

Biomonitoring in der Praxis 2004

Tagungsdokumentation

Tagungsdokumentation

Biomonitoring in der Praxis 2004

Workshop vom 12. Mai 2004 in Berlin

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Tagungsleitung: Dr. rer. nat. Joachim Gartzke
Gruppe „Innere Belastungen und systemische Wirkungen“
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

Organisation/
Redaktion: Chris-Elmo Ziener
Gruppe „Innere Belastungen und systemische Wirkungen“
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

Technische
Bearbeitung: Manuela Hippauf
Fachbereich „Sicherheit und Gesundheit bei biologischen
und chemischen Arbeitsstoffen“
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

Herausgeber: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Friedrich-Henkel-Weg 1-25, 44149 Dortmund
Telefon: 0231 9071-0
Telefax: 0231 9071-2454
E-Mail: poststelle@baua.bund.de
Internet: www.baua.de

Berlin:
Nöldnerstr. 40-42, 10317 Berlin
Telefon: 030 51548-0
Telefax: 030 51548-4170

Dresden:
Proschhübelstr. 8, 01099 Dresden
Telefon: 0351 5639-50
Telefax: 0351 5639-5210

Alle Rechte einschließlich der fotomechanischen Wiedergabe
und des auszugsweisen Nachdrucks vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzreferat	5
Abstract	6
1 Biomonitoring – Grundlagen	7
1.1 Begrüßung und Einführung W. D. Schneider	7
Moderation: R. Schiele	
1.2 Grundlagen Biomonitoring – Toxikodynamik/-kinetik J. Gartzke	8
1.3 Hautpenetration von Gefahrstoffen – Kriterien der Einstufung und Konsequenzen für das Biomonitoring K.-H. Schaller	16
1.4 Biomonitoring unter nicht idealen Bedingungen R. Schiele	24
1.5 Wertigkeit und Problematik des Biomonitoring in der betriebsärztlichen Tätigkeit W. Zschesche	28
2 Biomonitoring – Praxisbeispiele	39
Moderation: R. Schiele	
2.1 Biomonitoring beim Umgang mit komplexen Gefahrstoffgemischen auf Altlasten – Die Vorteile einer zentralen Datenerfassung R. Rumler	39
2.2 Erfahrungen mit dem Biomonitoring bei beruflicher Aluminium-Belastung W. Zschesche, K.-H. Schaller, St. Letzel	46
2.3 Belastung und Beanspruchung durch Styrolimmission in verschiedenen Bereichen der Kunststoffverarbeitung – Maßnahmen zur Verfahrensoptimierung M. Rentzsch	55
2.4 Biologisches Monitoring von Dicarbonsäureanhydriden in der Praxis Th. Kraus, Th. Göen	63
Referenten und Autoren	70

Biomonitoring in der Praxis 2004

Kurzreferat

Mit dem Workshop „Biomonitoring in der Praxis 2004“ setzte die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin am 12. Mai 2004 ihre im zweijährigen Rhythmus am Standort Berlin stattfindende Veranstaltungsreihe zum Thema Biomonitoring fort.

Im Mittelpunkt der Veranstaltung standen abermals biomonitorische Fallbeispiele aus der arbeitsmedizinischen Praxis. So wurde über Biomonitoring bei Expositionen gegenüber Aluminium, Styrol, Dicarbonsäuren und komplexen Gefahrstoffgemischen auf Altlasten berichtet.

Darüber hinaus wurde in einführenden Vorträgen die Wertigkeit und Problematik des Biomonitoring im betriebsärztlichen Handeln dargestellt und dessen Nutzung auch unter nicht idealen Bedingungen diskutiert. Außerdem wurden der Einfluss der Toxikokinetik/-dynamik auf biomonitorische Messergebnisse aufgezeigt und Hinweise zum Biomonitoring bei Expositionen gegenüber hautresorptiven Stoffen gegeben.

Die Beiträge der Referenten sind in der vorliegenden Tagungsdokumentation zusammengefasst.

Zur Beachtung:

Den Beiträgen der Tagungsdokumentation lag die bis zum 31.12.2004 geltende Gefahrstoffverordnung und das entsprechende technische Regelwerk zu Grunde.

Schlagwörter:

biologisches Monitoring, Biomonitoring, Gefahrstoffe, Exposition, Arbeitsplatz, Aluminium, Styrol, Dicarbonsäureanhydride, Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe, Hautresorption

Biomonitoring in practice 2004

Abstract

„Biological monitoring in practice 2004“ was the subject of a workshop at May 12, 2004, in the Federal Institute for Occupational Safety and Health in Berlin. The event continues a series of biennial workshops on the topic biological monitoring.

Presentations of biological monitoring applications in the practice of occupational medicine were discussed. In this workshop the focus was laid on biological monitoring as a tool for assessing workers' exposures to aluminium, styrene, dicarboxylic acid anhydrides and mixtures of complex dangerous substances on contaminated sites.

In addition the following topics were also presented and discussed: importance and difficulty of the biological monitoring in occupational health care, usage of biological monitoring under non-ideal conditions as well as its application for the assessment of exposures to dangerous substances with important skin absorption, and the influence of toxicological kinetics/dynamics on the biological monitoring results.

The workshop papers are compiled in the workshop proceedings presented here.

Please note:

The Workshop papers are based on the Hazardous Substances Ordinance and their Technical Rules which was applicable law up to 31.12.2004.

Key words:

biological monitoring, hazardous substances, exposure, workplace, aluminium, styrene, dicarboxylic acid anhydrides, polycyclic aromatic hydrocarbons, skin penetration/absorption

1 Biomonitoring – Grundlagen

1.1 Begrüßung und Einführung

W. D. Schneider

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

Meine sehr verehrten Damen und Herren,

ich begrüße Sie ganz herzlich zu dem 3. Workshop „Biomonitoring“, den die Bundesanstalt gestaltet.

Begonnen haben wir im Jahre 2000 und dies war damals, wie Sie sich vermutlich erinnern, eine Informationsveranstaltung zur Einführung der TRGS 710. Eine Regel, mit der wir eine Menge Klarstellungen zum Biomonitoring juristischer Art, wann und wie soll es durchgeführt werden, in die Praxis gebracht haben. Dem war ein jahrelanges und zähes Ringen um diese Regel vorausgegangen. Da hatte der Unterausschuss 3 „Arbeitsmedizin“ des AGS seine Verdienste. Und wir haben damals hier versucht, diese Schritte zu propagieren.

Zwei Jahre später haben wir Biomonitoring in der Praxis zur Diskussion gestellt. Was hatte die TRGS bis dahin gebracht? Ich erinnere mich noch sehr gut an das Rundtischgespräch und eine für mich doch etwas enttäuschende Äußerung, dass das so viel eigentlich noch nicht gewesen sei. Wenn ich an die Themen denke, die wir in diesem zweiten Workshop zum Biomonitoring damals verhandelt haben, so mussten ja auch noch eine Menge Fragen offen bleiben. Wie viele validierte Grenzwerte haben wir eigentlich für Biomonitoring? Die Zahl war sehr bescheiden. Welche Probleme zur Methodik gab es? Unter anderem haben wir Fragen der Reproduzierbarkeit damals sehr breit diskutiert. Wie genau sind die Verfahren? Was fangen wir mit der Streubreite an? Als banal, aber doch wichtig erwies sich die Frage, wie kommt der Betriebsarzt zu dem Labor, das genau genug und in Kooperation mit ihm zuverlässig misst und interpretiert. Wie kann man das organisieren? So hatten wir eine Reihe von Aspekten, die sicherlich hemmend wirkten auf die breitere Anwendung des Biomonitoring, besprochen und sicherlich nur teilweise beantwortet. In diesem Sinne glauben wir, lohnt es sich nach 2 Jahren, diese Diskussion fortzusetzen.

