

SYNERGY – Kombinationswirkung von Kanzerogenen

Zusammenfassung der erzielten Ergebnisse



Thomas Behrens, Thomas Brüning

Das Forschungsvorhaben „SYNERGY“ wurde durchgeführt, um das Zusammenwirken von ausgewählten beruflichen Karzinogenen und Tabakrauch bei der Entstehung von Lungenkrebs zu untersuchen. Hierzu wurden internationale bevölkerungsbasierte Fall-Kontrollstudien in einem großen gepoolten Datensatz (ca. 18.000 Lungenkrebsfälle und 22.000 Kontrollpersonen) zusammengefasst.

Krebserzeugende Gefahrstoffe an Arbeitsplätzen treten häufig nicht einzeln, sondern in Kombination auf. Typische Beispiele sind Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Quarz und Strahlung oder Chrom und Nickel. Das kombinierte Auftreten erschwert die Bewertung der gesundheitlichen Risiken, da hierzu umfangreiche Studien und verlässliche Expositionsabschätzungen vorliegen müssen. Diese Bewertung, insbesondere bei krebserzeugenden Gefahrstoffen, ist jedoch für die arbeitsmedizinische Prävention und für die Beurteilung bei der Anerkennung einer Berufskrankheit von großer Bedeutung.

Ziel des Forschungsvorhabens „SYNERGY“ war deshalb, das Zusammenwirken von fünf ausgewählten beruflichen Karzinogenen (hexavalentes Chrom (CrVI), Nickel, PAK, Quarz und

Asbest) und Tabakrauch bei der Entstehung von Lungenkrebs im Rahmen von bevölkerungsbezogenen Fall-Kontrollstudien zu untersuchen. Um eine ausreichend große Datenbasis für eine statistisch belastbare Analyse von Kombinationswirkungen krebserzeugender Stoffe zu schaffen, wurden internationale bevölkerungsbasierte Fall-Kontrollstudien zu Lungenkrebs, die Daten zu lebenslangen beruflichen Expositionen und das Rauchverhalten erhoben haben, eingeschlossen. Die gepoolte Studie bildet somit eine der weltweit umfangreichsten epidemiologischen Datengrundlagen für die Analyse von beruflichen Lungenkrebsrisiken.

16 internationale Fall-Kontrollstudien berücksichtigt

Für die gepoolte Analyse wurden die Originaldaten früherer Lungenkrebsstudien zusammengeführt. Derzeit sind sech-

Kurz gefasst

zehn Fall-Kontrollstudien in SYNERGY enthalten. Diese stammen aus Kanada (2), Frankreich (3), Deutschland (2), Italien (3), Schweden (1), Spanien (1), den Niederlanden (1), Neuseeland (1) und China (1). Darüber hinaus wurden die Daten einer IARC Multi-Center Studie in Mittel- und Osteuropa und Großbritannien (mit insgesamt sieben Zentren) berücksichtigt. Insgesamt wurden nahezu 18.000 Lungenkrebsfälle und 22.000 gesunde Kontrollpersonen in die gepoolte Analyse eingeschlossen.

Für SYNERGY sollte eine sehr große Zahl von Messdaten wie in MEGA („Messdaten zur Exposition gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz“) am Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) oder COLCHIC in Frankreich des Instituts National de Recherche et de Sécurité in einem innovativen Ansatz in die Expositionsabschätzung einbezogen werden. Den größten Anteil von Messungen hat dabei die MEGA-Datenbank.

