

# Risks, risk assessment and risk competence in toxicology

## Abstract

Understanding the toxic effects of xenobiotics requires sound knowledge of physiology and biochemistry. The often described lack of understanding pharmacology/toxicology is therefore primarily caused by the general absence of the necessary fundamental knowledge. Since toxic effects depend on exposure (or dosage) assessing the risks arising from toxic substances also requires quantitative reasoning. Typically public discussions nearly always neglect quantitative aspects and laypersons tend to disregard dose-effect-relationships. One of the main reasons for such disregard is the fact that exposures often occur at extremely low concentrations that can only be perceived intellectually but not by the human senses. However, thresholds in the low exposure range are often scientifically disputed. At the same time, ignorance towards known dangers is wide-spread. Thus, enhancing the risk competence of laypersons will have to be initially restricted to increasing the awareness of existing problems.

**Keywords:** toxicology, fundamental knowledge, dose-effect-relationships, low concentrations, known risks, problem awareness

Ralf Stahlmann<sup>1</sup>

Aniko Horvath<sup>1</sup>

1 University Hospital Charité  
Berlin, Institute for Clinical  
Pharmacology and  
Toxicology, Berlin, Germany

## Introduction

Possible toxicological risks are frequently discussed in daily life. Such risks often dominate media headlines, subsequently achieving wide dissemination. Fears generated by these risks in large sections of the population are often exploited for other purposes. The media are interested in the dissemination of such risks because of the associated increase in attention, and political issues are often 'spiced up' with alleged toxicological risks in order to assert somebody's interest. This article starts with a few comments on the identification and assessment of toxicological risk to show why so many public debates lack the necessary risk competence. A more detailed report on toxicological risk assessment is mentioned in the references [1].

## Poor understanding of pharmacological and toxicological effects

The main focus of pharmacology and toxicology is the desired and undesired or adverse effects of chemical substances on living organisms. One important task in this field is the identification of the basic mechanisms of action that means, the interaction between the chemical substance and the biological structures relevant for the effect at the molecular level. Understanding the toxicological effects of substances thus requires sound knowledge of physiology and biochemistry to answer the question about the mode of action of a poison or drug.

The often described people's lack of understanding pharmacology and toxicology is probably mainly caused by the general non-existence of the necessary basic knowledge. Both pharmacological and toxicological facts are often poorly understood. For instance, the development and use of immunosuppressive agents is a key requirement of transplantation medicine. Yet, the ordinary person seems to comprehend surgical interventions better than the mode of action of immunosuppressants which requires at least basic knowledge of the function of the immune system. As a consequence, medical advances in this field become more commonly associated with surgery than with pharmacology and are not viewed as interdisciplinary research success.

## The importance of quantitative reasoning in toxicology

Pharmacological and toxicological effects are dose-dependent. The risk of a toxicological effect increases with increasing exposure. Assessing the risk posed by toxicological substances also necessitates quantitative reasoning. This concept was already described by Paracelsus in his famous quote on the dose dependence of effects about 500 years ago. All substances are 'toxic' in high quantities and 'non-toxic' in lower quantities, but the public discussions show that quantitative aspects are mostly ignored. One of the main reasons for the avoidance of statements on quantities and concentrations, for instance in the media, probably is that exposure mostly occurs at extremely low concentrations (in the range of micrograms, nanograms and even picograms). Such low concentrations can only be perceived intellectually but

not by the human senses. Because these concentrations are rather insignificant in daily life, they are probably disregarded by most laypeople.

A few decades ago, there were no public discussions about increased concentrations of 'dioxins' and other contaminants in food products. Only a few consumers are aware of the fact that, for instance, dioxins are ubiquitous substances in our environment and in fatty foods. Only since the 1980s, however, has the analytical determination of such substances been possible and economically justifiable as a routine procedure. One picogram per gram or 1 ppt (parts per trillion) specifies a ratio of 1:10<sup>12</sup>. Transferred to distances, this ratio would describe less than the thickness of a hair (0.04 mm) in proportion to the circumference of the earth measuring approximately 40,000 km. The following example draws an even more visual picture: Today's techniques would allow the analysis of one sugar cube with an average weight of 5 gram, dissolved and equally distributed in Lake Constance with a surface of about 535 square kilometres and a water volume of over 48 billion cubic metres [2].

## The determination of thresholds and the associated contemporary discussion

The terms 'hazard' and 'risk' relate to completely different circumstances. Hazard, which should be understood in a qualitative sense, can be used for substances with a toxic potential. In contrast, risk should be understood in a quantitative sense because this term describes the incidence of an adverse effect at a certain level of exposure, hence a definable quantity. This definition is based on human data; thus, it retrospectively refers to a situation in which the damage to people has already occurred. Prevention is not possible this way.

In toxicology, two different approaches have to be distinguished: medical risk assessment and preventive risk minimisation. Both approaches ultimately help to reduce or prevent risk to human health. In risk assessment, dose-effect-relationships and definite incidence rates may be stated. In prevention, certain thresholds are estimated below which health risks can be excluded or considered 'acceptable'. Prevention calculations are mostly based on experimental animal data and extrapolated to humans; thus, such calculations often include (un)certain factors which are based on more or less secured assumptions.

## Risk assessment on the basis of human data

Experimental animal data are very important with regard to the tolerability of medicines because they usually reveal the potential for certain adverse effects. Such effects may then be specifically monitored in clinical studies. In the advanced stage of drug testing, prospective random-

ised and, if possible, double-blind clinical studies have become the basis for identifying desired as well as adverse effects. Rarely occurring serious adverse effects cannot be detected in view of the limited number of patients participating in phase I, II and III studies. For this reason, drugs are sometimes withdrawn from the market, or warnings about possible risks are increased.

Nowadays, more and more 'pregnancy registries' for drugs with teratogenic potential are established because of the risk of foetal malformation. Women are prospectively registered in case of unintentional drug intake in the early stages of pregnancy, thus during the first few weeks when women often do not yet know about their pregnancy. An example in this respect is Topiramate, a relatively new antiepileptic drug that is also used for migraine prophylaxis. The teratogenic effect of many antiepileptics in humans has been known for decades. The teratogenic potential of Topiramate has been shown in preclinical tests in mice, rats and rabbits. However, these effects occur at very different doses which are well above the doses used for humans. Furthermore, such findings are difficult to interpret because of simultaneously occurring toxic effects in the dams (maternal toxicity). Initially it remained unclear if these experimental findings were also important for humans (Table 1). In the years after the approval of Topiramate, the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry (NAAED) showed an increasing number of foetal malformations. After prenatal exposure to Topiramate, the incidence of cleft lip and palate in children was 1.2% in comparison to 0.4% for other antiepileptic drugs; the normal rate of this malformation in the general public is 0.1% [3]. The warnings regarding the intake of this drug during pregnancy were subsequently increased. Careful risk-benefit evaluations in consideration of the indication are required for each individual patient if the drug is prescribed to women of childbearing age.

## The NOAEL safety factor concept

Dose-effect-relationships in the low-dose range cannot be distinguished in experiments. For instance, determining an effect incidence of 1/100 or 1/1,000 with the required safety margin would require the examination of an unjustifiably high number of animals. Serious toxic effects affecting one in a hundred or one in a thousand people are not acceptable in most circumstances. For this reason, comparatively high doses are used in animal experiments, and the results have to be extrapolated from high to low exposure and from one species to another. The higher the gap between the experimentally investigated doses and the exposures to be reviewed, the higher is the uncertainty in extrapolation. It should be taken into consideration that high doses are often marked by several – and often interacting – effects, resulting in complex dose-effect-relationships. Because the course of a dose-effect-relationship curve in the low-dose range is unknown, a no observed adverse effect level

**Table 1: Teratogenic effects of the antiepileptic drug Topiramate in humans and various animals species**

Species	Teratogenicity starting at	Maternal toxicity <sup>1</sup> starting at	Type of malformation
Mice	20 mg/kg	500 mg/kg	skull, face
Rats	400 mg/kg	100 mg/kg	Extremities
Rabbits	120 mg/kg	35 mg/kg	Spine
Humans <sup>2</sup>	approximately 7 mg/kg		face (cleft formation)

<sup>1</sup> Reduced body weight compared to controls.

<sup>2</sup> Maximum daily dose 200 mg twice a day (= 3.3 mg/kg for 60 kg body weight).

From: Topamax™, Full Prescribing Information, 2014.

**Table 2: Procedure of toxicological risk assessment**

A) Hazard recognition
B) Data collection
<ul style="list-style-type: none"> <li>Existing human data after exposure of a person</li> <li>Generation of further data by studies in humans, if possible</li> <li>Human data on kinetics and metabolism of the substance</li> <li>In vitro or animal data on the effects and toxicokinetics of the substance</li> </ul>
C) Risk assessment
<ul style="list-style-type: none"> <li>Qualitative assessment (what adverse effects did occur?)</li> <li>Quantitative risk assessment in consideration of dose-effect-relationships</li> <li>Measuring exposure and assessment of the 'inner exposure' (that means the systematically available dose)</li> <li>Identification of possible populations at risk</li> </ul>

(NOAEL) is initially determined, hence a dose for which no toxic effect can be found in the experiments. A safe range of exposure (for instance, acceptable daily intake – ADI) is then defined by means of an (un)safety factor. The applied factors are usually round numbers, such as 100, 300 or 1,000, which shows that these factors are not based on science but serve an administrative and political purpose. In the context of health politics, this concept appears rather appropriate because of often missing data on the mode of action of a substance and other knowledge gaps.

Thresholds defined by different institutions or the legislature have both a regulating and a communicative function to prevent health risks and damage to the ecosystem. Risk analyses are mainly based on toxicological and epidemiological data. Four different phases have to be differentiated: Identification of potential hazard, analysis of the dose-effect relationship, analysis of the exposure and identification of populations at risk (Table 2). Because of the general dose dependency of effects due to xenobiotics, thresholds have to be established for each substance, by which exposure irrelevant to health can be distinguished from exposure relevant to health. Thresholds in the low exposure range are often scientifically disputed. This range is marked by speculations because meaningful prospective studies, such as in drug development, are ethically not justifiable in most cases. However, retrospectively collected data often contain confounding elements, and the significance of such data

is often somewhat overrated. Relative risks found in such studies have to be differentiated from risks found in the context of risk assessments that constitute incidences. A relative risk is the ratio of an exposed group and a control group.