Es ist der Verdienst der Gruppe um Frau Krutz, Sie alle, Referenten wie Teilnehmer, zu dem Thema wieder hierher gelockt zu haben. Ich will die Vorrede nicht ausdehnen, sondern nur noch Dank sagen Herrn Gartzke, der den Workshop im Wesentlichen organisiert und vorbereitet hat und insbesondere Herrn Prof. Schiele, der sich bereit erklärt hat, den Workshop zu moderieren und der mit seinen Erfahrungen sicherlich diesen Tag auch prägen wird. Soviel zur Einleitung und noch einmal ein herzliches Willkommen hier in der Bundesanstalt.

1.2 Grundlagen Biomonitoring – Toxikodynamik/-kinetik

J. Gartzke

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

Als Analytiker wurde ich vor nahezu 40 Jahren auf einem internationalen Chromatographie-Symposium mit einem Vortrag über biologisches Monitoring von Arzneimitteln – dem für mich damals noch unbekanntem Drugmonitoring – konfrontiert. Dabei haben mich die Quoten der gefundenen Fehldosierungen – 47 % richtig, 45 % unter- und 8 % überdosiert – sehr beeindruckt. Das bedeutete für über die Hälfte der Patienten zumeist eine falsche Therapie.

In der Folgezeit wurden der Wirkungsstärke von Arzneimitteln im Zusammenhang mit ihrer Eliminierung – der Pharmakokinetik/-dynamik in der Medizin große Aufmerksamkeit geschenkt.

Zunächst stehen für die scheinbar gleichen Vorgänge eines zeitlichen Vorgangs unter der Wirkung einer Kraft zwei Begriffe

- Kinetik (griech., kinein = bewegen) und
- Dynamik (griech. dynamis = Kraft) .

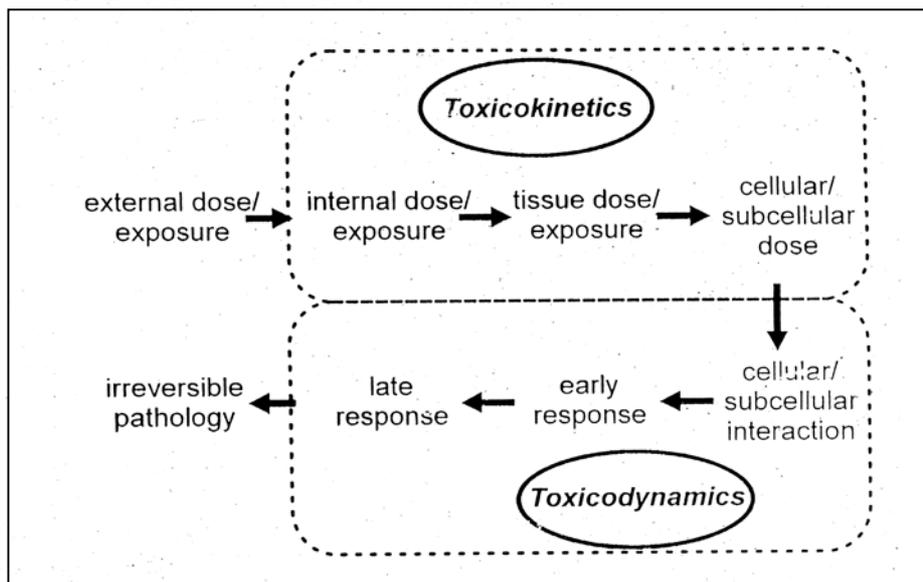


Abb. 1.1 Schematische Einteilung der Toxikokinetik/Toxikodynamik

Obwohl diese Vorgänge im Ablauf biologischer Vorgänge fließend und z.T. unterschiedlich definiert sind, wird in der Pharmakologie die Kinetik als die Wirkung des Arzneimittels/Xenobiotikums in der Biophase definiert.

Dieser Vorgang der Verteilung ist physikalisch dominiert. Während der dynamische Teil des Drug- wie auch des arbeitsmedizinischen Biomonitorings, d.h. die Metabolisierung, die frühe biologische Reaktion (Effekte), die überwiegend biochemische Vorgänge darstellen und zusammen mit der Eliminierung, die Toxikodynamik umschreiben, stellt der toxikokinetische Teil des Biomonitorings für die Aufnahme und

Verteilung eines Xenobiotikums im physiologischen Raum dar. In den folgenden Abbildungen (Abb. 1.2, 1.3) sind die für eine Gefahrstoffbelastung relevanten physiologischen Räume dargestellt.

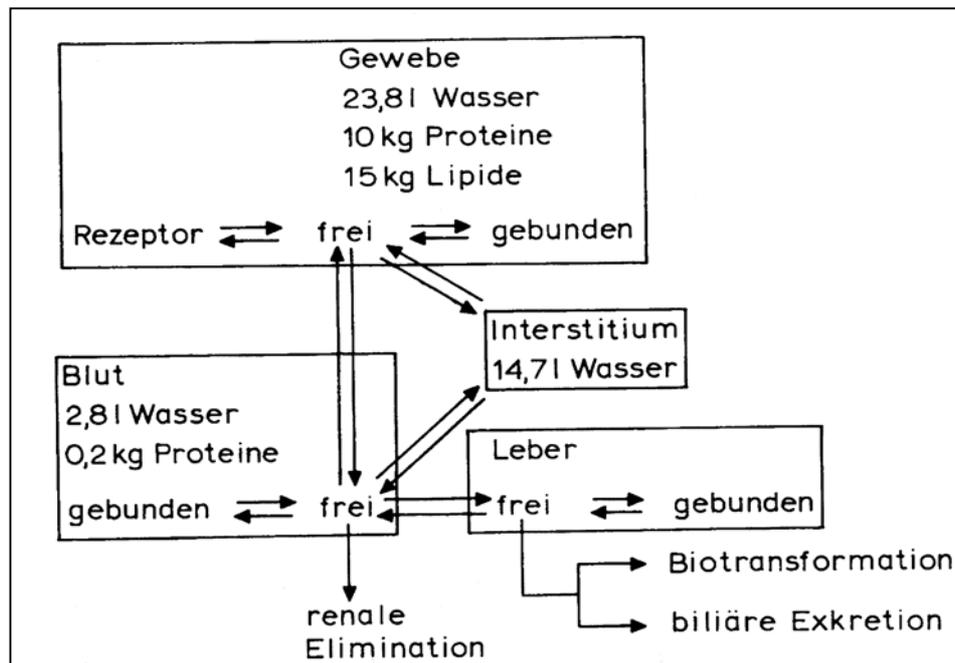


Abb. 1.2 Quantitative Darstellung toxikokinetisch wirksamer physiologischer Räume