Insgesamt wurden 356.551 Expositionsmessungen erfasst, von denen 100.000 personengetragene Messwerte für die Expositionsabschätzung berücksichtigt wurden. Zusätzlich zu den Arbeitsplatzkonzentrationen wurden umfangreiche Angaben zur Messung übermittelt, darunter der Anlass der Messung, das Messgerät, die Messdauer und die Analysemethoden. Aus diesen Daten und durch eine Experten-gestützte Abschätzung der historischen Belastungen wurde eine Job-Expositions-Matrix (SYN-JEM) hergeleitet, die für jeden Studienteilnehmer und Beruf eine mittlere Gefahrstoffexposition mit Hilfe umfangreicher statistischer Modelle quantitativ abschätzt, aufgliedert nach Region und Kalenderjahr. Im Modell wurden darüber hinaus die technischen Begleitinformationen berücksichtigt. Für die Untersuchung der Kombinationswirkungen sollten verschiedene Expositionsmetriken (kumulative Maße, mittlere Konzentrationen oder Spitzenbelastungen) und Modelle unter Einbeziehung von Rauchen betrachtet werden.

Populationsbasierte Studien wie SYNERGY bieten für die Risikobewertung eine besondere Chance, da diese Studien, anders als industriebasierte Kohortenstudien, eine Vielzahl von beruflichen Tätigkeiten abdecken. Vorteile von SYNERGY sind darüber hinaus die großen Fallzahlen (auch unter Frauen), die Expositionsmodellierung mit Messdaten und die Möglichkeit, für das Rauchverhalten als wichtigstem Risikofaktor für Lungenkrebs zu adjustieren. Die großen Fallzahlen erlauben darüber hinaus die Ermittlung des Lungenkrebsrisikos für Nichtraucher. Designbedingt können aus Fall-Kon-

- Krebserzeugende Gefahrstoffe treten an Arbeitsplätzen häufig in Kombination auf.
- Im Rahmen des Verbundprojektes SYNERGY wurde das Zusammenwirken von beruflichen Kanzerogenen wie Chrom, Nickel, PAK, Quarz, Asbest und Tabakrauch bei der Entstehung von Lungenkrebs untersucht.
- SYNERGY hat sich zu einer bedeutenden Plattform für die arbeitsmedizinische Lungenkrebsforschung entwickelt.

trollstudien jedoch die durch eine Exposition entstandenen Fälle bzw. assoziierte Exzessrisiken nicht direkt abgeleitet werden. SYNERGY fokussiert daher auf die Beschreibung von Dosis-Effekt-Beziehungen und Interaktionen auf Basis relativer Risikomaße.

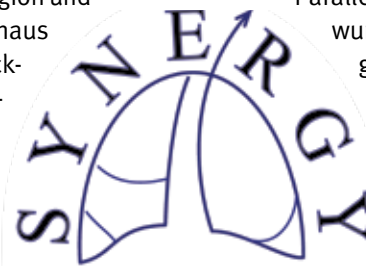
Die administrative Koordination der SYNERGY-Studie wurde durch die Internationale Krebsagentur der WHO (IARC), das Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA) und das Institut für Risk Assessment Sciences (IRAS) in Utrecht durchgeführt. Weitere Informationen zum SYNERGY-Projekt sind unter <http://synergy.iarc.fr> verfügbar.

Zusatzuntersuchungen im Rahmen von SYNERGY

Parallel zu den Hauptfragestellungen von SYNERGY wurde eine große Zahl von Zusatzuntersuchungen, vor allem zu ausgewählten Risikoberufen, durchgeführt. Hierbei sollte zunächst festgestellt werden, für welche Berufe besondere Präventionsmaßnahmen erforderlich sind beziehungsweise welche Berufe im Rahmen BK-rechtlicher Betrachtungen gegebenenfalls zukünftig berücksichtigt werden könnten.

Welche Berufe sind mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert?

Unter Federführung des IPA wurden Analysen für Schweißer, Bergarbeiter und Bäcker durchgeführt (Kendzia et al. 2014, Taeger et al. 2015, Behrens et al. 2013). Für hauptberufliche Schweißer und Gelegenheitschweißer stieg das Lungenkrebsrisiko mit zunehmender Dauer der Beschäftigung an. Dabei wurde für Personen, die regulär als Schweißer gearbeitet hatten, im Vergleich zu Personen, die nur gelegent-



lich geschweißt hatten, höhere Lungenkrebsrisiken beobachtet (Kendzia et al. 2014). Die im Rahmen von SYNERGY durchgeführte Risikoschätzung mit einer großen Zahl von Schweißern wurde durch die IARC im Frühjahr 2017 bei der Einstufung von Schweißrauch als Humankarzinogen (Gruppe 1) als wichtiges Ergebnis berücksichtigt.

