräumen wurden über 2 Wochen erfasst und deren Zusammenhang mit der Häufigkeit verschiedener Atemwegseffekte geprüft. Höhere Innenraumexpositionen gegenüber NO₂ lagen wegen Verwendung von Gasherden vor. Auf Grundlage einer Hintergrundkonzentration von 15 µg/m³ und der berechneten signifikanten Erhöhung der Atemwegseffekte je zusätzlicher 28,2 µg/m³, wurde der jährliche Richtwert von 40 µg/m³ vorgeschlagen. Eine ebenfalls durchgeführte Auswertung für Kleinkinder (jünger als 2 Jahre) zeigte keine konsistente Beziehung zwischen NO₂-Exposition und Atemwegseffekten. Bei Überprüfung des Richtwertes (z. B. WHO, 2006) wurden weitere danach erschienene Studien an empfindlichen Kleinkindern mit ebenfalls erhöhter Innenraumbelastung an NO₂ einbezogen (Asthmatiker oder Geschwister von Asthmatikern). Im Bereich des Richtwertes wiesen einige der Studien auf beginnende leichte Beeinträchtigungen der Atemwege hin, andere wiederum fanden keine Effekte. Auf Basis dieser Unsicherheiten wie auch der Frage, ob und in welchem Ausmaß die Befunde ursächlich dem NO₂ zuzuordnen sind, wurde geschlussfolgert, dass diese Daten dem bestehenden Richtwert von 40 µg/m³ nicht widersprechen (WHO, 2006).

Der Richtwert der WHO beziehungsweise der NO₂-Umweltgrenzwert der EU zielen insgesamt darauf ab, dass jegliche gesundheitliche Beeinträchtigungen in der Gesamtbevölkerung, eingeschlossen empfindliche Bevölkerungsgruppen wie Asthmatiker und Kinder, mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden sollen, er ist konservativ abgeleitet. Seine Ableitung ist damit als plausibel anzusehen.

Koexposition von NO₂ mit anderen Gasen und Feinstaub (PM)

Bei der gesundheitlichen Risikobewertung von NO₂ und NO, zusammengefasst als NO_x, ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass diese in der Umwelt in der Regel nicht isoliert sondern als Ko-Exposition mit anderen Luftschadstoffen wie O₃ (Ozon), NO (Stickstoffmonoxid), VOC (flüchtige organische Verbindungen) und PM auftreten. NO ist die Hauptkomponente des NO_x-Gemisches im Kfz-Abgas, wird aber an der Luft schnell zu NO₂ oxidiert. NO₂ bildet unter dem Einfluss von Sonnenlicht das die Atemwege reizende Ozon. NO₂, NO und O₃ stehen miteinander im Gleichgewicht, welches durch Sonnenlicht und flüchtige organische Verbindungen (VOC) zugunsten des Ozons verschoben wird (Zellner, 2011; Clapp und Jenkin 2001; Stieb et al., 2012). Die Zuordnung beobachteter gesundheitlicher Effekte zu Stickstoffdioxid stellt damit eine grundsätzliche Herausforderung dar (s. o.).

Grundsätzliche Informationen zu Richt-/Grenzwerten und Risikobewertung/-management

Wie wird ein gesundheitsbasierter Richt-/Leitwert für die Regulierung möglicher Risiken durch chemische Stoffe aufgestellt?

Die Basis für einen gesundheitsbasierten Richt-/Leitwert von chemischen Stoffen mit einem Schwellenwert des Effekts bilden vorzugsweise Daten, die aus kontrollierten experimentellen Studien beim Menschen und/oder epidemiologischen Studien stammen können. Hierbei werden beobachtete gesundheitliche Auswirkungen unterschiedlichen Dosen/unterschiedlich hohen Expositionen zugeordnet. In vielen Fällen werden zusätzlich oder auch als einzige Informationsquelle Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung aus Tierversuchen herangezogen.

Startpunkt (*Point of Departure*, PoD) bei der Aufstellung des gesundheitsbasierten Wertes ist in der Regel eine Dosis/Luftkonzentration (*No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), *No Observed Adverse Effect Concentration* (NOAEC)), bei der keine gesundheitlichen Auswirkungen/keine schädigenden Wirkungen beobachtet wurden. Teilweise stehen aber auch nur Daten zur niedrigsten Dosis, für die erstmals ein Effekt beobachtet wurde, zur Verfügung (LOAEL, LOAEC), dann kann auch dieser Wert als PoD verwendet werden. Zur Ableitung von sicheren Körperdosen oder Luftkonzentrationen für den Menschen auf der Basis von tierexperimentellen Studien werden verschiedene **Extrapolationsfaktoren** verwendet, z. B. für die **Interspeziesvariation** (Tier -> Mensch), die **Intraspeziesvariation** (vulnerable Personengruppen), die **Zeitextrapolation** (z. B. subchronisch -> chronisch) oder zur Extrapolation von einem LOAEL auf einen NOAEL. Zusätzliche Sicherheitsfaktoren können die Vollständigkeit der toxikologischen Datenbasis berücksichtigen.