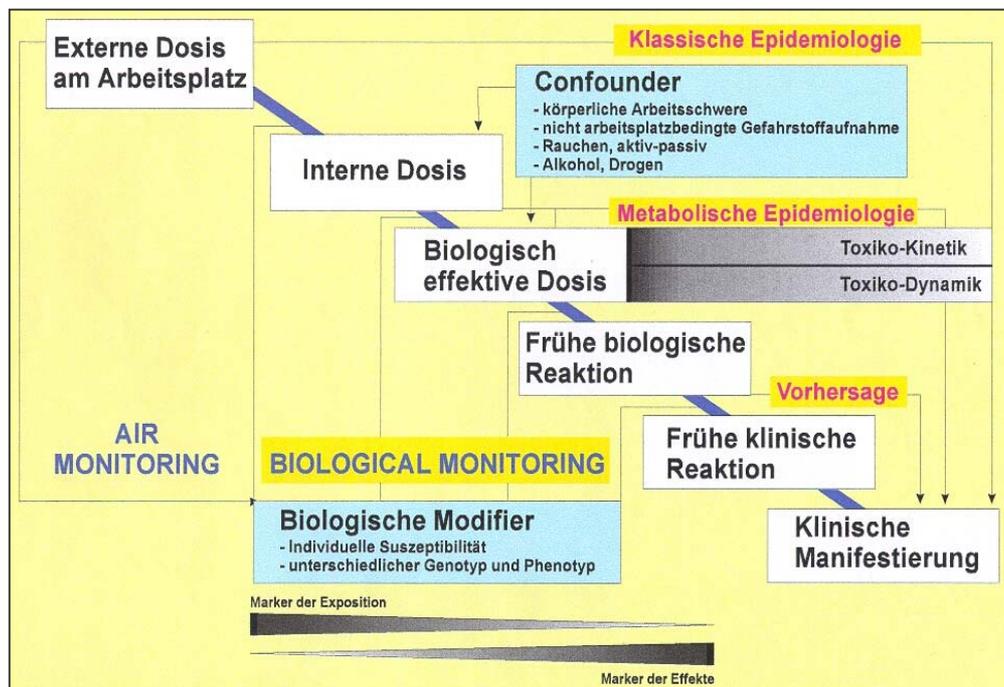


Abb. 1.3 BM-Schema, Schematischer Zusammenhang zwischen Air- und Biomonitoring

Der wesentliche Unterschied zwischen dem Drugmonitoring und dem arbeitsmedizinischen Biomonitoring entspricht vergleichsweise einem Wettlauf über eine kurze und eine lange Strecke.

Beim Drugmonitoring markiert die Arzneimittelgabe den Startzeitpunkt der Exposition, entsprechend der Startlinie beispielsweise beim 100-m-Lauf. Die Eliminierung des Arzneimittels (Ziel) erfolgt relativ geschlossen.

Anders die berufliche Exposition durch Gefahrstoffe. Hier erfolgt die Belastung zu meist über die gesamte Arbeitsschicht (Belastungsintervall). Das führt durch die vielfältige Verteilung und Metabolisierung zu einer Eliminierung über einen breiten zeitlichen Intervall der Eliminierung, entsprechend der Zielankunft vieler Läufer bei einem Massenstart, etwa beim Marathon.

Zusätzlich kann die äußere und innere Belastung durch einen Gefahrstoff über die gesamte Schicht variieren.

Für eine weitere, nicht eliminierbare Streuung der biomonitorischen Ergebnisse sorgen die verschiedenen physiologischen Speicher mit ihren unterschiedlichen biologischen Halbwertszeiten (HWZ) der Eliminierung sowie eine unterschiedliche biologische Suszeptibilität gegenüber dem jeweiligen Gefahrstoff.

Ohne näher auf biochemische und physiologische Grundlagen einzugehen, wird der fließende Übergang zwischen Dynamik und Kinetik besonders mit der folgenden Folie deutlich.

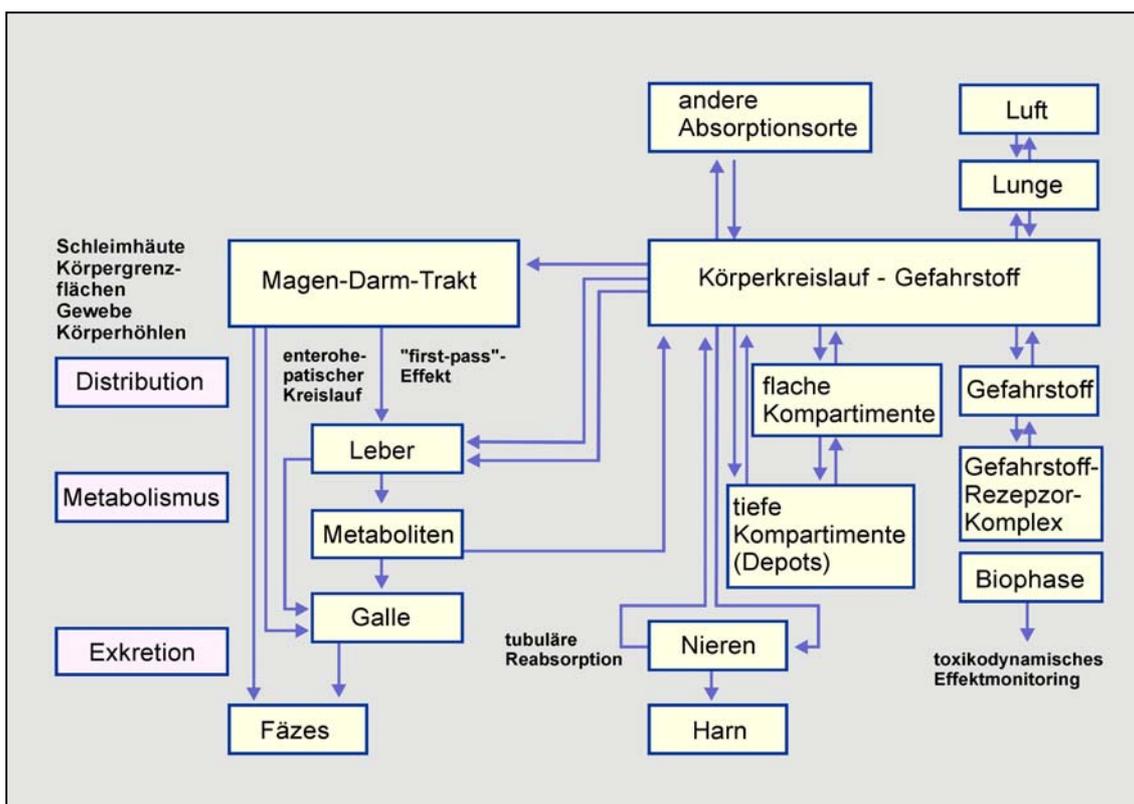


Abb. 1.4 Physiologische Aufnahme- und Verteilungswege von Gefahrstoffen und deren Exkretion

Neben der physikalisch und biochemisch bedingten Unschärfe der Belastungsbewertung mittels Biomonitoring erschweren die unterschiedlichen Arbeitsplatzbedingungen für ein und denselben Gefahrstoff (z.B. Belastungsverlauf) die Bewertung einer äußeren Belastung.

Aber auch individuelle Faktoren und die Biomarker selbst tragen durch ihre unterschiedlichen biologischen Suszeptibilitäten bzw. den unterschiedlichen Halbwertszeiten des Biomarkers in erheblichem Maße zur Reliabilität einer biomonitorischen Expositionsbewertung bei.