Erhöhte Lungenkrebsrisiken ergaben sich auch für Bergleute (mit stärker ausgeprägten Risiken und zeitlichen Trends im Erzbergbau als im Kohlebergbau, Taeger et al. 2015), Maurer (Consonni et al. 2015) und Frisörberufe (Olsson et al. 2013).

Für Bäcker (Behrens et al. 2013), Köche (Bigert et al. 2015) und Feuerwehrleute (Bigert et al. 2016) konnten dagegen keine erhöhten Lungenkrebsrisiken beobachtet werden.

Weitere Untersuchungen

Das IPA hat detailliert den Einfluss des Rauchens auf die Verteilung der histologischen Subtypen des Lungenkrebses untersucht. Dabei wurde bestätigt, dass Plattenepithelkarzinome und kleinzellige Karzinome weitaus stärker mit dem Rauchen assoziiert sind als Adenokarzinome (Pesch et al. 2011).

Das IPA führte darüber hinaus Analysen zum beruflichen Sozialprestige und beruflichem Sozialstatus im Hinblick auf das Lungenkrebsrisiko durch. Es wurden unabhängig vom Tabakrauchen und beruflichen Expositionen gegenüber bekannten Lungenkrebskarzinogenen erhöhte Krebsrisiken für einen niedrigen Sozialstatus (Hovanec et al. 2018) sowie ein niedriges Sozialprestige beobachtet (Behrens et al. 2016). Interessant war auch die Beobachtung, dass ein Verlust von

Vorteile	Konsequenzen
<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Fallzahlen 	<ul style="list-style-type: none"> • Detaillierte Berechnungen für Subgruppen (z.B. Frauen, Nieraucher)
<ul style="list-style-type: none"> • Expositionsschätzung mit realen Messwerten & technischen Begleitinformationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Komplexe Modellierung der stofflichen Exposition • Berechnung von quantitativen Dosis-Wirkungsbeziehungen und verschiedenen Expositionsmetriken
<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung zahlreicher Berufe bzw. Tätigkeiten 	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung populationsbezogener Lungenkrebsrisiken • Berechnung des Lungenkrebsrisikos für verschiedene Risikoberufe • Schätzungen im Niedrigdosisbereich für Präventionsfragen
<ul style="list-style-type: none"> • Detaillierte Erfassung des Rauchverhaltens 	<ul style="list-style-type: none"> • Adjustierung für den wichtigsten außerberuflichen Risikofaktor
Limitationen	Konsequenzen
<ul style="list-style-type: none"> • Dominanter Einfluss des Rauchens 	<ul style="list-style-type: none"> • Kleine gefahrstoffbezogene Risiken (Unterdrückung) • Schwierigkeit, Interaktionen zu modellieren
<ul style="list-style-type: none"> • Fall-Kontrollstudien mit relativen Risikomaßen 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine direkte Ableitung von Exzessrisiken
<ul style="list-style-type: none"> • Keine personenbezogenen Messdaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlklassifikation der Exposition
<ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Messdaten nur aus einigen Ländern • Fehlen von Messdaten für lange zurück liegende Berufsphasen • Häufig nicht-differenzierte Tätigkeiten (z.B. Schweißverfahren) • Messungen unter der Nachweisgrenze 	<ul style="list-style-type: none"> • Lediglich Modellierung für bestimmte Länder, Berufe und Zeitperioden (Fehlklassifikation)
<ul style="list-style-type: none"> • Messungen in Hochrisikoberufen bei gleichzeitigem Fehlen von hoch exponierten Berufsphasen 	<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche Fehlklassifikation • Risiken im Niedrigdosisbereich • Hauptsächlich für Präventions-, aber nicht BK-Fragen geeignet
<ul style="list-style-type: none"> • Sensitive statt spezifische Expositionsschätzung 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes Biasrisiko

Tabelle: Vorteile und Limitationen der SYNERGY-Studie



Sozialprestige über das Berufsleben tendenziell mit einem erhöhten Risiko verbunden war (Behrens et al. 2016).