Ein gesundheitlich-toxikologisch abgeleiteter Richtwert soll der Dosis/Konzentration entsprechen, bei der in einem definierten Expositionszeitraum (z. B. bei lebenslang oder kürzer) keine ungünstigen Auswirkungen auf die Gesundheit der Bevölkerung (z. B. der Allgemeinbevölkerung einschließlich vulnerabler Personengruppen, Verbraucher oder von Arbeitnehmern) auftreten kann.

Dieses Vorgehen ist international abgestimmt und in verschiedenen Dokumenten erklärt (WHO, 1994; WHO, 2005; EFSA, 2012; ECHA, 2012).

Was sind Grenzwerte und welche Auswirkungen sind mit ihnen verbunden?

Grenzwerte zum Schutz der menschlichen Gesundheit sind wichtige Instrumente des Risikomanagements; sie werden in strukturierten Verfahren festgesetzt. Aus toxikologischer Sicht reflektieren Grenzwerte eine nicht immer einheitlich beurteilte Datenbasis und verknüpfen neben ihrer primär wissenschaftlichen Begründung, die häufig einen konsensualen Prozess abbildet, weitere Elemente. Diese beinhalten, wenn es um technische Machbarkeit und die ökonomischen Folgen geht, hauptsächlich Fragen der politischen Abwägung (Wollin 2004, Wollin und Illing 2014).

Die Entwicklung alternativer regulatorischer Optionen auf der Grundlage der stoffbezogenen Risikocharakterisierung und -quantifizierung wie auch die Beurteilung ihrer Konsequenzen hinsichtlich der öffentlichen Gesundheit, der ökonomischen, sozialen und politischen Folgen sind nach dem *National Academy of Sciences/National Research Council-Paradigma* (NAS/NRC der USA) Elemente des **Risikomanagements**. Eine prinzipielle Möglichkeit, um schädliche Stoffe zu regulieren, besteht in der Begrenzung der Exposition auf ein akzeptables Niveau mit Hilfe der **Festlegung von Grenzwerten**. Risikobewertung und Risikomanagement sind in diesem Kontext als zwei aufeinander bezogene, aber unabhängige Prozesse zu verstehen; ersterer beruht ausschließlich auf wissenschaftlichen Prinzipien (gesundheitlich-toxikologisch begründete Ableitung von Richt- oder Leitwerten), während im Prozess des Risikomanagements auch Probleme sozio-ökonomischer Natur, der technischen Machbarkeit, der gesellschaftlichen Wahrnehmung und staatlichen Politik abgewogen werden (Grenzwertfestsetzung).

Die Entkopplung von politischem Management und wissenschaftlicher Analyse stellt eindeutige Verantwortlichkeiten sicher.

Im engeren Sinne sind Grenzwerte messbare, quantitativ formulierte Belastungsschranken für schädliche Stoffe in den verschiedensten Medien (z. B. Außenluft, Wasser, Boden, Lebensmitteln) oder auch im Menschen selbst, die unter gesundheitlichen und/oder ökologischen Gesichtspunkten durch die Legislative den Rahmen dessen festlegen, was als unbedenklich, in jedem Falle aber tolerierbar gilt und deshalb hinzunehmen ist.