Unterschiedliche individuelle Suszeptibilitäten der Gefahrstoffmetabolisierung können durch sogenannte Funktionstests abgeschätzt werden. Hier seien insbesondere die Antipyrinelimination und die Bestimmung der Acetylierungsgeschwindigkeit (Schnell-/Langsam-Acetylierer) bei den Metabolisierungskapazitäten und der Bromthaleintest bei den Konjugationskapazitäten genannt.

unspezifisch	geringe Spezifität	spezifisch
SCE	Diazopositive im Urin	Gefahrstoff im Blut
Mikronuclei	Met-HB	spezifischer Metabolit
C-Abberation	CO-HB	spezifisches DNA-Addukt
Urin-Mutagenität	Hb-Addukte	
³²P-Postlabeling	DNA-Addukte	
Thrombocytenfunktion	Phenol i. U.	
	Colinesteraseinhibition	
	P450-Induktion	

Hulka, Wilcosky, Arch. Environm. Hlth. 43 (1988), 83-89

Abb. 1.5 Klassifizierungen der Biomarkerspezifität

Weiterhin spielen, neben der Sensitivität und Selektivität des Biomarkers auch die Sensitivität und Selektivität der Analytik, die aus vielerlei Gründen problemorientiert sein sollen, für die Zuverlässigkeit einer biomonitorischen Expositionsbewertung eine große Rolle.

Ist die Plausibilität des biomonitorisch erhaltenen Ergebnisses zur Exposition am Arbeitsplatz gegeben, haben alle zuvor gemachten Überlegungen für den Betriebsarzt nur eine geringe Relevanz.

Schwierig für den Betriebsarzt wird die Anwendung der TRGS 710 „Biomonitoring“ dann, wenn die Ergebnisse des Biomonitoring den Erwartungen nicht nur nicht entsprechen sondern diesen sogar widersprechen.

Hier ist der Arbeitsmediziner angehalten, Ursachenforschung zu betreiben, ohne dass er die Physik des Stofftransportes, der Diffusion, Permeation, Penetration – d.h. der Toxikokinetik – und die der Bioverfügbarkeit, also der Toxikodynamik, beherrschen muss.

Für die biomonitorische Bewertung einer Exposition sollte der Betriebsarzt deshalb der arbeitsplatzabhängigen, über die Arbeitsschicht wechselnden Intensität einer Gefahrstoffbelastung große Beachtung schenken und gegebenenfalls eine diesen Umständen angepasste Probennahme wählen. Dies insbesondere dann, wenn die biologischen Halbwertszeiten sehr kurz sind .

HWZ [h]	Steady state	Probennahmezeit
< 2 (CH ₂ Cl ₂)	schnell	sehr kritisch
2-5 (Toluol)	Tag	kritisch
5-48 (Styrol, Per)	Woche	Zeitraum am Expositionsende
>48 (Pb, Cd)	Monate	nicht kritisch
Monate, Jahre (Dioxin)	Lifetime	Akkumulation

Fiserova-Bergerova, Appl. Ind. Hyg. 2 (1987), 87-92

Abb. 1.6 Klassifizierung von Gefahrstoffen nach toxikokinetischen Kriterien

Dieser Tatsache wird in der TRGS 903 „BAT-Werte“ nur wenig bzw. gar nicht Rechnung getragen. Praktikabilitätsgründe, die eine Probennahme am Schichtende festlegen – hier sei insbesondere die Probennahme am Schichtende bei Urin genannt – können im Hinblick auf die Bedeutung des biomonitorischen Wertes zur Gesundheitsabschätzung des Arbeitnehmers nicht akzeptiert werden.

Diese spontanen Probennahmen schließen ebenfalls einen aber undefinierten Zeitraum ein und entsprechen somit nicht dem stattgehabten Expositionsverlauf und zudem meist nicht den physiologischen Erfordernissen (biologische HWZ) des jeweiligen Gefahrstoffes.

Eine Probennahme sollte so gewählt werden, dass sie den Bedingungen der individuellen Exposition und den für das BM relevanten biologischen HWZ des Gefahrstoffes entspricht. Das kann notfalls die Probennahme nach einer expositionsfreien Zeit oder im Falle des Urins, die Urinsammlung über einen, der Exposition adäquaten Zeitraum sein.

Davon abgesehen, dass – wie bereits erwähnt – auch die spontane Urin-Probennahme am Schichtende selbst einen nicht definierten Zeitraum darstellt, führt diese Tatsache zu weiteren Unsicherheiten bei einer biomonitorischen Expositionsbewertung, da eine korrekte Bezugsgröße für die Metabolitenausscheidung fehlt.

Die Angabe des Metaboliten pro ausgeschiedener Kreatininmenge kann aus verschiedenen Gründen ebenfalls fehlerhaft sein. Sie setzt u.a. gleiche Eliminierungskinetiken der zu ermittelnden Metaboliten und des Kreatinins (Gesamt-/glomeruläre Filtration) voraus.

Doch zurück zur Reliabilität biomonitorischer Ergebnisse für die Bewertung von Gefahrstoffbelastungen.

Ein Biomarker zeigt eine höhere Selektivität zur äußeren Belastung und ist umso sensitiver, je näher er in der Rangfolge der unterschiedlichen Biomarker bei der Exposition liegt (Abb. 1.7, Abb. 1.3).

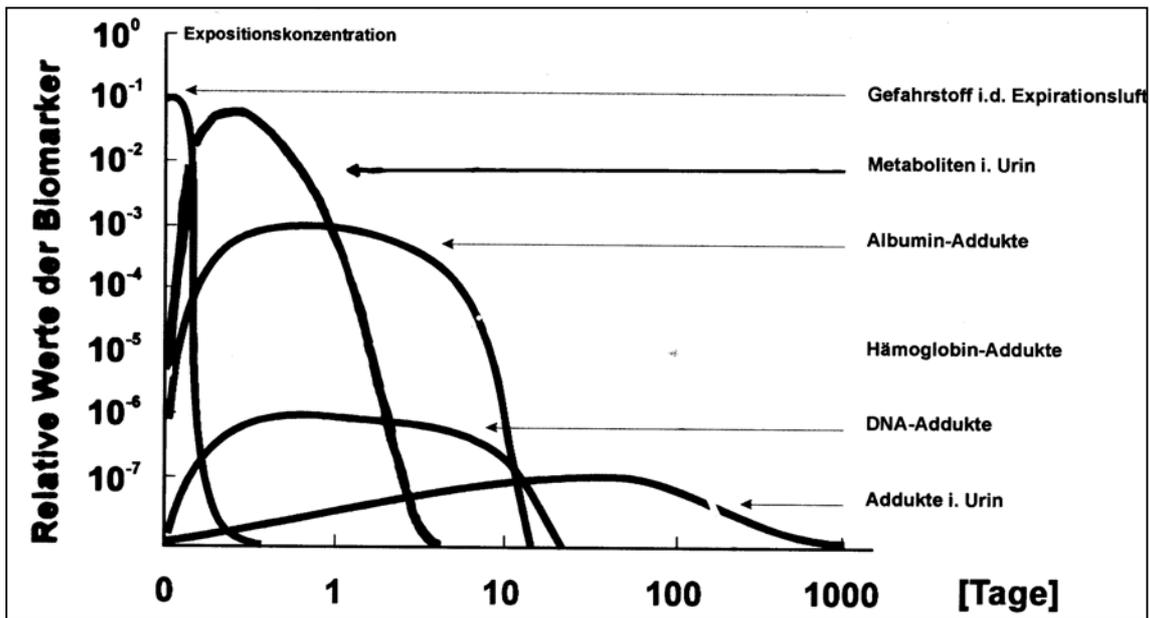


Abb. 1.7 Selektivität und Sensitivität von Biomarkern einer Gefahrstoffexposition

Die Expirationsluft ist flaches Kompartiment mit schnellem Austausch des Gefahrstoffes in relativ hoher Konzentration (Kinetik).

Relativ hoch in Bezug zur Exposition und zudem selektiv ist die Metabolitenkonzentration im Urin; die unterschiedlichen biologischen HWZ spielen hierbei für die Expositions-bewertung eine sehr große Rolle (Toxikodynamik).