A cause-effect-relationship cannot be proven by means of an epidemiological study. The results of such studies have to be confirmed in additional independently conducted studies, which often yield opposite results. A layperson, who often cannot follow the scientific argumentation in detail, usually will only remember the negative finding which is often more intensively communicated in public. The problematic nature of epidemiological studies was clearly and comprehensibly presented in a review some years ago [4]. Even if the strengths and limitations of a study have been carefully weighted scientifically, only the problematic results make headlines and become public knowledge. If a slightly increased relative risk of 1.8 has been found for the association between a substance and an effect – for instance, in cancer diseases –, it would be absurd to present this figure as evidence for an 80% increased risk. Most epidemiologists advocate accepting only a relative risk of 3 or 4 as a serious result. Less distinct increases are often used for creating news under the headline 'anxiety of the week' [4].

## The example of aluminium

As an ubiquitously distributed substance, aluminium shall serve as an example of the insufficient amount of data available. The toxicological risks posed by exposure to aluminium have been the subject of public debate for many years. Very low thresholds apply for aluminium in the case of actual exposure through nutrition, but these thresholds are clearly exceeded in medical interventions. The thresholds for food products are exceeded many times after the intake of over-the-counter antacids or the administration of vaccines. Aluminium and its compounds have a significantly lower toxic potential than other metals. Nevertheless, cancer diseases as well as neurological diseases such as Alzheimer's continue to be associated with aluminium exposure. In view of the various exposures to aluminium, some consumers have developed a phobia to this metal.

Current disturbing news reports concern the exposure to antiperspirants and comments by governmental authorities on the lack of reliable data regarding the absorption of substances through the skin. Only a very small portion of aluminium in food products is reabsorbed, usually about 0.1% to 0.3%. However, the bioavailability of aluminium is significantly increased in the presence of citric acid, and its kinetic behaviour seems to differ between species which makes an extrapolation of the experimental findings in animals to humans difficult. Calculating the maximum acceptable human exposure thus involves a degree of uncertainty. Because aluminium is rapidly excreted via the kidneys, patients with impaired kidney function have a higher risk of adverse effects. Dialysis fluids with above normal aluminium content are known to cause serious neurological complications in patients requiring dialysis.

With regard to food exposure, a threshold value of 1 mg aluminium per kilogramme body weight per week (TWI, tolerable weekly intake) has been established by the European Food Safety Authority (EFSA). Taking a resorption rate of 0.1% into consideration, an amount of approximately 10 µg per day may be acceptable for adults of average body weight. If and how much aluminium is absorbed from cosmetics such as antiperspirants is not known, but rudimentary data indicate that the amount of aluminium absorbed through the skin is much lower than the amount absorbed through the gastrointestinal tract. Further tests on this issue are considered absolutely essential. Valid data on human exposure are an essential prerequisite for sound risk assessment. So far, epidemiological studies have not yielded any indication that exposure to aluminium through the use of cosmetic products may lead to neurological diseases or cancer diseases. Chronic feeding studies with mice have shown that extremely high doses of aluminium even reduced the incidence of some types of cancer.

## Risk perception and intuitive risk assessment

The perception of dangers and risks is influenced by several factors. Different types of risk exist, and risks are often overestimated or underestimated. When asked about their risk of disease, many people view their risk as lower than that of their peers. Such underestimation of one's own risk is termed 'unrealistic optimism' or 'optimistic misconception'. In contrast, pessimistic misconceptions, that means, overestimating one's own risk compared to the risk of one's peers, is very rare [5], [6], [7].

Risk perception and risk assessment often largely differ between laypeople and experts. Such perceptual differences are often caused by demographic reasons [8] and the associated knowledge gap. Risk perception may be increased by different knowledge sources and media reporting. The risk assessment approaches of laypeople tend to be more emotional, are more often based on opinions than on knowledge, and often ignore probabilities. Social perceptual differences also depend on media reporting, the ordinariness and the frequency of the risk (car accident or plane crash) as well as the degree of horror (terrorist attack of 9/11). Several analyses have shown that risks taken voluntarily are often viewed as controllable. Uncontrollable risks are not only considered unintentional, terrible and horrible, but as risks with fatal consequences that will also endanger future generations and increase in risk intensity [9].

Studies have shown that laypeople hardly ever differentiate between the different levels of toxicity and often disregard dose-effect-relationships. A study comparing toxicologists and laypeople with regard to their assessment of risks due to foreign matters showed that most laypersons regard the mere contact with a toxic substance as a health risk. Most laypeople also believe that results obtained in animal studies can be simply transferred to humans. However, hardly anybody who has never addressed this problem in detail would know that the comparison of selected species necessitates in-depth knowledge on the kinetic behaviour and metabolism of humans and animals. The risk assessment of many laypeople – in contrast to that of most toxicologists – depends on the nature of a substance, that means, whether a substance is of natural or synthetic origin. Most laypeople consider chemically defined substances of natural origin less dangerous as synthetically produced compounds, which is in line with the myth 'nature is benevolent, and natural means safe' [10], [9].



## Pyrrolizidine alkaloids – toxicologically relevant natural substances

In this context, a statement on ‘pyrrolizidine alkaloids in herbal and non-herbal teas’ was published by the German Federal Institute for Risk Assessment in 2013. Pyrrolizidine alkaloids are secondary plant ingredients generated by a wide variety of the world’s plant species for protection against herbivores. These alkaloids are particularly found in plants belonging to the legume family and the family of Asteraceae. Even small quantities of these alkaloids may cause acute poisoning in humans; even more critical is their ability to modify deoxyribonucleic acid (DNA) which may lead to genotoxic and carcinogenic effects, possibly already at a low level of exposure.

Already in 1988 did the World Health Organisation (WHO) inform about the cumulative nature of the toxic effects of pyrrolizidine alkaloids and the health risk of even low chronic exposure. Long-term effects in humans include cirrhosis of the liver and the development of tumours. So far, no valid clinical studies on humans are available investigating dose-effect-relationships in the long term. One reason for the unavailability of such studies is the lack of valid and routinely applicable analytical methods.

Only about 20 of the more than 500 chemically related, naturally occurring alkaloids are available as a reference substance for analysis. Measuring the concentration of individual substances does not show all aspects of exposure. In view of the high genotoxic potency, even the lowest concentrations are critical, so that analyses have to be done in the lower thresholds of the nanogramme per kilogramme range. Several methods have been described but none of the available procedures has yet been established as an official control method. The ordinary person will hardly be able to understand what performance requirements have to be met regarding sample purification and sample concentration as well as with regard to the detection of analytes. The method – developed by the German Federal Institute for Risk Assessment to determine alkaloids in teas – was first validated in an internal process and is now being validated in an international collaborative ring trial with the aim to standardise this method [11].

The German Federal Institute for Risk Assessment uses an approach termed ‘margin of exposure’ (MOE) for evaluating a possible long-term establishment of this method. This approach is used internationally to assess the potential risk of genotoxic and carcinogenic acting substances. The MOE approach constitutes a method for risk description originating from exposure to carcinogenic or genotoxic substances in food products. The MOE value is the ratio of two factors in a particular population: the smallest dose for which a marginal but measurable adverse effect can be observed and the level of exposure to the respective substance. The higher the MOE value, the lower is the potential health risk for the consumer. Based on the results obtained in animal studies, genotoxic

effects with MOE values of 10,000 or higher are assumed to bear small risk. According to the results of the project managed by the German Federal Institute for Risk Assessment, the MOE value for the intake of pyrrolizidine alkaloids would be significantly lower than 10,000 for both adults and children if such alkaloids are consumed frequently.

The German Federal Institute for Risk Assessment came to the conclusion that short-term ingestion is unlikely to present any acute health risk for adults or children. Long-term ingestion, however, may pose a risk to children as well as to pregnant and breastfeeding women. Consequently, it is recommended to offer children a variety of different teas as well as other beverages.

## Ignorance towards real dangers

The fact that a poorly functioning stove or fireplace can be dangerous to life is well known. Nevertheless, many people die as a result of carbon monoxide poisoning in Germany every year. Attention has been frequently drawn to the danger of having a barbecue in a closed room because burning charcoal releases large quantities of toxic gases, particularly carbon monoxide (CO), which may result in death. In the framework of a test series conducted by the German Federal Institute for Risk Assessment and the German Federal Institute for Materials Research and Testing, 800 grams of charcoal were burnt in a cloud chamber sized 19 cubic metres. After two hours, CO concentrations of more than 3,000 ppm (parts per million) were measured. Any person inhaling such an indoor air concentration would be unconscious after only a few minutes. The danger emanating from glowing charcoal and the associated risks are well known; nevertheless, products such as indoor barbecues or cooking pots fired with charcoal are regularly put onto the market.

Other studies have shown that smoke detectors do not offer any protection from carbon monoxide poisoning. Smoke alarms are able to detect finest particles in the air which develop when a fire breaks out. Glowing charcoal, however, almost exclusively releases invisible fumes that cannot be detected by optical smoke detectors [12].

Appropriate communications on this topic made by the German Federal Institute for Risk Assessment over the past few years were given less public attention than reports on slightly increased dioxin concentrations in food products. This institute has been undertaking major efforts to increase risk communication; under the header ‘risk communication’, the institute’s website provides more than 200 presentations, press releases, conference transcripts and other information material.

## Enhancing risk competence

Risk competence presupposes that a person is capable to adequately identify and assess a risk as well as to subsequently deal with the risk in a rational manner. Such capability would also include a basic understanding of statistical correlations. As already mentioned, understanding toxic effects necessitates the basic knowledge of scientific subjects such as biology and chemistry; yet, laypeople often lack such knowledge. Despite increased efforts to inform the public on interrelations, real dangers are often ignored and other dangers overestimated. Without any better education in schools and universities, such discernible efforts to improve the situation will also have only limited success in future. The Max Planck Institute of Education Science in Berlin has already addressed this problem by means of a pilot project in schools to help children acquire important basic skills [13]. Such initiatives should be developed further.