Weiterhin wurde eine Analyse zum Lungenkrebsrisiko bei beruflicher Exposition gegenüber organischen Stäuben unter Federführung des IRAS publiziert. Eine Exposition war mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert und zeigte einen Dosis-Wirkungstrend mit steigender beruflicher Exposition. Die Vermutung, dass bestimmte organische Stäube das Immunsystem aktivieren und so schützend für Lungenkrebs wirken könnten, konnte nicht bestätigt werden (Peters et al. 2012).

Unter Federführung der IARC wurde das Lungenkrebsrisiko nach beruflicher Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen (DME) abgeschätzt. Hierzu wurde die Exposition von Arbeitsplatzexperten semi-quantitativ als „fehlend“, „gering“ oder „hoch“ eingestuft. Mit zunehmender (semiquantitativer) DME-Belastung zeigte sich ein steigendes Lungenkrebsrisiko (Olsson et al. 2010).

Die IARC konnte darüber hinaus zeigen, dass chronische Atemwegserkrankungen wie eine chronische Bronchitis und ein Emphysem mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert sind (Denholm et al. 2014).

Stoffliche Analysen in SYNERGY

Da das Krebsrisiko in industriebasierten Kohorten meist mit historisch hohen Belastungen untersucht wurde, sind Aussagen für den Niedrigdosisbereich aus diesen Studien nur schwer ableitbar. Wissenschaftliche Erkenntnisse zur Dosis-Effekt-Beziehung für Asbest und Lungenkrebs liegen daher bislang vor allem für Berufe mit einer hohen Exposition am Arbeitsplatz vor, beispielsweise bei der Herstellung und Verarbeitung von Asbestzement und Asbesttextilien. Hier ist der Ansatz, berufliche Risiken in bevölkerungsbasierten Fall-Kontrollstudien zu untersuchen, von besonderer Bedeutung, da in diesen Studien klassische Hochrisikoberufe typischerweise

fehlen und stattdessen eine Vielzahl von Berufen mit eher niedrigen beruflichen Expositionen erfasst sind.

Es gibt bisher nur wenige Studien mit verlässlichen Risikoschätzungen im Niedrigdosisbereich, die jetzt im Rahmen von SYNERGY detailliert ausgewertet werden konnten. Das Lungenkrebsrisiko in SYNERGY war bei Männern bereits ab 0,5 Faserjahren auf etwa das 1,25-fache erhöht. Die höchste Expositions-kategorie für Asbest lag in SYNERGY bei >2,8 Faserjahren, die mit einer Odds Ratio (OR) von 1,38 (95% KI 1,27-1,50) assoziiert war.

Kombinationswirkungen mit dem Rauchen

Aufgrund der umfassenden Fallzahlen in SYNERGY wurde versucht, die Kombinationswirkung zwischen Asbest und Rauchen zu berechnen. Bisher konnten wir die kombinierten Effekte auf das Lungenkrebsrisiko für Personen, die niemals/jemals geraucht hatten in Kombination mit einer Exposition gegenüber Asbest (niemals/jemals) ermitteln. Für eine Asbestexposition unter Nie-Rauchern wurde dabei eine OR von 1,26 (95 % KI 1,04-1,53) beobachtet. Männliche Raucher ohne Asbestexposition zeigten eine OR von 9,23 (95 % KI 8,13-10,5), die im Falle einer kombinierten Exposition (jemals Rauchen und jemals Asbest) auf OR=11,9 (95 % KI 10,5-13,3) anstieg.