Die Selektivität von Addukten zur Bewertung der Expositionshöhe durch einen bestimmten Gefahrstoff nimmt stark ab, ebenso die Aussage ihrer Konzentrationen zum Verhältnis der äußeren zur inneren Belastung (Grenze Bio-/Effektmonitoring).

Bei den organischen Stoffen – wie Lösungsmitteln – bewegen wir uns in der Praxis zumeist in einem Gleichgewichtszustand (steady state) zwischen anflutender und abnehmender Gefahrstoffkonzentration in einem Bereich von einem Tag und einer Woche.

Wenn man hier in einem der Situation angepassten Zeitraum (Urin) bzw. einem Zeitpunkt (Blut, Serum) die Probenahme vornimmt, kommt man durchaus zu relevanten biomonitorischen Bewertungen einer Gefahrstoffexposition.

So korrelierte z.B. bei der Toluolbelastung in einer großen Offset-Druckerei die Bestimmung der Hippursäure-Ausscheidung (HPS) im Urin über die gesamte Schicht ($r^2 = 0,918$; $Y_{HA} = 1,466 + 0,05 \times X_{Toluol}$) besser als die HPS-Bestimmung der 2. Schichthälfte ($r^2 = 0,871$; $y_{HA} = 0,248 + 0,055 \times X_{Toluol}$), jedoch ist der Anteil physiologischer HPS bei der Bestimmung über die gesamte Schicht viel höher (s. absolutes Glied der Regression). Die Bestimmung der HPS der zweiten Schichthälfte war in diesem Fall von höherer Relevanz als die der gesamten Schicht, obwohl das Bestimmtheitsmaß kleiner war. Die Ausscheidung der Hippursäure erfolgt als Gesamtfiltrat und wurde auf das ausgeschiedene Volumen berechnet und nicht auf Kreatinin, das glomerulär filtriert wird.

Anders dagegen die biomonitorische Bewertung einer Belastung durch Mn im Schweißrauch. Auf Grund seiner Akkumulation in flachen Kompartimenten ist zur Bestimmung einer stattgehabten Belastung derzeit der invasive Parameter Mn im Blut das biologische Kompartiment der Wahl. Er besitzt sowohl eine hohe arbeitsmedizinische als auch – gegenüber Serum und Urin – analytische Sensitivität.

Um unter Berücksichtigung der Toxikokinetik den optimalen Zeitpunkt der Probengewinnung zu finden, erfolgten die Blutabnahmen jeweils zu Wochenbeginn zur Bestimmung des Ausgangswertes, in der Wochenmitte vor der Schicht, am Ende der Arbeitswoche sowie nach einer expositionsfreien Zeit am Wochenende vor Beginn der neuen Arbeitswoche.

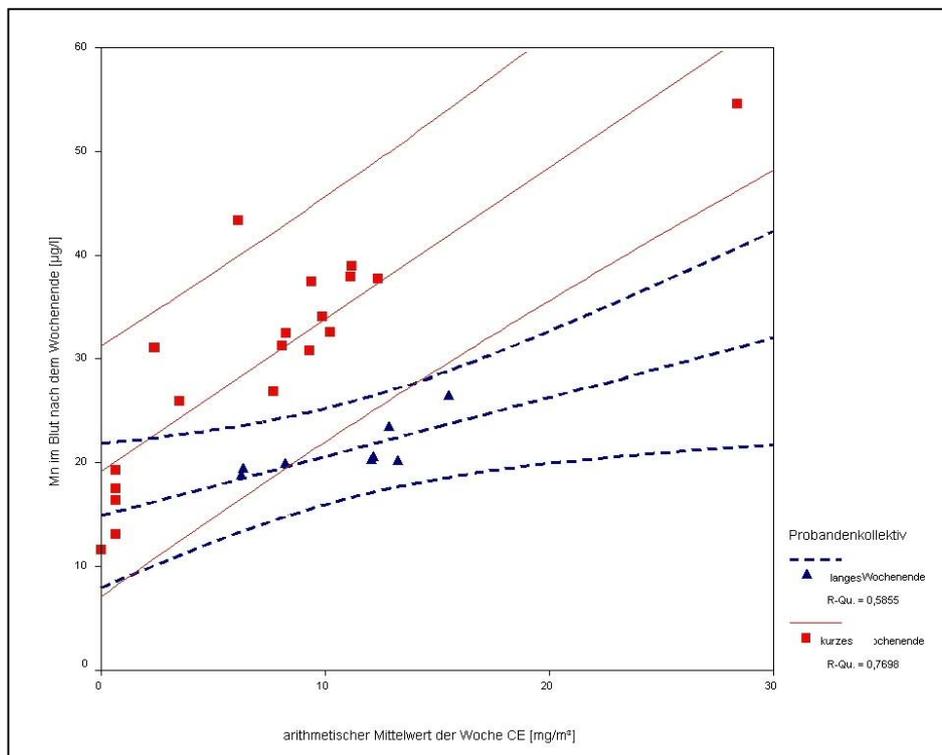


Abb. 1.8 Bestimmtheitsmaße

Dabei zeigte sich, dass Mn im Blut als Biomarker einer Mn-Belastung durch Schweißrauch nur nach einer expositionsfreien Zeit vor der Blutentnahme gut geeignet ist. Die expositionsfreie Zeit muss aber oberhalb 16 Stunden (Mn im Blut am fol-

genden Tag) liegen (Abb. 1.8). Sie könnte aber unter den im Projekt eingehaltenen 55 Stunden liegen.

Die Werte für Mn im Blut korrelieren mit der äußeren Schweißrauch-Belastung der vorangegangenen Arbeitswoche und somit mit den Manganwerten sowohl beim arithmetischen als auch geometrischen Mittel der Schweißrauchbelastung.

Tab. 1.1 Korrelationen SWR/Mn i. Blut

Tagesschicht- Mw. C _E	Mn i. Blut Mi VS	Mn i. Blut Fr NS	Mn i. Blut So ²⁾ Mo ³⁾ n.WE
Montag	0,0447	0,159	0,0832
Dienstag	0,0076	0,007	0,0465
Mittwoch	¹⁾ 0,0199	0,104	0,0919
Donnerstag	--	0,051	0,3267
Freitag	--	0,001	0,065
Mw.-Woche	--	0.008	²⁾ 0,7698 , ³⁾ 0,5855
¹⁾ C _E = Mw. (Mo + Di) ²⁾ nach 55 h expositionsfreier Zeit ³⁾ nach 80 h expositionsfreier Zeit Mi VS: Mittwoch vor Schicht Fr NS: Freitag nach Schicht So Mo n. WE: Sonntag, Montag nach Wochenende			

Das geometrische Mittel ist deshalb in die nähere Betrachtung zu ziehen, weil beim Schweißrauch die Partikelgrößen log normalverteilt sind und somit Belastung durch die zumeist kleineren Schweißrauch-Partikelgrößen (< 500 nm) stärker gewichtet wird.

Die kürzere expositionsfreie Zeit (ca. 55 Stunden) zeigt eine wesentlich größere Sensitivität als der längere expositionsfreie Zeitraum von ca. 80 Stunden.

Diese Beispiele zeigen eindrucksvoll, wie wichtig die Berücksichtigung der Toxikokinetik für das biologische Biomonitoring ist. Die Berücksichtigung der Toxikokinetik/-dynamik hat, neben der Analytik, einen wesentlichen Anteil auf die Resultatinterpretation.