The employment of reliable knowledge disseminators, such as physicians, pharmacists, teachers and educators, should be further extended in order to give people an understanding of possible health risks as quickly and directly as possible. Pharmaceutical personnel in public pharmacies, for instance, are competent contact persons within easy reach. When patients present a prescription or buy an over-the-counter drug, pharmacists will inform them about possible risks and explain medication administration information in a personal and direct conversation – a service denied to customers of internet pharmacies. Unfortunately, many people are unable to take drugs according to the instructions printed on the patient information leaflets which come with the medications [14]. Such patient information is highly relevant because many patients do not really know why a drug is prescribed and how they should take the medication. In the U.S. states Illinois, Louisiana and Michigan, a trial was conducted in out-patient health care centres in urban areas with a high proportion of socioeconomically disadvantaged people. 395 English-speaking patients aged 18 years and above were asked if patients understood the information provided on patient information leaflets which come with the medications. The average age of the respondents was 45 years (ranging from 18 to 85 years), two thirds were women, 28% did not have a high school degree, and the reading comprehension of 48% of respondents corresponded to that of a 14-year old person. Respondents were asked to give the dosage, time(s) of day of the intake and duration of therapy of two different antibiotics, one antihypertensive drug, one cough expectorant and one diuretic drug. The results were rather depressing: 19% of the responses were wrong, and 46% of the respondents had not understood every instruction of at least one patient information leaflet. The most common problem was the combination of different numerical instructions, such as one pill two times a day for seven days. To what extent these results can be transferred to Germany remains unclear, but the preparation of patient information and package leaflets in an easily-comprehen-

sible that can be understood by laypeople should be given top priority [14].

A further important issue is the continuous development of educational and training programmes for physicians. In 2012, Wegwarth and Gigerenzer published the results of a study including approximately 300 general physicians in the United States. The majority of physicians was unable to differentiate between relevant and irrelevant data of a statistics on cancer screening and did not even detect misleading information. German physicians also had this problem and did not understand every side effect described in patient information leaflets [15], [16]. Different information channels, for instance, brochures, newspapers, internet and television, need to be used for informing the public about possible hazards and risks. The main goal should be to bring excessive alarmism on the one hand and disinterest on the other hand to a realistic and appropriate level.

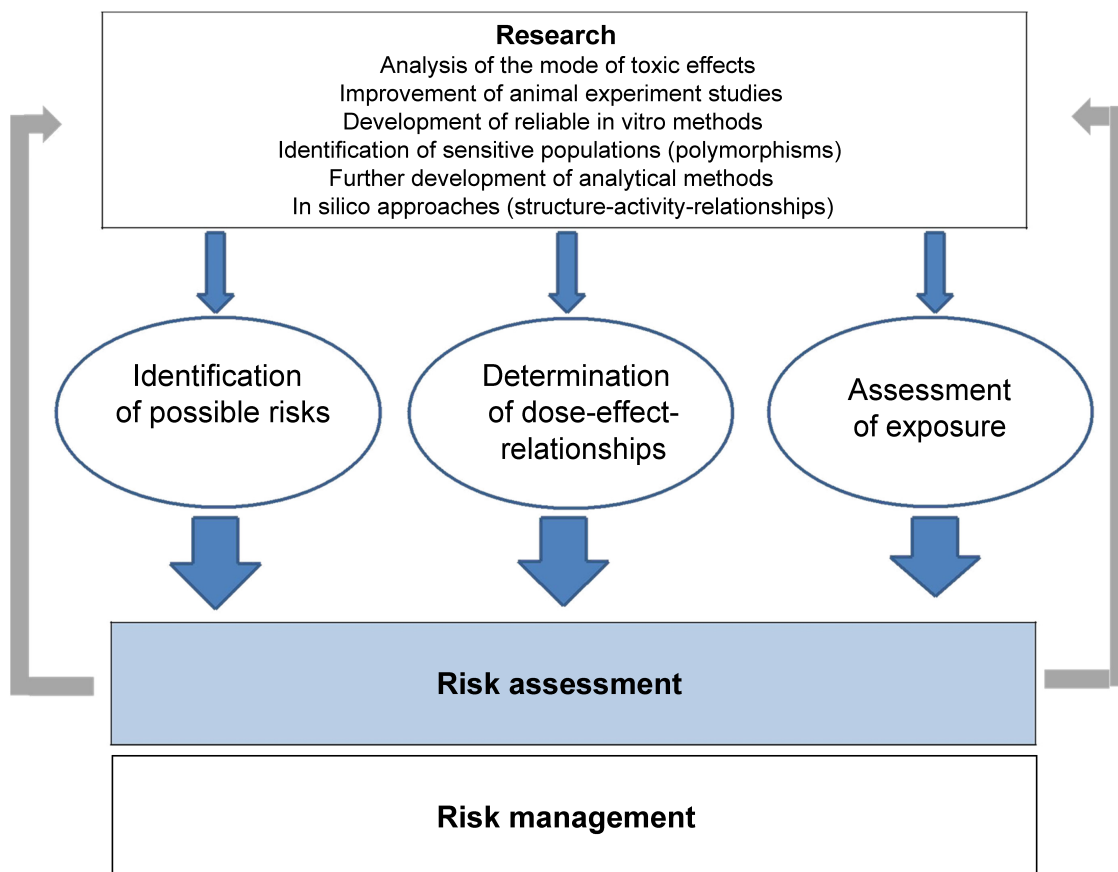
## Summary

The rather complex determination and assessment of toxicological risks requires multistage concepts (Figure 1). The starting point is mostly results obtained in animal experiments from which potential risks are derived. Human data are essential for the determination of risks regarding a defined exposure to xenobiotics. Risks derived from randomised prospective clinical studies, for example in the context of drug development, show causal relations. If such risks are derived from data obtained in retrospective studies, it should be taken into consideration that such data often cause ‘false alarms’. Such slightly increased relative risks may not be confused with risks derived from prospective clinical trials. Retrospective approaches may only be used for the determination of correlations. Because of the complexity of the matter, enhancing the risk competence of laypersons will initially have to be restricted to outlining and propagating the problem of possible misinterpretations and their causes.

## Notes

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.



**Figure 1:** The assessment of toxicological risks is a complex, multistage process followed by risk management measures. New stimuli provided by research are based on the further development of existing methods as well as on the establishment of new methods, such as 'in silico toxicology', computer-aided methods of structure-activity relationships and other approaches. Detailed knowledge of the mode of action (toxicodynamics) and the behaviour of xenobiotics in the organism (toxicokinetics) are the basis of solid risk assessment. On the other hand, research also benefits from knowledge gained from processes of risk assessment because of the identification of knowledge gaps and future research necessities.

## References

1. Neubert D. Möglichkeiten der Risikoabschätzung und der präventiven Gefährdungsminimierung. In: Marquardt H, Schäfer SG, Barth H, editors. *Toxikologie*. 3. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013. p. 1291-343.
2. Böhl GF. Gefühlte versus reale Risiken - wissenschaftliche Risikobewertung und subjektive Risikowahrnehmung [Präsentation]. Symposium DAGStat und BfR; 19.04.2013; Berlin. Available from: [http://www.dagstat.de/fileadmin/symposium/2013/Praesentation\\_Boel.pdf](http://www.dagstat.de/fileadmin/symposium/2013/Praesentation_Boel.pdf) [last accessed 10.09.2014]
3. Topamax®. Full Prescribing Information. Revised March 2014. Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2009. Available from: <http://www.topamax.com/tools-resources-prescribing-information.html> [last accessed 10.09.2014]
4. Taubes G, Mann CC. Epidemiology faces its limits. *Science*. 1995 Jul 14;269(5221):164-9. DOI: 10.1126/science.7618077
5. Weinstein ND. Unrealistic optimism about future life events. *J Pers Soc Psychol*. 1980 Nov;39(5):806-20. DOI: 10.1037/0022-3514.39.5.806
6. Weinstein ND. Unrealistic optimism about susceptibility to health problems: conclusions from a community-wide sample. *J Behav Med*. 1987 Oct;10(5):481-500. DOI: 10.1007/BF00846146
7. Weinstein ND. Optimistic Biases about Personal Risks. *Science*. 1989 Dec;246(4935):1232-3. DOI: 10.1126/science.2686031
8. Slovic P. Perception of risk: Reflections on the psychometric paradigm. In: Krimsky S, Golding D, editors. *Social Theories of Risk*. Westport: Praeger; 1992. S.117-52.
9. Slovic P. *The Perception of Risk*. London: Routledge; 2000. (Earthscan Risk in Society).
10. Kraus N, Malmfors T, Slovic P. Intuitive Toxicology: Expert and Lay Judgments of Chemical Risks. *Risk Anal*. 1992 Jun;12(2):215-32. DOI: 10.1111/j.1539-6924.1992.tb00669.x
11. Bundesinstitut für Risikobewertung. Pyrrolizinalkaloide in Kräutertees und Tees. Stellungnahme 018/2013 des BfR vom 5. Juli 2013. Available from: <http://www.bfr.bund.de/cm/343/pyrrolizidinalkaloide-in-kraeutertees-und-tees.pdf> [last accessed 10.09.2014]
12. Bundesinstitut für Risikobewertung; Bundesanstalt für Materialprüfung. Grillen mit Holzkohle ist nichts für den Innenraum. Gemeinsame Pressemitteilung von BAM und BfR. 27/2013. 01.10.2013. Available from: [http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2013/27/grillen-mit-holzkohle-ist-nichts-fuer-den-innenraum\\_-187991.html](http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2013/27/grillen-mit-holzkohle-ist-nichts-fuer-den-innenraum_-187991.html) [last accessed 10.09.2014]