Der Grenzwertbegriff wird in der öffentlichen Wahrnehmung oftmals sehr weit gefasst und ebenso auf Richt-, Leit-, Schwellenwerte, Orientierungswerte oder sonstige Standards ausgedehnt. Mit dem Verständnis eines Grenzwertes als **staatlich-normativer Rahmen** wird demgegenüber eine verbindliche Schwelle definiert, von deren Überschreitung bestimmte Rechtsfolgen abhängen, die für Umweltqualitätsnormen z. B. nichtstaatlicher Organisationen in dieser Weise nicht gegeben sind. Grenzwertkonzeptionen kennen von ihrer Schutzfunktion her zwei prinzipiell verschiedene Niveaus, die langfristige Vorsorge und die Gefahrenabwehr. Die eindeutige Definition der Adressaten bzw. des Rezeptors/Schutzziels ist einer der wichtigsten Ausgangspunkte im Prozess der Festlegung von Grenzwerten. So können **gesundheitliche Grenzwerte** verschiedene Personengruppen wie a) Beschäftigte am Arbeitsplatz, b) Verbraucher und c) die Allgemeinbevölkerung vor Expositionen über die Umwelt (hier also z. B. Grenzwerte für PM oder NO₂) und **ökologische Grenzwerte** die Umwelt bzw. spezielle Kompartimente (z. B. Boden, Grund-/Oberflächenwasser oder Vegetation) schützen. Methoden zur Festlegung von gesundheitlichen Grenzwerten sollten in Arbeitsplatz- und Nicht-Arbeitsplatzszenarien gleichermaßen anwendbar sein und die klare Unterscheidung zwischen wissenschaftlichen und nichtwissenschaftlichen Aspekten ermöglichen. Transparenz der Ableitungsmaßstäbe, Flexibilität und methodisch leichte Handhabbarkeit sowie definierte Regeln zur Aktualisierung fördern die allgemeine Akzeptanz für staatliche Grenzwertfestlegungen.

Das **Vorsorgeprinzip** wurde demgegenüber für Sonderfälle entwickelt, in denen wissenschaftliche Unsicherheiten eine vollständige Risikoanalyse verhindern, schwerwiegende oder irreversible Nebenwirkungen für einen Teil der Bevölkerung oder die Umwelt jedoch nicht ausgeschlossen werden können. Die Bedeutung und die Auswirkungen des Vorsorgeprinzips wurden in einer Mitteilung der Europäischen Kommission anhand verschiedener Kriterien erläutert (*Communication from the Commission on the Precautionary Principle*, COM 2000). Grenzwertfestsetzungen, die auf dem Vorsorgeprinzip beruhen oder aber Vorsorgeaspekte implementieren (wie im Fall der Begründung der NO₂- und PM-Luftgrenzwerte), müssen den Grundsätzen der Nichtdiskriminierung und der Verhältnismäßigkeit entsprechen und sollten aktualisiert werden, wenn z. B. umfassendere Informationen und Daten über das Risiko verfügbar sind (Lilienblum und Wollin 2019).

Danksagung

Wir danken Frau Dr. Claudia Drossard, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) für die Beratung.

Referenzen

- Advisory Group on the Medical Aspects of Air Pollution Episodes (1993): Third report: oxides of nitrogen. London. HM Stationery Office.
- Ausschuss für Innenraumrichtwerte (AIR). Richtwerte für Stickstoffdioxid (NO₂) in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl (2019). <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02891-4>
- Avol EL, Linn WS, Peng RC, Whynot JD, Shamoo DA, Little DE, Smith MN, Hackney JD (1989): Experimental exposures of young asthmatic volunteers to 0.3 ppm nitrogen dioxide and to ambient air pollution. *Toxicol Ind Health*; 5:1025-1034.
- Bauer MA, Utell MJ, Morrow PE, Speers DM, Gibb FR (1986): Inhalation of 0.30 ppm nitrogen dioxide potentiates exercise-induced bronchospasm in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*; 134:1203-1208.
- Berglund M (1993): Health risk evaluation of nitrogen oxides. Exposure. *Scand J Work Environ Health*; 19(Suppl. 2):14-20.
- Blomberg A, Krishna MT, Bocchino V, Biscione GL, Shute JK, Kelly FJ, Frew AJ, Holgate ST, Sandström T (1997): The inflammatory effects of 2 ppm NO₂ on the airways of healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*; 156:418-424.
- Brown JS (2015). Nitrogen dioxide exposure and airway responsiveness in individuals with asthma. *Inhal Toxicol*; 27(1):1-14.
- Bylin G, Lindvall T, Rehn T, Sundin B (1985): Effects of short-term exposure to ambient nitrogen dioxide concentrations on human bronchial reactivity and lung function. *Eur J Respir Dis*; 66(3):205-217.
- Clapp LJ, Jenkin ME (2001): Analysis of the relationship between ambient levels of O₃, NO₂ and NO as a function of NO_x in the UK. *Atmos Environ*; 35:6391-6405.
- Committee on the Medical Effects of Air Pollutants (COMEAP) (2018): Associations of long-term average concentrations of nitrogen dioxide with mortality. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/734799/COMEAP_NO2_Report.pdf.
- Commission of the European Communities Communication from the Commission on the Precautionary Principle,
- Devalia JL, Sapsford RJ, Cundell DR, Rusznak C, Campbell AM, Davies RJ (1993): Human bronchial epithelial cell dysfunction following in vitro exposure to nitrogen dioxide. *Eur Respir J*; 6:1308-1316.
- DFG-MAK, 49. Lieferung, Stickstoffdioxid. [10102-44-0], 2010.
- ECHA (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf
- EEA (European Environment Agency) (2018) Air quality in Europe — 2018 report.
- EFSA (2012) Scientific committee guidance on selected default values to be used by the EFSA scientific committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. *The EFSA Journal*: 10(3):2579 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2579>
- Ehrlich R, Henry MC (1968): Chronic toxicity of nitrogen dioxide. I. Effect on resistance to bacterial pneumonia. *Arch Environ Health*; 17:860-865.
- EPA Report (1993): Air quality criteria for oxides of nitrogen. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency. No. EPA/600/8-91/049aF-cF.3v.
- Folinsbee LJ, Horvath SM, Bedi JF, Delehunt JC (1978): Effect of 0.62 ppm NO₂ on cardiopulmonary function in young male non-smokers. *Environ Res*; 15:199-205.
- Gamon LF, Wille U (2016): Oxidative Damage of Biomolecules by the Environmental Pollutants NO₂ and NO₃. *Acc Chem Res*; 49(10):2136-2145.
- Helleday R, Sandström T, Stjernberg N (1994): Differences in bronchoalveolar cell response to nitrogen dioxide exposure between smokers and nonsmokers. *Eur Respir J*; 7:1213-1220.
- Helleday R, Huberman D, Blomberg A, Stjernberg N, Sandström T (1995): Nitrogen dioxide exposure impairs the frequency of the mucociliary activity in healthy subjects. *Eur Respir J*; 10:1664-1668.

- Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, Kaufman JD (2013) Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environ Health*; 12(1):43.
- Köhler C, Paulus M, Ginzkey C, Hackenberg S, Scherzad A, Ickrath P, Hagen R, Kleinsasser N (2016) The Proinflammatory Potential of Nitrogen Dioxide and Its Influence on the House Dust Mite Allergen Der p 1. *Int Arch Allergy Immunol*; 171(1):27-35.
- Lilienblum W, Wollin KM (2019) Regulations on Chemical Substances in the European Union (EU). In Greim H, Snyder R (Eds.) *Toxicology and Risk Assessment: A Comprehensive Introduction*. Wiley Hoboken NJ
- Linn WS, Solomon JC, Trim SC, Spier CE, Shamoo DA, Venet TG, Avol EL, Hackney JD (1985a): Effects of exposure to 4 ppm nitrogen dioxide in healthy and asthmatic volunteers. *Arch Environ Health*; 40(4):234-239.
- Linn WS, Shamoo DA, Spier CE, Valencia LM, Anzar UT, Venet TG, Avol EL, Hackney JD (1985b): Controlled exposure of volunteers with chronic obstructive pulmonary disease to nitrogen dioxide. *Arch Environ Health*; 40(6):313-317.
- Linn WS, Hackney JD (1984): Short-term human respiratory effects of nitrogen dioxide: determination of quantitative dose-response profiles, phase II. Exposure of asthmatic volunteers to 4 ppm NO₂. Atlanta, GA, Coordinating Research Council, Inc. (Report No. CRS-CAPM-48-83-02).
- Mirowsky JE, Dailey LA, Devlin RB (2016): Differential expression of pro-inflammatory and oxidative stress mediators induced by nitrogen dioxide and ozone in primary human bronchial epithelial cells. *Inhal Toxicol*; 28(8):374-382.
- Morrow PE, Utell MJ, Bauer MA, Smeglin AM, Frampton MW, Cox C, Speers DM, Gibb FR (1992): Pulmonary performance of elderly normal subjects and subjects with chronic obstructive pulmonary disease exposed to 0.3 ppm nitrogen dioxide. *Am Rev Respir Dis*; 145:291-300.
- National Research Council (1983). Risk assessment in the federal government. Managing the process. National Academy Press, Washington, DC. <https://www.epa.gov/fera/nrc-risk-assessment-paradigm>.
- Roger LJ, Horstman DH, McDonnell W, Kehrl H, Ives PJ, Seal E, Chapman R, Massaro E (1990): Pulmonary function, airway responsiveness, and respiratory symptoms in asthmatics following exercise in NO₂. *Toxicol Ind Health*; 6:155-171.
- Sagai M, Ichinose T, Kubota K (1984): Studies on the biochemical effects of nitrogen dioxide. IV. Relation between the change of lipid peroxidation and the antioxidative protective system in rat lungs upon life span exposure to low levels of NO₂. *Toxicol Appl Pharmacol*; 73:444-456.
- Schierhorn K, Zhang M, Matthias C, Kunkel G (1999): Influence of ozone and nitrogen dioxide on histamine and interleukin formation in a human nasal mucosa culture system. *Am J Respir Cell Mol Biol*; 20:1013-1019.
- Salome CM, Brown NJ, Marks GB, Woolcock AJ, Johnson GM, Nancarrow PC, Quigley S, Tio J (1996): Effect of nitrogen dioxide and other combustion products on asthmatic subjects in a home-like environment. *Eur Respir J*; 9:910-918.
- Stieb DM, Burnett RT, Smith-Doiron M, Brion O, Shin HH, Economou V (2012): A New Multipollutant, No-Threshold Air Quality Health Index Based on Short-Term Associations Observed in Daily Time-Series Analyses. *J Air Waste Manag Assoc*; 58(3):435-450.
- Strand V, Salomonsson P, Lundahl J, Bylin G (1996): Immediate and delayed effects of nitrogen dioxide exposure at an ambient level on bronchial responsiveness to histamine in subjects with asthma. *Eur Respir J*; 9(4):733-740.
- Stresemann E, Von Nieding G (1980): The acute effects of 5 ppm NO₂ on the resistance of the human respiratory tract to breathing. *Staub*; 30:259-260.
- Tunncliffe WS, Burge PS, Ayres JG (1994): Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet*; 34:1733-1736.
- US EPA (2016) Integrated Science Assessment (ISA) for Nitrogen Dioxide (Health Criteria) <https://www.epa.gov/isa/integrated-science-assessment-isa-nitrogen-dioxide-health-criteria>
- Wagner HM (1985): Update of a study for establishing criteria (dose/effect relationships) for nitrogen oxides. Luxembourg. Office for Official Publications of the European Communities. Report No. EUR 9412 EN).