1.3 Hautpenetration von Gefahrstoffen – Kriterien der Einstufung und Konsequenzen für das Biomonitoring

K. H. Schaller

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg

Einleitung

Bei Gefahrstoffen kann die Resorption durch die Haut entscheidend zur inneren Exposition von Arbeitnehmern beitragen oder sogar der bedeutsamste Weg sein. Die einzig relevante Barriere gegen eine Arbeitsstoffresorption bildet die Hornschicht (Stratum corneum) der Haut. Die Fähigkeit eines Stoffes zur Penetration dieser Barriere wird durch dessen physikalisch-chemische Eigenschaften bestimmt. Im Allgemeinen besitzen Substanzen mit lipophilen und hydrophilen Anteilen die beste Hautgängigkeit. Die dermale Penetrationsrate wird zusätzlich durch Arbeitsplatzbedingungen und individuelle Faktoren beeinflusst. Auch unter physiologischen Bedingungen muss eine große Variabilität der Hautresorption angenommen werden. Hitzearbeiten mit konsekutiv vermehrter Hautdurchblutung, Veränderung der Hornschicht durch permanente Feuchtarbeit, Okklusion (z.B. Gummihandschuhe), Mikrotraumen der Haut und Einwirkung an bestimmten Körperarealen lassen eine erhöhte Gefährdung durch hautresorbierbare Stoffe erwarten. Reinigungsgewohnheiten und Hautpflegemaßnahmen kommen als weitere Einflussfaktoren zur Diskussion (DREXLER et al., 1994).

Perkutan können feste, flüssige und gasförmige Stoffe aufgenommen werden. Die Haut bildet für viele Stoffe ein Depot, aus dem die Resorption auch noch nach der Exposition stattfindet. Die Hautresorption kann durch direkten Hautkontakt, aber auch aus der Atmosphäre erfolgen. Die übliche Arbeitskleidung schützt nicht vor einer dermalen Resorption von Arbeitsstoffen. Eine Quantifizierung der dermal aufgenommenen Arbeitsstoffe ist nur durch ein biologisches Monitoring möglich. Mit theoretischen Abschätzungen ist die Relevanz einer Hautresorption von Arbeitsstoffen alleine nicht erfassbar.

Relevanz der perkutanen Aufnahme und Richtlinien

Die Bedeutung der beruflichen, dermalen Aufnahme von Gefahrstoffen dokumentiert sich in Grenzwertlisten für Gefahrstoffbelastungen am Arbeitsplatz durch die Ausweisung einer Markierung „Gefahr vor Hautpenetration“ (Skin notation). Eine aktuelle Übersicht über die Häufigkeit von Haut-Kennzeichnungen in Grenzwertlisten von sechs Ländern zeigt Tabelle 1.2 (NIELSEN und GRANDJEAN, 2004). Die prozentuale Häufigkeit von „H“-Markierungen variiert von 23-35 %, im Mittel liegt sie bei ca. 32 %. Dies bedeutet z.B. für die MAK-Werteliste 2002, dass 219 Gefahrstoffe von 684 Listenstoffen mit „H“ markiert sind.

Tab. 1.2 Internationale Grenzwertlisten (OEL) – Anzahl von „H“-Markierungen (2002)

Land	Anzahl der Chemikalien in der OEL-Liste	„H“-Kennzeichnung	
		N	%
Deutschland	684	219	32
USA	650	192	30
Dänemark	634	204	32
Polen	414	144	35
Slowakei	269	85	32
Niederlande	676	157	23

Die Relevanz der beruflichen dermalen Aufnahme im Vergleich zur inhalativen Aufnahme demonstriert eine Studie von FISEROVA-BERGEROVA (1993). Beispielhaft sei dies an der inhalativen und dermalen Aufnahme von Dimethylformamid, einen ausgewiesenen gut hautresorbierbaren Stoff, dargestellt. Eine tägliche inhalative Exposition von Dimethylformamid bei einem MAK-Wert von 30 mg/m³ über einen 8-Stunden-Arbeitstag bei einem Atemvolumen von 10 m³ (20 Liter pro Minute) ergibt eine maximale DMF-Aufnahme von 300 mg. Eine vergleichbare Aufnahme resultiert bei der Applikation von 6 Tropfen Dimethylformamid (1 Tropfen entspricht ca. 50 mg) auf die Haut (DREXLER, persönliche Mitteilung).

Die Bedeutung der Hautresorption von Gefahrstoffen wird in Deutschland durch Richtlinien bzw. Empfehlungen hervorgehoben. Die TRGS 150 des Bundesministeriums „Unmittelbarer Hautkontakt mit Gefahrstoffen“ beschäftigt sich mit Stoffen und Stoffzubereitungen, welche über die Haut aufgenommen werden können. Verwiesen wird auf

- Stoffe mit MAK-Wert, die mit „H“ gekennzeichnet sind,
- krebserzeugende Stoffe (Ausnahme: Stoffe, die nur in atembare Form krebserzeugend wirken),
- Stoffe, die mit R 27, R 24, R 21 gekennzeichnet sind.

Es wird darauf hingewiesen, dass bei Stoffen mit BAT-Werten zu prüfen ist, ob der BAT-Wert eingehalten ist. Für nicht-kanzerogene Stoffe mit BAT-Werten besteht also die Notwendigkeit eines Biomonitorings.

Die TRGS 150 bezieht sich auf den unmittelbaren Hautkontakt, also der direkten Berührung der Haut durch Stoffe oder Zubereitungen in fester oder flüssiger Form bzw. die Berührung bei Durchdringung der Kleidung. Wie bereits oben erwähnt, kann jedoch auch eine Hautresorption aus der Atmosphäre erfolgen und eine bedeutsame innere Belastung hervorrufen. Dies konnte von JOHANSON und BORMAN (1991) am Beispiel des 2-Butoxyethanols (2-BE) demonstriert werden. Die Autoren exponierten freiwillige Versuchspersonen zwei Stunden lang rein inhalativ gegen 50 ppm 2-BE über eine Atemmaske. Nach entsprechender Pause hielten sich die Probanden,

mit einem Pressluftatemgerät ausgestattet und nur mit Shorts bekleidet, wiederum zwei Stunden lang in einer Expositionskammer (50 ppm 2-BE) auf. Die engmaschig durchgeführte gaschromatographische Bestimmung von 2-BE im Kapillarblut der Probanden zeigte eine 3-4fach höhere innere Belastung mit 2-Butoxyethanol während und nach der rein dermalen Exposition im Vergleich zur inhalativen. Der Anteil der dermalen Resorptionsquote über die freie Atmosphäre bei Ausschluss eines direkten Hautkontaktes wurde mit 75 % eingeschätzt und demzufolge die Nützlichkeit von ausschließlichem Atemschutz bei Gefahrstoffbelastungen in Frage gestellt. Die dermale Resorption aus der Atmosphäre muss daher bei allen hautresorbierbaren Stoffen Beachtung finden, wenn zwar Atemschutz, jedoch keine Vollanzüge getragen werden. Auch hier kann nur mit dem Biomonitoring die tatsächliche Belastung der Arbeitnehmer aufgezeigt werden. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass eine persistierende dermale Resorption von Gefahrstoffen aus der Atmosphäre im Gegensatz zu einer inhalativen Belastung auch noch nach Expositionsende besteht. Sowohl in der Kleidung des Arbeiters als auch in der Oberfläche einer Haut und im Stratum corneum finden sich stoffspezifisch variierende Gefahrstoffkonzentrationen und bedingen eine fortdauernde Aufnahme.