13. Gigerenzer G. Ursachen gefühlter Risiken. In: Rechtfertigen „gefühlte Risiken“ staatliches Handeln? Festveranstaltung zum 5-jährigen Bestehen des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) vom 7. November 2007. Berlin: Bundesinstitut für Risikobewertung; 2008. p. 41-7. Available from: [http://www.bfr.bund.de/cm/350/rechtfertigen\\_gefuehlte\\_risiken\\_staetliches\\_handeln\\_tagungsband.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/350/rechtfertigen_gefuehlte_risiken_staetliches_handeln_tagungsband.pdf) [last accessed 10.09.2014]
14. Davis TC, Wolf MS, Bass PF 3rd, Thompson JA, Tilson HH, Neuberger M, Parker RM. Literacy and misunderstanding prescription drug labels. *Ann Intern Med.* 2006 Dec;145(12):887-94. DOI: 10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00144
15. Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, Gaissmaier W, Gigerenzer G. Do physicians understand cancer screening statistics? A national survey of primary care physicians in the United States. *Ann Intern Med.* 2012 Mar;156(5):340-9. DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00005
16. Ziegler A, Hadlak A, Mehlbeer S, König IR. Verständnis von Nebenwirkungsrisiken im Beipackzettel: Eine Umfrage unter Ärzten, Apothekern und Juristen [Comprehension of the description of side effects in drug information leaflets: a survey of doctors, pharmacists and lawyers]. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Oct;110(40):669-73. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0669

**Corresponding author:**

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann  
Luisenstr. 7, 10117 Berlin, Phone: +49 30 450 525 571  
or +49 30 450 525 547, Fax: +49 30 450 525 971  
[ralf.stahlmann@charite.de](mailto:ralf.stahlmann@charite.de)

**Please cite as**

Stahlmann R, Horvath A. Risks, risk assessment and risk competence in toxicology. *GMS Ger Med Sci.* 2015;13:Doc09.  
DOI: 10.3205/000213, URN: urn:nbn:de:0183-0002130

**This article is freely available from**

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2015-13/000213.shtml>

**Received:** 2014-12-02

**Revised:** 2015-05-04

**Published:** 2015-07-09

**Copyright**

©2015 Stahlmann et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.



# Risiko, Risikobewertung und Risikokompetenz in der Toxikologie

## Zusammenfassung

Das Verständnis der toxischen Wirkungen von Stoffen setzt ein gutes Verständnis der Physiologie bzw. Biochemie voraus. Das häufig beschriebene mangelnde Verständnis in der Bevölkerung für die Pharmakologie und Toxikologie beruht deshalb zu einem großen Teil auf den mangelnden Kenntnissen der erforderlichen Grundlagen. Toxische Wirkungen sind dosisabhängig, die Einschätzung von Risiken durch toxische Stoffe setzt also quantitatives Denken voraus. Da öffentliche Diskussionen aber fast immer die quantitativen Aspekte weglassen, werden von Laien Dosis-Wirkung-Beziehungen kaum beachtet. Ein wesentlicher Grund liegt auch in der Tatsache, dass die Expositionen in extrem niedrigen Konzentrationen erfolgen, diese Mengen aber nicht mit den menschlichen Sinnen erfasst werden können. Sie sind nur intellektuell nachvollziehbar. Häufig sind die Grenzwerte im Niedrigexpositionsbereich allerdings auch wissenschaftlich umstritten. Gleichzeitig besteht eine weit verbreitete Ignoranz gegenüber bekannten Gefahren.

Eine Stärkung der Risikokompetenz bei Laien wird sich deshalb zunächst darauf beschränken müssen, für die vorhandenen Probleme ein stärkeres Bewusstsein zu schaffen.

**Schlüsselwörter:** Toxikologie, Grundlagenkenntnisse, Dosis-Wirkung-Beziehungen, niedrige Konzentrationen, bekannte Risiken, Problembewusstsein

Ralf Stahlmann<sup>1</sup>

Aniko Horvath<sup>1</sup>

1 Charité – Universitätsmedizin  
Berlin, Institut für Klinische  
Pharmakologie und  
Toxikologie, Berlin,  
Deutschland

## Einleitung

Mögliche toxikologische Risiken werden in unserem Alltag vielfach diskutiert. Sie bestimmen häufig die Schlagzeilen in den Medien und erzielen so eine große Verbreitung. Die damit verbundenen Ängste bei weiten Teilen der Bevölkerung werden nicht selten instrumentalisiert, um andere Zwecke zu verfolgen. Für die Medien ist die damit verbundene erhöhte Aufmerksamkeit und Verbreitung ein wesentliches Ziel und politische Themen werden nicht selten mit vermeintlichen toxikologischen Risiken „gewürzt“, um entsprechende Interessen durchzusetzen. In diesem Beitrag sollen zunächst einige Anmerkungen zur Erkennung und Bewertung toxikologischer Risiken gemacht werden, damit verständlich wird, warum so häufig in öffentlichen Diskussionen die notwendige Risikokompetenz vermisst wird. Auf einen ausführlicheren Beitrag zur toxikologischen Risikoabschätzung sei an dieser Stelle hingewiesen [1].

## Mangelndes Verständnis pharmakologisch-toxikologischer Wirkungen

Die Pharmakologie/Toxikologie befasst sich überwiegend mit den erwünschten bzw. den unerwünschten oder schädlichen Wirkungen chemischer Stoffe auf Lebewesen. Eine wichtige Aufgabe des Faches besteht in der Aufklärung der Wirkungsmechanismen, d.h. der Wechselwirkung zwischen dem chemischen Stoff und den für die Wirkung relevanten biologischen Strukturen auf molekularer Ebene. Das Verständnis der toxischen Wirkungen von Stoffen setzt daher zunächst ein gutes Verständnis der Physiologie bzw. Biochemie voraus. Wie wirkt ein „Gift“, wie wirkt ein Arzneistoff?

Das häufig beschriebene mangelnde Verständnis in der Bevölkerung für die Pharmakologie und Toxikologie beruht sicher zu einem großen Teil auf den mangelnden Kenntnissen der erforderlichen Grundlagen. Sowohl pharmakologische als auch toxikologische Fakten werden daher häufig nicht verstanden. Die Entwicklung und der Einsatz von Immunsuppressiva ist zum Beispiel eine zwingende Voraussetzung für die Transplantationsmedizin. Die chirurgische Tätigkeit ist von einem Laien jedoch offenbar eher nachvollziehbar, als die Wirkungsmechanismen der

Immunsuppressiva, da dies zumindest Basiskenntnisse über die Funktion des Immunsystems voraussetzt. Als Konsequenz werden die medizinischen Fortschritte in diesem Bereich eher der Chirurgie zugeordnet als der Pharmakologie und nicht als interdisziplinärer Erfolg verstanden.

## Bedeutung des quantitativen Denkens in der Toxikologie

Pharmakologisch-toxikologische Wirkungen sind dosisabhängig. Das Risiko für eine toxische Wirkung steigt mit zunehmender Exposition. Die Einschätzung von Risiken durch toxische Stoffe setzt also quantitatives Denken voraus. Dies hat Paracelsus vor Jahrhunderten mit seinem berühmten Satz von der Dosisabhängigkeit der Wirkungen bereits klar formuliert. In entsprechend hohen Mengen sind alle Stoffe „giftig“, und andererseits sind alle Stoffe in niedrigeren Mengen „ungiftig“. Die öffentlichen Diskussionen zeigen aber, dass die quantitativen Aspekte fast immer ignoriert werden. Ein wesentlicher Grund, weshalb z.B. in den Medien Mengen- bzw. Konzentrationsangaben vermieden werden, liegt wohl in der Tatsache, dass die Expositionen oftmals in extrem niedrigen Konzentrationen erfolgen (Mikrogramm-, Nanogramm- oder sogar Pikogrammbereich). Diese Mengen können nicht mit den menschlichen Sinnen erfasst werden, sie sind nur theoretisch, intellektuell nachvollziehbar. Da im Alltag diese Konzentrationen praktisch keine Rolle spielen, können wahrscheinlich die wenigsten Laien etwas damit anfangen.

Öffentliche Diskussionen über erhöhte Konzentrationen von „Dioxinen“ und anderen Kontaminanten in Lebensmitteln wurden vor einigen Jahrzehnten nicht geführt. Den wenigsten Verbrauchern dürfte klar sein, dass zum Beispiel „Dioxine“ als ubiquitär verbreitete Substanzen schon immer in unserer Umwelt und in fetthaltigen Lebensmitteln vorhanden waren, der analytische Nachweis derartiger Stoffe im Pikogrammbereich jedoch erst seit den 1980er Jahren möglich bzw. mit vertretbarem Aufwand routinemäßig durchführbar ist.

Ein Pikogramm pro Gramm – oder auch 1 ppt (parts per trillion) – beschreibt ein Verhältnis von  $1:10^{12}$ . Übertragen auf eine Entfernung entspricht dieses Verhältnis weniger als einer Haaresbreite (0,04 mm) im Verhältnis zum Erdumfang von ca. 40.000 km. Um es noch bildlicher zu beschreiben: ein Stück Würfelzucker von durchschnittlich fünf Gramm ist mit den heutigen Analyseverfahren nach Auflösung und gleichmäßiger Verteilung im Bodensee mit einer Oberfläche von 535 Quadratkilometern und einem Wasservolumen von 48 Kubikkilometer nachweisbar [2].