Die Kombinationswirkung von Asbest und inhalativem Rauchen zeigt also einen überadditiven Effekt (Olsson et al. 2017). Dieses Ergebnis wurde in einem vergleichbar großen Datensatz bisher nicht in der Literatur beschrieben und ist auch aus mechanistischer Sicht plausibel.

Limitationen bei der Analyse stofflicher Risiken

Eine grundsätzliche Schwierigkeit ist, dass im Vergleich zum Zigarettenrauchen geringere Krebsrisiko für Gefahrstoffe zuverlässig zu ermitteln. Das Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithel- oder kleinzelligen Lungenkrebses ist bei starken Rauchern etwa um den Faktor 100 erhöht (Pesch et



al. 2012). In der Regel haben viele beruflich exponierte Beschäftigte in der Vergangenheit auch geraucht, so dass die Gefahr besteht, dass gefahrstoffbezogene Risiken durch den dominanten Einfluss des Rauchens unterdrückt werden. SYNERGY mit einer relevanten Anzahl von Nie- beziehungsweise Niedrigrauchern ermöglichte hier gezielte Analysen von Nichtrauchern, um das Lungenkrebsrisiko bei Exposition gegenüber Gefahrstoffen zu ermitteln. So konnte unter anderem gezeigt werden, dass das Risiko für männliche Nie-Raucher bei einer Asbestexposition von mehr als 1,2 Faserjahren im Vergleich zu Nie-Rauchern ohne Asbestexposition erhöht ist (OR = 1,51; 95 % KI 1,16-1,97).

Generell ist eine Abschätzung der Exposition in epidemiologischen Studien mit einer gewissen Unsicherheit verbunden, die zu einem „Bias“ bei der Risikoschätzung führen kann.

Messwerte aus sekundären Messdatenbanken einzelner Länder (wie MEGA oder COLCHIC) von nicht an den Studien Teilnehmenden, wurden in SYNERGY für die Ermittlung einer typischen mittleren Exposition genutzt. Es fehlten darüber hinaus personenbezogene Messdaten für länger zurückliegende Berufsphasen, also zu Zeitperioden, auf die sich die Berufsbiographien der meisten Studienteilnehmer bezogen. Viele Messungen erreichten nicht die analytische Nachweisgrenze und mussten für die Analyse mit statistischen Verfahren durch einen Schätzwert ersetzt („imputiert“) werden.

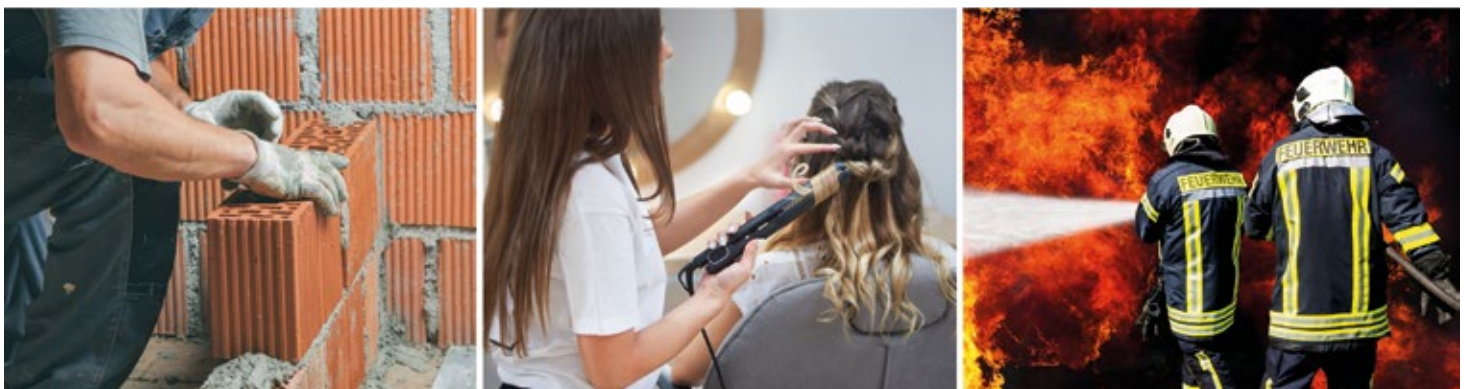
Eine weitere mögliche Quelle für Fehlklassifikationen der Exposition liegt in der Natur der Messwerte. Anders als in spezifischen industriellen Kohorten kommen klassische Hochrisikoberufe in bevölkerungsbasierten Studien nur selten vor, z.B. Arbeiter in der Asbestzementherstellung (Peters et al. 2016). Die meisten Asbestmessungen in SYNERGY stammten jedoch aus diesen Hochrisikoberufen. Darüber hinaus wurden auch Messwerte in Berufen, die üblicherweise nicht exponiert sind, für die Expositionsabschätzung herangezogen, um die Messdatenbasis zu vergrößern.