Die TRGS 150 wurde vom Bundesarbeitsministerium zurückgenommen und soll überarbeitet werden. Eine tabellarische Übersicht der Arbeitsstoffe, bei denen gemäß TRGS 150 ein Biomonitoring durchzuführen ist, wenn unmittelbarer Hautkontakt besteht, zeigt Tabelle 1.3.

Tab. 1.3 Arbeitsstoffe, bei denen gemäß TRGS 150 ein Biologisches Monitoring durchzuführen ist, wenn unmittelbarer Hautkontakt besteht

Arbeitsstoff	Parameter	BAT-Wert	Bemerkungen
Acetylcholinesterase-Hemmer	Acetylcholinesterase im Erythrocyten	Reduktion der Aktivität auf 70 % des Bezugswertes	<i>H</i>
Anilin	Anilin (ungebunden) im Urin	1 mg/l	<i>H</i>
	Anilin im Blut (aus Hämoglobin-Konjugat freigesetzt)	100 µg/l	
Bleitetraethyl	Diethylblei im Urin	25 µg/l, als Pb berechnet	<i>H</i>
	Gesamtblei im Urin (gilt auch für Gemische mit Bleitetramethyl)	50 µg/l	
Bleitetramethyl	s. Bleitetraethyl		<i>H</i>
2-Butanon (Methylethylketon)	2-Butanon im Urin	5 mg/l	<i>H</i>
2-Butoxyethanol	Butoxyessigsäure im Urin	100 mg/l	<i>H</i>
2-Butoxyethylacetat	Butoxyessigsäure im Urin	100 mg/l	<i>H</i>
Dimethylformamid	N-Methylformamid im Urin	15 mg/l	<i>H</i>

Tab. 1.3 Fortsetzung

Arbeitsstoff	Parameter	BAT-Wert	Bemerkungen
2-Ethoxyethanol	Ethoxyessigsäure im Urin	50 mg/l	H
2-Ethoxyethylacetat	Ethoxyessigsäure im Urin	50 mg/l	H
*Ethylbenzol	Mandelsäure plus Phenylglyoxylsäure im Urin 2-plus 4-Ethylphenol im Harn	750 mg/l 3 mg/l	
Ethylenglykoldinitrat	Ethylenglykoldinitrat im Blut	0,3 µg/l	H
Glycerintrinitrat	1,2-Glycerindinitrat im Serum/Plasma	0,5 µg/l	H
	1,3-Glycerindinitrat im Serum/Plasma	0,5 µg/l	
Hexachlorbenzol	Hexachlorbenzol im Serum/Plasma	150 µg/l	H
N Hexan	2,5-Hexandion plus 4,5-Dihydroxy-2-hexanon im Urin	5 mg/l	H
2-Hexanon	2,5-Hexandion plus 4,5-Dihydroxy-2-hexanon im Urin	5 mg/l	H
Kohlendisulfid (Schwefelkohlenstoff)	2-Thio-thiazolidin-4-carboxylsäure im Urin (TTCA)	8 mg/l	H
Lindan (γ-1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan)	Lindan im Urin	20 µg/l	H
	Lindan im Serum/Plasma	25 µg/l	
Methanol	Methanol im Urin	30 mg/l	H
4-Methylpentan-2-on (Methylisobutylketon)	4-Methylpentan-2-on im Urin	3,5 mg/l	H
Nitrobenzol	Anilin im Blut (aus Hämoglobin-Konjugat freigesetzt)	100 µg/l	H
Parathion	p-Nitrophenol im Urin	500 µg/l	H
	Acetylcholinesterase im Erythrocyten	Reduktion der Aktivität auf 70 % des Bezugswertes	
Phenol	Phenol im Urin	300 mg/l	H
Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff)	Tetrachlormethan im Blut	3,5 µg/l	H
Toluol	Toluol im Blut	1,0 mg/l	H
	o-Kresol im Urin	3,0 mg/l	
Xylol (alle Isomere)	Xylol im Blut	1,5 mg/l	H
	Methylhippur-(Tolur-)säuren im Urin		

H = Gefahr Hautresorption

Die im Jahre 2000 veröffentlichte TRGS 710 „Biomonitoring“ bestätigt wiederum die Bedeutung des Biomonitorings bei einer dermalen Hautpenetration von Gefahrstoffen. Es wird ausgeführt, dass das Biomonitoring Rückschlüsse auf die Gefahrstoffmengen, die von Beschäftigten inhalativ, dermal und oral aufgenommen werden, zulässt. Das Biomonitoring ist immer sinnvoll bei Tätigkeiten, bei denen unmittelbarer Hautkontakt mit Gefahrstoffen besteht, die gut oder überwiegend über die Haut aufgenommen werden (in der TRGS 900 mit „H“ markierte Stoffe).

Kriterien für eine Gefahrstoffmarkierung mit „H“

In der Bundesrepublik Deutschland ist die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Arbeitsstoffkommission) verantwortlich für die Markierung von Gefahrstoffen mit „H“, d.h. eine Gefahr der Hautresorption besteht. Innerhalb der Arbeitsstoffkommission ist eine ad-hoc-Arbeitsgruppe „Hautpenetration“ für die Vergabe der Markierungen in der MAK-BAT-Werteliste verantwortlich. Jede Stoffbearbeitung wird mit einer ausführlichen Begründung versehen.

Eine Markierung mit „H“ erfolgt immer dann, wenn der festgesetzte MAK-Wert alleine nicht mehr vor gesundheitlichen Schäden schützt, d.h. die innere Exposition durch die dermale Resorption ansteigt. Eine Markierung mit „H“ unterbleibt, wenn toxische Effekte unter Bedingungen des Arbeitsplatzes nicht zu erwarten sind, unabhängig von der Penetrationsfähigkeit der Substanz.

Bei krebserzeugenden Arbeitsstoffen der Kategorie I und II sowie bei Stoffen mit möglicher krebserzeugender Wirkung der Kategorie III ohne MAK-Wert erfolgt die Markierung dann, wenn davon auszugehen ist, dass durch die perkutane Resorption ein nennenswerter Beitrag zur inneren Belastung des Menschen resultiert.

Ein Stoff wird markiert, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

1. Kennzeichnung aufgrund von Untersuchungen am Menschen

Feldstudien oder wissenschaftlich fundierte Kasuistiken belegen, dass der perkutanen Resorption beim Umgang mit dem zu beurteilenden Arbeitsstoff eine praktische Relevanz zukommt: Die perkutane Resorption ist sicher für einen Teil der inneren Exposition verantwortlich zu machen und diese Exposition kann zu toxischen Effekten beitragen.

2. Kennzeichnung aufgrund von Untersuchungen am Tier

Tierexperimentell konnte eine perkutane Resorption nachgewiesen werden und diese Exposition kann zu toxischen Effekten beitragen.

3. Kennzeichnung aufgrund von In-vitro-Untersuchungen

Mit anerkannten Methoden wurde eine relevante perkutane Resorption quantifiziert und diese Exposition kann zu toxischen Effekten beitragen. Der „Flux“ durch die Haut wurde bestimmt und die Permeabilitätskonstante wurde berechnet bzw. ist zu berechnen oder Angaben zur prozentualen Resorption der applizierten Dosis (% resorbiert pro Zeiteinheit und Fläche) liegen vor.

4. Kennzeichnung aufgrund theoretischer Modelle

Aufgrund von Analogieschlüssen oder mathematischen Modellrechnungen ist eine relevante perkutane Resorption anzunehmen und diese Exposition kann zu toxischen Effekten beitragen.

Die Kriterien 1-4 sind hierarchisch geordnet, wobei Daten von Menschen die größte Bedeutung zukommt.