## Ermittlung von Grenzwerten und der damit verbundenen Diskussion

Die englischen Begriffe *hazard* und *risk* bezeichnen in der Toxikologie völlig unterschiedliche Gegebenheiten. Die Gefährdung (*hazard*) ist qualitativ zu verstehen und kann angewandt werden, wenn ein Stoff ein Potenzial für eine bestimmte toxische Wirkung hat. Andererseits ist das Risiko (*risk*) ein quantitativ zu verstehender Begriff. Er bezeichnet eine definierbare Größe, nämlich die Inzidenz einer unerwünschten Wirkung bei einer bestimmten Exposition. Dies geschieht auf der Basis von Humandaten und beschreibt damit retrospektiv eine Situation, in der ein Schaden für den Menschen bereits eingetreten ist. Eine Prävention ist also auf diesem Wege nicht möglich. In der Toxikologie muss damit zwischen zwei Vorgehensweisen unterschieden werden: zum einen die medizinische Risikoabschätzung und zum anderen der präventive Ansatz zur Gefährdungsminimierung. Beide dienen letztlich dazu, Gefahren für die Gesundheit des Menschen zu reduzieren bzw. sie abzuwehren. Bei der Risikoabschätzung kann eine Dosiswirkungsbeziehung bzw. eindeutige Inzidenz angegeben werden, beim präventiven Ansatz wird ein Bereich abgeschätzt unterhalb dessen eine Gesundheitsgefährdung ausgeschlossen werden kann oder als „akzeptabel“ angesehen wird. Da bei diesem Prozedere in den meisten Fällen von tierexperimentellen Daten ausgegangen und extrapoliert wird, kommen (Un-)Sicherheitsfaktoren zum Einsatz, die willkürlich gewählt werden.

## Risikoabschätzung auf der Basis von Humandaten

Im Bereich der Arzneimitteltoxikologie haben die tierexperimentellen Daten eine hohe Bedeutung, indem sie in der Regel das Potenzial für bestimmte adverse Wirkungen offenlegen. In der klinischen Prüfung können dann solche Wirkungen gezielt beachtet werden. In späteren Phasen der Arzneimittelprüfung stellen heute prospektive, randomisierte und nach Möglichkeit doppelblind durchgeführte Studien die Grundlage zur Erkennung von erwünschten und unerwünschten Wirkungen dar. Angesichts der limitierten Anzahl von Patienten in klinischen Prüfungen können im Rahmen der Phase-I, -II- und -III-Untersuchungen selten auftretende schwerwiegende unerwünschte Wirkungen nicht erkannt werden. Gelegentlich werden aus diesen Gründen Arzneimittel nach der Markteinführung aber wieder aus dem Handel genommen oder die entsprechenden Warnhinweise auf mögliche Risiken werden verstärkt.

In zunehmendem Maße werden heute zum Beispiel für Arzneistoffe mit einem teratogenen Potenzial „Pregnancy Registries“ eingerichtet, in denen auf kindliche Fehlbildungen geachtet wird. Hier werden meist Frauen prospektiv registriert, wenn eine unbeabsichtigte Arzneimitteleinnahme in der Frühschwangerschaft erfolgte, also in den

**Tabelle 1: Teratogene Wirkungen des Antiepileptikums Topiramate beim Menschen und bei verschiedenen Tierarten**

Spezies	Teratogenität ab	Maternaltoxizität <sup>1</sup> ab	Art der Fehlbildungen
Maus	20 mg/kg	500 mg/kg	Schädel, Gesicht
Ratte	400 mg/kg	100 mg/kg	Extremitäten
Kaninchen	120 mg/kg	35 mg/kg	Wirbelsäule
Mensch	ca. 7 mg/kg <sup>2</sup>		Gesicht (Spaltbildungen)

<sup>1</sup> reduziertes Körpergewicht im Vergleich zur Kontrolle

<sup>2</sup> Maximale Tagesdosis 2 x tgl. 200 mg (= 3,3 mg/kg bei 60 kg Körpergewicht)

aus: Topamax™, Full Prescribing Information, 2014

ersten Wochen, wenn eine Frau oft noch nicht weiß, dass sie schwanger ist. Als Beispiel soll hier auf Topiramate hingewiesen werden. Es ist ein relativ neues Antiepileptikum, das auch zur Migräneprophylaxe zugelassen ist. Seit Jahrzehnten ist die teratogene Wirkung vieler Antiepileptika beim Menschen bekannt. In der präklinischen Prüfung zeigte auch Topiramate ein teratogenes Potenzial bei drei Spezies (Maus, Ratte, Kaninchen). Allerdings treten diese Wirkungen bei sehr unterschiedlichen Dosierungen auf, die alle deutlich über den humantherapeutischen Dosierungen liegen. Die Befunde sind darüber hinaus schwierig zu interpretieren, weil gleichzeitig toxische Wirkungen am trächtigen Tier auftreten („Maternaltoxizität“). Unklar war daher zunächst, ob diese experimentellen Befunde für den Menschen bedeutsam sind (Tabelle 1). Im North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry (NAAED) wurde in den Jahren nach der Zulassung jedoch eine Häufung von kindlichen Fehlbildungen beobachtet. Bei Kindern nach pränataler Topiramate-Exposition lag die Inzidenz für Lippen- bzw. Gaumenspaltbildungen bei 1,2%, für andere Antiepileptika wurde ein Wert von etwa 0,4 % errechnet, während die „normale“ Rate dieser Fehlbildung in der Bevölkerung bei etwa 0,1 % liegt [3]. Als Konsequenz wurden die Warnhinweise vor einer Einnahme während der Schwangerschaft verstärkt. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der Indikation muss im individuellen Fall erfolgen, wenn das Arzneimittel bei gebärfähigen Frauen eingesetzt wird.

## Das NOAEL-Sicherheitsfaktor-Konzept

Dosis-Wirkungsbeziehungen im Niedrigdosisbereich lassen sich experimentell nicht feststellen. Um mit der notwendigen Sicherheit einen Effekt mit einer Inzidenz von 1:100 oder 1:1.000 festzustellen, müssten unvermeidbar viele Tiere untersucht werden. Schwerwiegende toxische Effekte, die jeden hundertsten oder tausendsten Menschen betreffen, sind aber unter den meisten Gegebenheiten nicht akzeptabel. Daher werden tierexperimentell vergleichsweise hohe Dosierungen eingesetzt und die Ergebnisse müssen sowohl von hohen zu niedrigen Expositionen als auch von einer Spezies zur anderen extrapoliert werden. Je weiter die experimentell untersuchten Dosierungen und die zu beurteilenden Expositionen des Men-

schen auseinander liegen, desto größere Unsicherheit besteht bei der Extrapolation. Es gilt zu bedenken, dass bei hohen Dosierungen im Allgemeinen mehrere Effekte auftreten, die sich gegenseitig beeinflussen und zu komplexen Dosis-Wirkungsbeziehungen führen. Da also der Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung im niedrigen Konzentrationsbereich nicht bekannt ist, wird zunächst ein NOAEL (no observed adverse effect level) festgelegt, also eine Dosis bei der experimentell keine toxische Wirkung erkannt werden kann. Mit Hilfe eines (Un-)Sicherheitsfaktors wird dann ein sicherer Expositionsbereich definiert (z.B. ADI, acceptable daily intake). Die Tatsache, dass es sich bei den angewandten Faktoren in der Regel um runde Zahlen wie 100, 300 oder 1.000 handelt, macht schon deutlich, dass diese Faktoren nicht wissenschaftlich begründet sind, sondern administrativ-politischen Charakter haben. Vor dem Hintergrund häufig fehlender Daten zum Mechanismus toxischer Wirkungen und anderer Wissenslücken ist dieses Konzept gesundheitspolitisch durchaus sinnvoll.

Die von verschiedenen Institutionen oder vom Gesetzgeber festgelegten Grenzwerte haben eine regulative und eine kommunikative Funktion, um Gesundheitsgefährdungen und Ökosystemschädigungen vorzubeugen. Für eine Risikoanalyse werden vor allem toxikologische und epidemiologische Daten herangezogen. Vier Phasen werden unterteilt: Identifizierung eines Gefährdungspotenzials, Dosis-Wirkungs-Analyse, Expositionsanalyse und Risikocharakterisierung (Tabelle 2). Aufgrund der generellen Dosisabhängigkeit von Fremdstoffwirkungen muss es für jeden Stoff Grenzkonzentrationen geben, anhand derer sich eine gesundheitlich irrelevante von einer gesundheitlich relevanten Exposition unterscheiden lässt. Häufig sind die Grenzwerte im Niedrigexpositionsbereich wissenschaftlich umstritten. Hier wird dann oftmals spekuliert, denn aussagekräftige prospektive Studien, wie sie bei der Arzneimittelentwicklung durchgeführt werden, sind ethisch in der Regel nicht vertretbar. Retrospektiv erhobene Daten sind aber sehr häufig von Störfaktoren belastet und ihre Aussagekraft wird meistens überschätzt. Relative Risiken, die in solchen Studien festgestellt werden, müssen von Risiken, also Inzidenzen, die im Rahmen einer Risikobewertung ermittelt wurden, unterschieden werden. Ein relatives Risiko ist das Verhältnis aus einer exponierten Gruppe und einer Vergleichsgruppe. Eine epidemiologische Studie kann einen Kausalzusammenhang nicht beweisen, sondern die Befunde müssen

Tabelle 2: Vorgehen bei einer toxikologischen Risikoabschätzung

<p>A) Verdacht eines Gefährdungspotenzials (<i>hazard recognition</i>)</p> <p>B) Zusammenstellung der Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vorhandene Humandaten nach Exposition des Menschen</li> <li>• evtl. Generierung weiterer Daten durch Humanstudien</li> <li>• Humandaten zur Kinetik und Metabolisierung des Stoffes</li> <li>• in vitro oder tierexperimentelle Daten zur Wirkungsweise und zur Toxikokinetik des Stoffes</li> </ul> <p>C) Risikoabschätzung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• qualitative Abschätzung (welche unerwünschten Wirkungen treten auf?)</li> <li>• quantitative Risikoabschätzung unter Berücksichtigung von Dosis-Wirkungsbeziehungen (<i>risk assessment</i>)</li> <li>• Messung der Exposition und Abschätzung der „inneren Exposition“ (d.h. der systemisch verfügbaren Dosis)</li> <li>• Identifizierung möglicher Risikopopulationen</li> </ul>
---

in unabhängigen Studien bestätigt werden. Oftmals kommen andere Studien dann zu gegenteiligen Ergebnissen. Beim Laien, der sich nicht mit den detaillierten wissenschaftlichen Argumenten auseinandersetzen kann, bleibt oft nur der negative Befund in Erinnerung, da dieser in der Öffentlichkeit meist intensiver kommuniziert wird. In einer Übersichtsarbeit wurde die Problematik epidemiologischer Beobachtungsstudien vor einigen Jahren sehr anschaulich dargestellt und diskutiert [4]. Selbst wenn auf wissenschaftlicher Ebene Stärken und Schwächen einer Studie sorgfältig abgewogen werden, gelangen nur die problematischen Ergebnisse in Form von Schlagzeilen in die Öffentlichkeit. Wenn zum Beispiel ein gering erhöhtes relatives Risiko für die Assoziation zwischen einem Stoff und einem Effekt – meist sind es Krebserkrankungen – von 1,8 gefunden wurde, ist es unsinnig, dies als eine bewiesene 80%-ige Erhöhung eines Risikos darzustellen. Die meisten Epidemiologen sprechen sich dafür aus, erst relative Risiken von 3 oder 4 als ernstzunehmende Ergebnisse zu akzeptieren. Die weniger ausgeprägten Erhöhungen sind aber Nahrung für aktuelle Meldungen unter der Überschrift „Die Angst der Woche“ [4].