Die Stärke eines möglichen Bias aufgrund einer Fehlklassifikation der Exposition hängt dabei entscheidend von der Prävalenz des Risikofaktors (je seltener, desto stärker) und von der Spezifität der Expositionsabschätzung ab. Die Fehlklassifikation von nicht exponierten Personen als exponiert erzeugt dabei eine stärkere Verzerrung als die Fehlklassifikation von Exponierten als nicht exponiert. SYNERGY fokussierte eher auf eine Expositionsabschätzung mit hoher Sensitivität, was tendenziell zu einer Überschätzung der Expositionsprävalenz (z.B. 40 % der Männer jemals asbestexponiert) führt (Olsson et al. 2017).

Eine genauere Expositionsabschätzung zum Beispiel für Schweißer erfordert die Auswertung tätigkeitspezifischer Jobmodule mit detaillierteren Informationen zum Schweißverfahren, die nur in einem Teil der SYNERGY-Studien erhoben werden konnten. Wenn nicht nach dem Schweißverfahren unterschieden werden kann, kann es einer Fehlklassifikation z.B. bei der Abschätzung der Exposition gegenüber Cr(VI) und Nickel kommen. Die stofflichen Expositionen können sich je nach eingesetztem Schweißverfahren um mehr als den Faktor 100 unterscheiden (z.B. bei Cr(VI) 0,05 µg/m³ für Laserschweißen und 7,9 µg/m³ für Lichtbogenhandschweißen, Pesch et al. 2015).

Das IPA hat diese detaillierten Daten aus den zwei deutschen Teilstudien mit Zusatzinformationen zum Schweißverfahren in einer separaten Analyse zu stofflichen Lungenkrebsrisiken beim Schweißen ausgewertet und dazu eine messwertgestützte „Welding Exposure Matrix“ entwickelt. Diese liefert genauere Informationen als die SYN-JEM zur stofflichen Exposition von Schweißern gegenüber Schweißrauch, Cr(VI) und Nickel in Abhängigkeit vom eingesetzten Schweißverfahren (s. IPA-Journal 02/2018).

Die Ergebnisse zu Lungenkrebsrisiken von Schweißern in Abhängigkeit von der Exposition der Einzelstoffe wird vom IPA demnächst publiziert, wobei die Aufteilung des Krebsrisikos auf Einzelstoffe schwierig sein kann, da Gesamtchrom



bzw. Cr(VI) und Nickel im Schweißrauch hoch korreliert sein können (Weiss et al. 2013).

Fazit

SYNERGY hat sich zu einer bedeutenden Plattform für die arbeitsmedizinische Lungenkrebsforschung entwickelt. Die Größe der Datenbank erlaubt die Schätzung für berufliche und stoffliche Risiken und auch die Analyse der Krebsrisiken in relevanten Subgruppen wie Frauen und Nie-Raucher.