Wichmann EH (2018a): Expertise zu gesundheitlichen Risiken von Stickstoffdioxid im Vergleich zu Feinstaub und anderen verkehrabhängigen Luftschadstoffen, Expertise zur Vorlage bei der interministeriellen Arbeitsgruppe „Luftreinhaltung“ der Landesregierung Baden-Württemberg, 05.02.2018.

Wichmann EH (2018b): Gesundheitliche Risiken von Stickstoffdioxid im Vergleich zu Feinstaub und anderen verkehrabhängigen Luftschadstoffen. Umwelt – Hygiene – Arbeitsmed 23 (2) 57 – 71.

WHO/IPCS (1997): Nitrogen Oxides (Second Edition) Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 188) <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc188.htm>

WHO (World Health Organisation) (2006): Air quality guidelines. Global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. ISBN 92 890 2192 6. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/pre2009/air-quality-guidelines.-global-update-2005.-particulate-matter,-ozone,-nitrogen-dioxide-and-sulfur-dioxide>

WHO/IPCS (1994): Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170) <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>

WHO/IPCS (2005): Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability. Guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety Harmonization Project Document No. 2 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43294/9241546786_eng.pdf;jsessionid=C4079B2F1A1F2AB0923EBACA0EB61E88?sequence=1

WHO (World Health Organisation) (2013): HRAPIE - Health risks of air pollution in Europe. Recommendations for concentration–response functions for cost–benefit analysis of particulate matter, ozone and nitrogen dioxide. WHO Regional Office for Europe. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/238956/Health_risks_air_pollution_HRAPIE_project.pdf?ua=1

WHO (World Health Organisation) (2010): WHO guidelines for indoor air quality: Selected Pollutants, 2010.

Wollin KM (2004) Grenzwertfestsetzungen in den verschiedenen Bereichen. In: Reichl F-X /Schwenk M (Hrsg.): Lehrbuch Regulatorische Toxikologie. Springer Berlin Heidelberg New York 2004, S. 448-456

Wollin KM, Illing HPA (2014) Limit value setting in different areas of Regulatory Toxicology. In: Reichl F-X, Schwenk M (Eds.) Regulatory Toxicology. Springer Berlin Heidelberg

Zellner R (2001): Chemie über den Wolken. Wiley-VCH, Weinheim, Germany. ISBN: 978-3-527-32651-8.