## Beispiel: Aluminium

Ein ubiquitär verbreiteter Stoff soll als Beispiel für die unzureichende Datenlage dienen. Seit langem werden die toxikologischen Gefahren einer Aluminiumexposition öffentlich diskutiert. Hier gelten sehr niedrige Grenzwerte bei einer Exposition über die Nahrung, die durch medizinische Anwendungen deutlich übertroffen werden. Nach Einnahme von nicht rezeptpflichtigen Antazida werden die Nahrungsmittelgrenzwerte um ein Vielfaches übertroffen, ähnliches gilt für die Verabreichung von Impfstoffen. Im Vergleich zu anderen Metallen besitzen Aluminium und seine Verbindungen ein deutlich geringeres toxisches Potenzial. Trotzdem werden Krebserkrankungen und neurologische Erkrankungen wie Morbus Alzheimer immer wieder mit einer Aluminiumexposition in Verbindung ge-

bracht. Vor dem Hintergrund der vielfältigen Exposition mit Aluminium entwickelt manch ein Verbraucher eine „Aluminiumphobie“. Aktuelle, beunruhigende Berichte in den Medien betreffen die Exposition aus Antitranspirantien und die Hinweise der Behörden auf die mangelhafte Datenlage zur Aufnahme des Stoffes durch die Haut. Nur ein sehr geringer Anteil des Aluminiums in unserer Nahrung wird resorbiert. In der Regel sind es nur ca. 0,1 bis 0,3%, in Gegenwart von Zitronensäure ist die Bioverfügbarkeit allerdings deutlich erhöht, außerdem scheint es wesentliche Speziesunterschiede beim kinetischen Verhalten zu geben, die eine Übertragung tierexperimenteller Befunde problematisch machen. Damit besteht eine Unsicherheit bei den Berechnungen der akzeptablen Mengen, die der Mensch aufnehmen darf. Aluminium wird rasch über die Niere eliminiert. Das bedeutet, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen besteht. Schwerwiegende neurologische Komplikationen bei Dialysepatienten werden auf einen zu hohen Aluminiumgehalt der Dialyseflüssigkeit zurückgeführt.

Die europäische Behörde EFSA hat für eine Nahrungsmittelexposition 1 mg Aluminium pro kg Körpergewicht pro Woche als unproblematischen Grenzwert abgeleitet (TWI, tolerable weekly intake). Daraus errechnet sich unter Berücksichtigung der Resorptionsquote von 0,1% eine Menge von etwa 10 µg als akzeptable Menge pro Tag für einen Erwachsenen mit durchschnittlichem Körpergewicht. Ob und wieviel Aluminium aus Kosmetika – etwa beim Gebrauch von Antitranspirantien – aufgenommen wird ist unklar, die rudimentären Daten deuten aber darauf hin, dass deutlich weniger resorbiert wird als aus dem Magendarmtrakt. Weitere Versuche zu dieser Frage werden als dringend notwendig bezeichnet. Valide Expositionsdaten des Menschen sind eine zwingende Voraussetzung für eine fundierte Risikoabschätzung. Bisher gibt es aus epidemiologischen Studien jedoch keinen fundierten Hinweis, dass eine Aluminiumexposition durch Kosmetika zu neurologischen Erkrankungen oder Krebs führen könnte. In chronischen Fütterungsstudien mit ex-



trem hohen Dosierungen reduzierte Aluminium bei Mäusen sogar die Häufigkeit einiger Krebsarten.

## Risikowahrnehmung und intuitive Risikobewertung

Die Wahrnehmung von Gefahren und Risiken wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Zum einen gibt es unterschiedliche Risikotypen. Risiken werden oft über- oder unterschätzt. Werden Personen nach ihrem Erkrankungsrisiko gefragt, so kann häufig festgestellt werden, dass sie ihr Risiko geringer einschätzen als das ihrer Gleichgestellten. Diese Unterschätzung des eigenen Risikos wird als „unrealistischer Optimismus“ oder „optimistischer Fehlschluss“ bezeichnet. Ein pessimistischer Fehlschluss, eine Überschätzung des eigenen Risikos über die Gruppe hinweg, ist hingegen äußerst selten [5], [6], [7].

Die Risikowahrnehmung und -bewertung unterscheidet sich zwischen Laien und Experten zum Teil beträchtlich. Gründe für diesen signifikanten Wahrnehmungsunterschied lassen sich in der Demografie [8] und dem damit verbundenen Wissensdefizit finden. Die Risikowahrnehmung kann durch verschiedene Wissensquellen und mediale Berichterstattung verstärkt werden. Risikobewertungsansätze von Laien sind mehr meinungs- als wissensbasiert und vor allem auch emotionaler, wobei Wahrscheinlichkeiten ignoriert werden. Die gesellschaftlichen Wahrnehmungsunterschiede sind zudem abhängig von der Medienberichterstattung, der Gewöhnlichkeit/Häufigkeit des Risikos (Autounfall oder Flugzeugabsturz) sowie der Schrecklichkeit (Terroranschlag vom 11. September 2001). Es ist auch mehrfach gezeigt worden, dass Risiken, die z.B. als freiwillig wahrgenommen werden, tendenziell auch als kontrollierbar eingestuft werden. Unkontrollierbare Risiken gelten als unfreiwillig, schrecklich, furchtbar, als Risiken mit fatalen Folgen, die weiterhin Risiken für künftige Generationen darstellen und in ihrem Risiko weiter zunehmen [9].

Untersuchungen zeigen, dass Laien kaum zwischen unterschiedlichen Graden von Toxizität differenzieren. Dosis-Wirkungs-Beziehungen werden von Laien kaum beachtet. In einer Studie wird die Beurteilung Fremdstoff-bedingter Risiken durch Toxikologen und Laien verglichen, mit folgenden Ergebnissen: Für die meisten Laien reicht der bloße Kontakt mit einer toxischen Substanz aus, um eine Gesundheitsgefährdung zu erwarten. Bei der Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen zeigt sich, dass die überwiegende Mehrzahl der Laien dies ohne weiteres für möglich hält. Dass Kenntnisse über das kinetische Verhalten einschließlich Metabolismus bei Mensch und Tier essentiell sind für einen Speziesvergleich, dürfte kaum jemandem bekannt sein, der sich nicht speziell mit dieser Problematik befasst hat. Anders als für die Mehrzahl der Toxikologen ist bei der Risikobeurteilung für viele Laien entscheidend, ob ein Stoff natürlichen Ursprungs ist oder nicht. Von den meisten Menschen werden chemisch definierte Stoffe natürlicher Herkunft als weniger gefährlich eingeschätzt

als synthetisch hergestellte Verbindungen. Es greift der „Mythos der gütigen Natur“: Natur ist gütig, natürlich ist sicher [10], [9].

## Pyrrrolizidinalkaloide – sicher nachweisbare, toxikologisch relevante Naturstoffe

In diesem Zusammenhang ist eine vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) im Jahr 2013 veröffentlichte Stellungnahme zu „Pyrrrolizidinalkaloiden in Kräutertees und Tees“ von Interesse. Pyrrrolizidinalkaloide sind sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, die von einer Vielzahl weltweit vorkommender Pflanzenarten zum Schutz vor Fraßfeinden gebildet werden. Sie sind vor allem in Pflanzen der Familien der Hülsenfrüchtler und Korbblütler nachweisbar. Bereits geringe Mengen können beim Menschen zu akuten Vergiftungen führen, noch kritischer ist ihre Fähigkeit zur DNA-Modifikation, was zu gentoxischen und kanzerogenen Wirkungen führt, die bereits bei geringer chronischer Exposition relevant sein könnten.

Die WHO wies bereits 1988 darauf hin, dass die toxischen Wirkungen der Pyrrrolizidinalkaloide kumulativen Charakter besitzen und auch niedrige chronische Expositionen ein gesundheitliches Risiko darstellen. Als Langzeit-Effekte beim Menschen stehen die Leberzirrhose und die Entstehung von Tumoren im Vordergrund. Bisher gibt es jedoch keine validen Humanstudien, in denen über längere Zeit eine Dosis-Wirkungsbeziehung untersucht worden wäre. Eine Ursache dafür ist auch der Mangel an validen, routinemäßig anwendbaren analytischen Methoden.

Nur etwa 20 der mehr als 500 verschiedenen, chemisch nahe verwandten natürlich vorkommenden Alkaloide, sind als Referenzsubstanz für die Analytik verfügbar. Die Messung der Konzentration von Einzelsubstanzen gibt nur ein unvollständiges Bild der Belastung wider. Angesichts der hohen gentoxischen Potenz sind bereits geringste Konzentrationen kritisch und die Analyse muss im Bereich der Nachweisgrenzen im unteren Nanogramm pro Kilogramm Bereich erfolgen. Mehrere Methoden sind beschrieben worden, keine der verfügbaren Methoden ist bisher jedoch in der amtlichen Überwachung etabliert. Ein Laie wird kaum nachvollziehen können, welche Anforderungen an die Leistungsfähigkeit der Probenaufreinigung und Probenkonzentrierung sowie die Detektion der Analyten dabei gestellt werden. Die entwickelte und zunächst intern validierte Methode zur Bestimmung der Alkaloide in Tees wird derzeit vom BfR in einem internationalen Ringversuch validiert. Ziel ist die Standardisierung der Methode [11].