Neben Asbest werden derzeit noch Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die weiteren im SYNERGY-Projekt im Fokus stehenden krebserzeugenden Gefahrstoffen verfolgt. Die bislang erzielten Risikoschätzungen für die ausgewählten Gefahrstoffe liefern jedoch bereits wichtige Erkenntnisse für den Niedrigdosisbereich und das Zusammenwirken mit dem Rauchen.

Insgesamt lässt sich jedoch feststellen, dass die epidemiologische Expositions- und Risikoschätzung bei überwiegend nicht stark exponierten Berufen mittels sekundärer Messdaten, wie sie in SYNERGY vorliegen, aufgrund der Komplexität der Expositionsbedingungen an Grenzen stößt. Diese Komplexität hat auch dazu geführt, dass bisher keine weiteren Interaktionen zwischen den fünf Modellkarzinogenen aus SYNERGY (Cr(VI), Ni, Asbest, PAK und Quarz) abgeleitet werden konnten.

Im Rahmen von BK-Feststellungsverfahren wird zunehmend diskutiert, wie das Zusammenwirken mehrerer Karzinogene bei der Beurteilung von Berufskrankheiten bewertet werden sollte, wenn keine konkreten Zahlen zur Kombinationswirkung einzelner Gefahrstoffe vorliegen. Wir haben in einer aktuellen Publikation des IPA (Behrens et al. 2018a) argumentiert, dass vereinfachende Annahmen, z.B. in Sinne einer einfachen Addition von Einzelrisiken, den komplexen Expositions Umständen in Betrieben bzw. den komplexen Mechanismen bei der (Krebs)entstehung nicht gerecht werden können. Für die Prävention können diese Schemata möglicherweise Verwendung finden, jedoch ist eine einfache additive Betrachtung zweier

Karzinogene nicht als „Goldstandard“ bei der Krebsentstehung anzusehen. Hier können eine Vielzahl von molekularen, genetischen, beruflichen und außerberuflichen Expositionen bzw. Risikofaktoren zu Krebs führen, bei denen additive synergistische Effekte zweier Gefahrstoffe nur in wenigen Fällen ursächlich sind. Für die Berücksichtigung von möglichen Kombinationswirkungen bei Abwesenheit konkreter epidemiologischer Daten haben wir daher eine Öffnung der Bewertung synergistischer Effekte im Sinne einer qualitativen Bewertung vorgeschlagen, sofern eine wissenschaftliche Evidenz für die kumulierende Wirkung zweier Gefahrstoffe vorliegt. Die konkreten Rahmenbedingungen und die erforderliche Evidenz für eine solche Öffnungsklausel zur Synkanzerogenese sollten im Dialog zwischen Medizin, Naturwissenschaft und Jurisprudenz noch festgelegt werden. Aufgrund der oben geschilderten Umstände können dabei bislang keine SYNERGY-Ergebnisse zu Fragen der Synkanzerogenese für das BK-Recht genutzt werden. Erkenntnisse aus SYNERGY sollten deshalb auf präventive berufliche Aspekte fokussieren (Behrens et al. 2018b).

Dennoch bietet SYNERGY eine Plattform für die Durchführung weiterer Analysen, die auch zukünftig wichtige Erkenntnisse zu Fragen der arbeitsmedizinischen Prävention liefern können. Zu den in SYNERGY noch nicht bearbeiteten Fragen gehören beispielsweise die Untersuchung der zeitlichen Abfolge der Exposition von mehreren Gefahrstoffen (parallel oder versetzt), die Exploration der Messdaten hinsichtlich unterschiedlicher Analysemethoden, die Analyse alternativer Szenarien zur historischen Belastung und die Anwendung weiterer statistischer Verfahren zur Behandlung von Messdaten unterhalb der Nachweisgrenze.

Die ausführliche Literaturliste zum Projekt SYNERGY finden Sie im Internet unter www.ipa-ruhr-uni-bochum.de/l/196

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Behrens, Prof. Dr. Thomas Brüning
IPA