Bei der Bewertung der langfristigen Aufnahme legt das BfR den MOE-Ansatz (*margin of exposure*) zugrunde, der zur Abschätzung des potenziellen Risikos von gentoxisch und kanzerogen wirkenden Substanzen international üblich ist. Der MOE-Ansatz ist eine Methode, um das Risiko zu beschreiben, das von der Exposition gegenüber



kanzerogenen und/oder genotoxischen Substanzen in Lebensmitteln ausgeht. Der MOE-Wert ist das Verhältnis der folgenden zwei Faktoren für eine bestimmte Population: der kleinsten Dosis, bei der eine geringfügige, aber messbare nachteilige Wirkung beobachtet wird, und der Höhe der Exposition gegenüber der betreffenden Substanz. Je höher der MOE-Wert, desto niedriger ist das potenzielle Gesundheitsrisiko für Verbraucher. Dabei wird ausgehend von Tierstudien angenommen, dass für genotoxische Kanzerogene ein MOE-Wert von 10.000 oder höher gesundheitlich wenig bedenklich ist. Nach den Ergebnissen des BfR-Projektes würde bei Vielverzehrerinnen von bestimmten Kräutertee- und Teeaufgüssen für Erwachsene und Kinder der MOE-Wert für die Aufnahme von Pyrrolizidinalkaloiden deutlich unterhalb von 10.000 liegen.

Das Bundesinstitut kam zu dem Schluss, dass eine akute Gesundheitsschädigung für Erwachsene und Kinder bei kurzfristiger Aufnahme unwahrscheinlich sei. Jedoch besteht bei einem längerfristigen Verzehr bei Kindern, Schwangeren und Stillenden die Möglichkeit einer gesundheitlichen Gefährdung. Es wird daher vom Bundesinstitut empfohlen, eine Abwechslung in die Teesorten zu bringen und Kindern nicht ausschließlich Tee zur Durstlöschung anzubieten.

## Ignoranz gegenüber tatsächlichen Gefahren

Es ist allgemein bekannt, dass ein schlecht funktionierender Ofen oder Kamin lebensgefährlich sein kann. Dennoch sterben jedes Jahr in Deutschland zahlreiche Personen in Folge einer Kohlenstoffmonoxid-Vergiftung. Vielfach wurde schon vor Jahren auf die Gefahren des Grillens in geschlossenen Räumen hingewiesen, da von glühender Kohle große Mengen toxischer Gase, vor allem Kohlenmonoxid (CO), freigesetzt werden. Die auftretenden CO-Konzentrationen können zum Tode führen. Bei einer Versuchsreihe des BfR und BAM (Bundesanstalt für Materialprüfung) wurden in einer 19 Quadratmeter großen Schwadenkammer 800 Gramm Holzkohle verbrannt. Nach zwei Stunden konnten CO-Konzentrationen von mehr als 3.000 ppm (parts per million) gemessen werden. Beim Einatmen dieser Raumluftkonzentration ist ein Mensch nach wenigen Minuten bewusstlos. Die Gefahr, die von glühender Holzkohle ausgeht, und das damit verbundene Risiko sind bekannt und dennoch kommen immer wieder Produkte wie sogenannte „Indoorgrills“ oder „hot pots“ (holzkohlebefeuerte Kochtöpfe) auf den Markt. Weitere Studien zeigen, dass Rauchmelder keinen Schutz für Vergiftungen mit Kohlenmonoxid bieten. Rauchmelder detektieren feinste Partikel in der Luft, die bei Bränden entstehen. Bei glühender Holzkohle werden aber fast ausschließlich unsichtbare Gase freigesetzt, die ein optischer Rauchmelder nicht erkennt [12].

Entsprechende Mitteilungen vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) fanden in den vergangenen Jahren weniger Aufmerksamkeit als die Meldungen über leicht

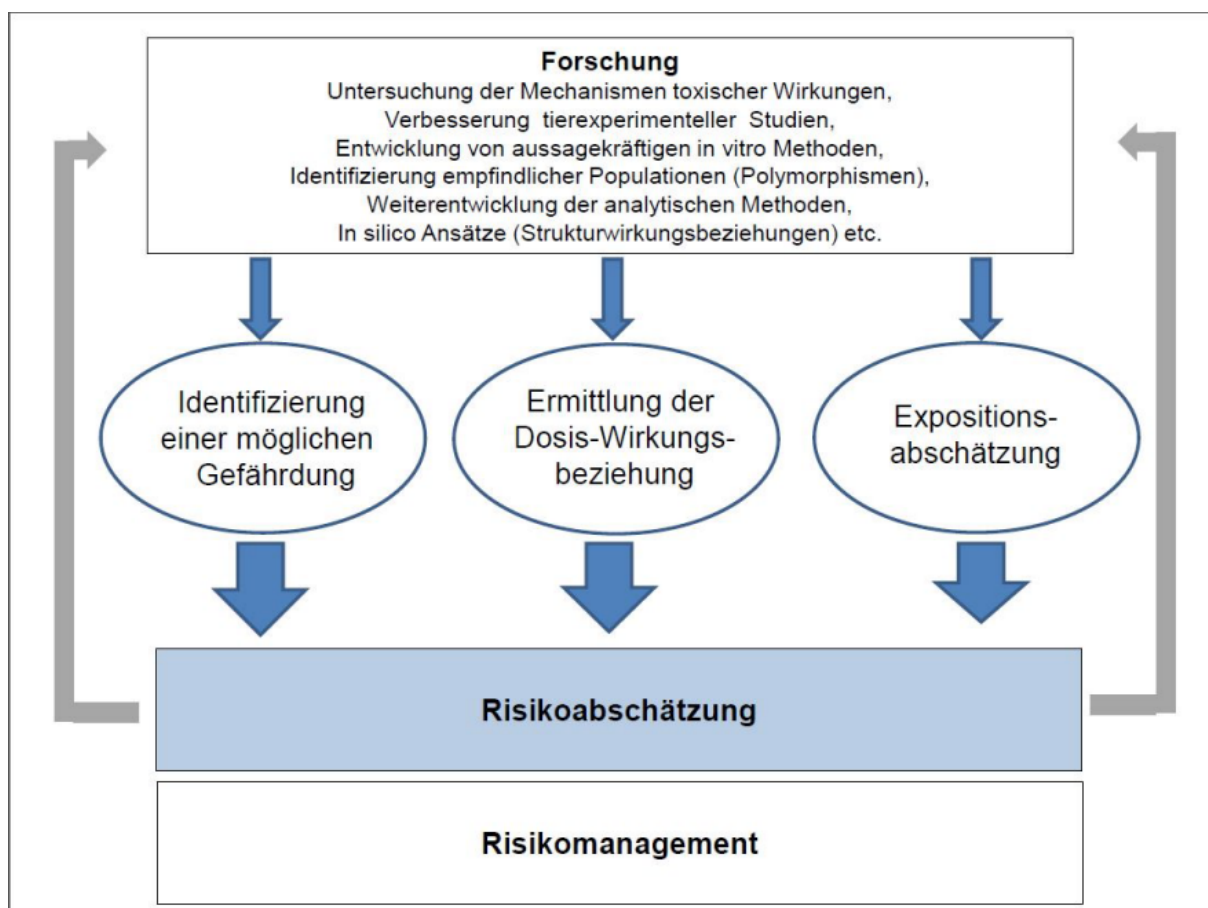
erhöhte Dioxin-Konzentrationen in Lebensmitteln. Das Bundesinstitut für Risikobewertung hat seit Jahren große Anstrengungen unternommen, die Risikokommunikation zu verbessern. Auf der Internetseite des Bundesinstituts findet man unter dem Stichpunkt „Risikokommunikation“ mehr als 200 Präsentationen, Presseinformationen, Tagungsbände etc.

## Stärkung der Risikokompetenz

Risikokompetenz setzt voraus, dass ein Mensch die Fähigkeit besitzt, ein Risiko angemessen wahrzunehmen und einzuschätzen und in der Folge rational damit umzugehen. Hierzu zählt auch ein Grundverständnis für statistische Zusammenhänge. Wie bereits zuvor beschrieben, setzt ein Verständnis toxischer Wirkungen Grundkenntnisse in naturwissenschaftlichen Fächern, wie Biologie und Chemie voraus, die bei Laien weitgehend fehlen. Trotz zunehmender Bemühungen um Aufklärung der Zusammenhänge, werden tatsächliche Gefahren häufig ignoriert, andere oftmals nicht nachvollziehbar überschätzt. Ohne bessere Ausbildung in Schulen und Universitäten, werden die durchaus erkennbaren Anstrengungen, diese Situation zu verbessern, auch in Zukunft nur einen sehr begrenzten Erfolg haben können. Vom Max-Planck-Institut für Bildungsforschung in Berlin ist dieses Problem mit einem Pilotprojekt in Schulen zum Erwerb von Basiskompetenzen bereits angegangen worden [13]. Diese Initiativen sollten weiter ausgebaut werden.

Um den Menschen mögliche Gefährdungspotentiale schnellstmöglich und ohne übertriebene Ausschweifungen nahe zu bringen, ist es sinnvoll den Einsatz vertrauenswürdiger „Multiplikatoren“ (Ärzte, Apotheker, Lehrer, Erzieher) weiter auszubauen. Mit dem pharmazeutischen Personal in öffentlichen Apotheken stehen zum Beispiel leicht erreichbare, kompetente Ansprechpartner zur Verfügung. Der Pharmazeut kann die Patienten bei Einlösung eines Rezeptes oder bei der Abgabe von nicht rezeptpflichtigen Arzneimitteln der Selbstmedikation persönlich und im direkten Gespräch über mögliche Risiken aufklären und die Einnahmehinweise erläutern. Diese Möglichkeiten haben Kunden von Internetapotheken nicht.

Leider ist ein Großteil der Bevölkerung nicht in der Lage, ein Medikament nach den Anweisungen der Packungsbeilage richtig einzunehmen [14]. Vor dem Hintergrund, dass viele Patienten nicht ausreichend darüber informiert werden, warum sie welche Medikamente verschrieben bekommen und wie sie sie einnehmen sollen, erhalten Beipackzettel eine erhebliche Relevanz. Mit der Frage, ob Patienten die Informationen von Beipackzetteln häufig verschriebener Medikamente verstehen, wurden in Illinois, Louisiana und Michigan (USA) in einer Studie insgesamt 395 englisch-sprechende Patienten über 18 Jahre in ambulanten Hausarztzentren in Stadtgebieten mit einem hohen Anteil sozioökonomisch benachteiligter Menschen konfrontiert und interviewt. Das Durchschnittsalter betrug 45 Jahre (18 bis 85 Jahre), zwei Drittel waren weiblich, 28% der Patienten hatten keinen highschool-



**Abbildung 1:** Die Abschätzung toxikologischer Risiken stellt einen mehrstufigen komplexen Prozess dar, an den sich die Maßnahmen des Risikomanagements anschließen. Impulse kommen aus der Forschung. Wesentlich ist dabei eine Weiterentwicklung vorhandener und die Etablierung neuer Methoden, wie z. B. die so genannte „In silico Toxikologie“, also Computer-gestützte Verfahren der Strukturwirkungsanalyse und andere Ansätze. Detaillierte Kenntnisse über Wirkungsmechanismen (Toxikodynamik) und das Verhalten von Fremdstoffen im Organismus (Toxikokinetik) sind die Fundamente einer soliden Risikoabschätzung. Andererseits gibt es auch eine Rückkopplung zur Forschung aus den Prozessen der Risikoabschätzung durch die Identifizierung von Wissenslücken und Forschungsnotwendigkeiten.

Abschluss und bei 48% der Patienten entsprach das Leseverständnis-Niveau demjenigen eines 14-jährigen Jugendlichen. Die Patienten sollten von zwei Antibiotika, einem Blutdrucksenker, einem Hustenlöser und einem Diuretikum die Dosierung, Tageszeit der Einnahme und Dauer der Therapie wiedergeben können. Die Ergebnisse sind bedrückend: 19% aller Antworten waren falsch und 46% aller Patienten verstanden bei mindestens einem Beipackzettel nicht alle Angaben. Besondere Probleme bereitete den Patienten, wenn sie verschiedene numerische Angaben kombinieren mussten („eine Tablette zwei Mal pro Tag für sieben Tage“). Es ist allerdings nicht klar, inwieweit die Ergebnisse auf Deutschland übertragbar sind. Auch hier sollte aber die Erstellung von laienverständlichen Patienteninformationen und Beipackzetteln oberste Priorität haben [14].

Auch die Weiterbildung der Ärzte stellt eine wichtige Maßnahme dar. Wegwarth und Gigerenzer veröffentlichten 2012 die Ergebnisse einer Studie an knapp 300 amerikanischen Allgemeinärzten. Demnach konnte die Mehrzahl dieser Ärzte nicht zwischen relevanten und irrelevanten Daten und sogar fehlleitenden Informationen einer Krebs-Screening-Statistik unterscheiden. Auch bei

deutschen Ärzten konnte dieses Problem oder das fehlende Verständnis von Nebenwirkungsrisiken in Beipackzetteln beobachtet werden [15], [16].

Unterschiedliche Informationskanäle (Broschüren, Zeitungen, Internet, TV) müssen genutzt werden, um über mögliche Gefahren und Risiken aufzuklären. Das große Ziel sollte sein, die übertriebene Panik der Einen und das Desinteresse der Anderen in ein realistisches Maß zu verwandeln.

## Fazit

Die Ermittlung und Bewertung toxikologischer Risiken ist ein komplexer Vorgang, der mehrstufige Studienkonzepte voraussetzt (Figure 1). Ausgangspunkt sind meist tierexperimentelle Ergebnisse, aus denen ein Gefährdungspotenzial abgeleitet werden kann. Für eine Ermittlung der Risiken des Menschen bei einer definierten Exposition mit einem Fremdstoff sind Humandaten unumgänglich. Wenn sie aus randomisierten, prospektiven Studien abgeleitet werden – etwa im Bereich der Arzneimittelentwicklung – zeigen sie Kausalzusammenhänge auf.

Stammen sie jedoch aus retrospektiven Studien sollte stets bedacht werden, dass diese häufig „Fehlalarm“ auslösen und geringfügig erhöhte relative Risiken nicht mit Risiken aus prospektiven Studien verwechselt werden dürfen. Im retrospektiven Ansatz werden lediglich Korrelationen ermittelt. Vor dem Hintergrund der Komplexität der Sachverhalte wird sich eine Stärkung der Risikokompetenz bei Laien zunächst darauf beschränken müssen, diese bekannten Probleme der möglichen Fehlinterpretationen und ihre Gründe darzulegen und zu verbreiten.

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

### Literatur

1. Neubert D. Möglichkeiten der Risikoabschätzung und der präventiven Gefährdungsminimierung. In: Marquardt H, Schäfer SG, Barth H, editors. *Toxikologie*. 3. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013. p. 1291-343.
2. Böll GF. Gefühlte versus reale Risiken - wissenschaftliche Risikobewertung und subjektive Risikowahrnehmung [Präsentation]. Symposium DAGStat und BfR; 19.04.2013; Berlin. Available from: [http://www.dagstat.de/fileadmin/symposium/2013/Praesentation\\_Boel.pdf](http://www.dagstat.de/fileadmin/symposium/2013/Praesentation_Boel.pdf) [last accessed 10.09.2014]
3. Topamax®. Full Prescribing Information. Revised March 2014. Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2009. Available from: <http://www.topamax.com/tools-resources-prescribing-information.html> [last accessed 10.09.2014]
4. Taubes G, Mann CC. Epidemiology faces its limits. *Science*. 1995 Jul 14;269(5221):164-9. DOI: 10.1126/science.7618077
5. Weinstein ND. Unrealistic optimism about future life events. *J Pers Soc Psychol*. 1980 Nov;39(5):806-20. DOI: 10.1037/0022-3514.39.5.806
6. Weinstein ND. Unrealistic optimism about susceptibility to health problems: conclusions from a community-wide sample. *J Behav Med*. 1987 Oct;10(5):481-500. DOI: 10.1007/BF00846146
7. Weinstein ND. Optimistic Biases about Personal Risks. *Science*. 1989 Dec;246(4935):1232-3. DOI: 10.1126/science.2686031
8. Slovic P. Perception of risk: Reflections on the psychometric paradigm. In: Krinsky S, Golding D, editors. *Social Theories of Risk*. Westport: Praeger; 1992. S.117-52.
9. Slovic P. *The Perception of Risk*. London: Routledge; 2000. (Earthscan Risk in Society).
10. Kraus N, Malmfors T, Slovic P. Intuitive Toxicology: Expert and Lay Judgments of Chemical Risks. *Risk Anal*. 1992 Jun;12(2):215-32. DOI: 10.1111/j.1539-6924.1992.tb00669.x
11. Bundesinstitut für Risikobewertung. Pyrrolizinalkaloide in Kräutertees und Tees. Stellungnahme 018/2013 des BfR vom 5. Juli 2013. Available from: <http://www.bfr.bund.de/cm/343/pyrrolizinalkaloide-in-kraeutertees-und-tees.pdf> [last accessed 10.09.2014]
12. Bundesinstitut für Risikobewertung; Bundesanstalt für Materialprüfung. Grillen mit Holzkohle ist nichts für den Innenraum. Gemeinsame Pressemitteilung von BAM und BfR. 27/2013. 01.10.2013. Available from: [http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2013/27/grillen\\_mit\\_holzkohle\\_ist\\_nichts\\_fuer\\_den\\_innenraum\\_-187991.html](http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2013/27/grillen_mit_holzkohle_ist_nichts_fuer_den_innenraum_-187991.html) [last accessed 10.09.2014]
13. Gigerenzer G. Ursachen gefühlter Risiken. In: Rechtfertigen „gefühlte Risiken“ staatliches Handeln? Festveranstaltung zum 5-jährigen Bestehen des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) vom 7. November 2007. Berlin: Bundesinstitut für Risikobewertung; 2008. p. 41-7. Available from: [http://www.bfr.bund.de/cm/350/rechtfertigen\\_gefuehlte\\_risiken\\_staetliches\\_handeln\\_tagungsband.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/350/rechtfertigen_gefuehlte_risiken_staetliches_handeln_tagungsband.pdf) [last accessed 10.09.2014]
14. Davis TC, Wolf MS, Bass PF 3rd, Thompson JA, Tilson HH, Neuberger M, Parker RM. Literacy and misunderstanding prescription drug labels. *Ann Intern Med*. 2006 Dec;145(12):887-94. DOI: 10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00144
15. Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, Gaissmaier W, Gigerenzer G. Do physicians understand cancer screening statistics? A national survey of primary care physicians in the United States. *Ann Intern Med*. 2012 Mar;156(5):340-9. DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00005
16. Ziegler A, Hadlak A, Mehlbeer S, König IR. Verständnis von Nebenwirkungsrisiken im Beipackzettel: Eine Umfrage unter Ärzten, Apothekern und Juristen [Comprehension of the description of side effects in drug information leaflets: a survey of doctors, pharmacists and lawyers]. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Oct;110(40):669-73. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0669

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann  
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Luisenstr. 7, 10117 Berlin, Tel.: ++30 450 525 571 / - 547 Fax: ++30 450 525 971  
[ralf.stahlmann@charite.de](mailto:ralf.stahlmann@charite.de)

### Bitte zitieren als

Stahlmann R, Horvath A. *Risks, risk assessment and risk competence in toxicology*. *GMS Ger Med Sci*. 2015;13:Doc09. DOI: 10.3205/000213, URN: urn:nbn:de:0183-0002130

### Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/gms/2015-13/000213.shtml>

**Eingereicht:** 02.12.2014

**Überarbeitet:** 04.05.2015

**Veröffentlicht:** 09.07.2015

### Copyright

©2015 Stahlmann et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.