Speziell für die Kennzeichnung von genotoxischen Karzinogenen werden weitere Kriterien diskutiert. Eine relevante dermale Aufnahme kann bestehen, wenn:

- die dermale LD-50 < 1000 mg/kg Körpergewicht ist (KENNEDY et al., 1993),
- systemische Effekte (klinische Effekte / systemische Tumore / genotoxische Effekte) bei alleiniger dermaler Exposition bestehen,
- DNA-Addukte in Hautzellen einer vitalen Haut beobachtet werden,
- Biomonitoringdaten eine alleinige dermale Aufnahme zeigen,
- Fluxdaten nach FISEROVA-BERGEROVA und Mitarbeiter (1990) bzw. GUY und POTTS (1993) eine Hautpenetration demonstrieren.

In den Vereinigten Staaten erfolgt in der TLV-Liste eine „H“-Markierung (Skin notation) dann, wenn die dermale LD-50 < 1000 mg/kg Körpergewicht ist (KENNEDY et al., 1993). In Deutschland wird dieses Kriterium nicht entsprechend gewichtet. Es gibt zahlreiche Stoffe, die mit „H“ markiert sind und bei denen die LD-50 wesentlich oberhalb von 1000 mg/kg Körpergewicht liegt. Die unterschiedliche Behandlung dieses Kriteriums führt unter anderem dazu, dass zwischen der TLV- und MAK-Werteliste zum Teil größere Unterschiede bestehen. Ausgehend von einer vergleichbaren Anzahl von Gefahrstoffen von ca. 650 ergibt sich das in Tabelle 1.4 gezeigte Bild.

Tab. 1.4 Vergleich der „H“-Kennzeichnung in den MAK- und TLV-Listen

	MAK n=687	TLV n=650
Anzahl von Übereinstimmungen	117	117
Anzahl von „H“ in der MAK-, nicht in der TLV-Liste	50	-
Anzahl von „H“ in der TLV-, nicht in der MAK-Liste	-	27
Anzahl von „H“ in der MAK-Liste, Substanz nicht in der TLV-Liste	52	-
Anzahl von „H“ in der TLV-, nicht in der MAK-Liste	-	48
Total	219	192

Die Anzahl der „H“-Markierungen ist nahezu gleich. Übereinstimmungen bestehen bei ca. der Hälfte der Stoffe. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass nicht alle Stoffe der TLV-Liste auch in der MAK-Liste und umgekehrt zu finden sind. Die MAK-Liste weist für 50 Stoffe ein „H“ aus, während in der TLV-Liste diese Stoffe nicht gekennzeichnet sind. Analog trifft dies für 27 Stoffe mit „H“-Vergabe in der TLV-Liste zu, ohne das entsprechende Pendant in der MAK-Liste.

In vielen Fällen stehen für die „H“-Vergabe nur Modellberechnungen zur Verfügung. Die beiden wichtigsten Modelle mit der Berechnung eines Fluxes sind die von FISEROVA-BERGEROVA und Mitarbeiter (1990) und GUY und POTTS (1993). Beide Berechnungen führen zu ganz unterschiedlichen Fluxangaben. Für beide Modelle gibt es keine konkreten „Cut off“-Punkte für eine Markierung des Gefahrstoffes. Die ad-hoc-Arbeitsgruppe „Hautpenetration“ der Arbeitsstoffkommission ist dabei, hierzu entsprechende Kriterien zu entwickeln.

Schlussfolgerungen

Beim aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand können für eine Vergabe von „H“-Markierungen für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Die Kenntnis hautpenetrierender Eigenschaften von Gefahrstoffen ist von großer Bedeutung für Arbeitsschutz und arbeitsmedizinische Vorsorge.
- Ca. 30 % der in Gefahrstofflisten aufgeführten Substanzen besitzen eine „H“-Kennzeichnung.
- Der durch eine ad-hoc-Arbeitsgruppe der Arbeitsstoffkommission entwickelte Kriterienkatalog zur „H“-Vergabe hat sich bei der Markierung von Gefahrstoffen bewährt.
- Eine wichtige Rolle spielen genotoxische Kanzerogene, bei denen keine unbedenkliche Belastung abschätzbar ist. Hier muss auch bei geringen perkutan resorbierten Mengen davon ausgegangen werden, dass das kanzerogene Risiko erhöht wird und der Stoff zur Minimierung der dermalen Exposition deshalb mit „H“ markiert wird.
- Bei in-vitro-Untersuchungen und Modellberechnungen gibt es keine klaren Cut off-Kriterien, die für eine „H“-Vergabe verwendet werden können. Hier ist oftmals ein „Expert judgement“ gefordert.
- BM-Untersuchungen sind bei Stoffen mit „H“-Markierung und dermalen Aufnahmemöglichkeit unumgänglich.

Literatur

BMA: TRGS 710 – Biomonitoring. Technische Regeln zur GefStoffV. B. Arb. Bl. Heft 2 (2000)

Drexler, H.; Angerer, J.; Schaller, K. H.; Lehnert, G.: Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (Biomonitoring). Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin (1994), S. 109-114

Fiserova-Bergerova, V.: Relevance of occupational skin exposure. Ann. Occup. Hyg. 37 (1993), S. 673-685

Fiserova-Bergerova, V.; Pierce, J. Th.; Droz, P. O.: Dermal Absorption Potential of Industrial Chemicals: Criteria for Skin Notation. American J Ind Med 17 (1990), S. 617-635

Guy, R. H.; Potts, R. O.: Penetration of Industrial Chemicals Across the Skin: A Predictive Model. American J Ind Med 23 (1993), S. 711-719

Johanson, G.; Borman, A.: Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects. Br. J. Ind. Med. 48 (1991), S. 788-792

Kennedy, G. L.; William, Jr.; Brock, J.; Banerjee, A. K.: Assignment of Skin Notation for Threshold Limit Values Chemicals Based on Acute Dermal Toxicity. Appl. Occup. Environ. Hyg. 8 (1993), S. 26-30

Nielsen, J.; Grandjean, B. Ph.: Criteria for Skin Notation in Different Countries. American J Ind Med 45 (2004), S. 275-280

1.4 Biomonitoring unter nicht idealen Bedingungen

R. Schiele

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität, Jena

Einleitung

Als Zeitzeuge habe ich in den letzten 35 Jahren die rasante Entwicklung des Biomonitorings (BM) von seinen Anfängen in Erlangen bis vor 10 Jahren hautnah erleben und beobachten dürfen. Ende der 60er Jahre machte vor allem die Blutbleibbestimmung als substanzspezifischer Parameter Furore. Unsere Vision war es aber schon damals, möglichst viele weitere Belastungen beim bzw. im Menschen selbst, nicht nur in seiner Umgebung, sondern individuell nachzuweisen. Als besondere Vorteile des BM sahen wir es dabei an, dass

- die gesamte Belastung eines Arbeitsstoffes über alle Aufnahmewege, einschließlich Haut und Magen-Darm-Trakt integrativ erfasst wird,
- unterschiedliche Aufnahmemengen – etwa aufgrund körperlicher Aktivität oder schnell wechselnder äußerer Belastungen – zuverlässig registriert werden,
- die Effektivität von Schutzmaßnahmen überprüft werden kann,
- teilweise auch frühe biologische Wirkungen und individuelle Empfindlichkeiten im biologischen Material festgestellt werden können (SCHIELE, 1978).

Die bisherigen Erfolge des BM waren hinsichtlich der Methodenentwicklung, bezüglich der Anwendung in der Praxis und bei der Erarbeitung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse m.E. gewaltig. Auch wenn ich den Nachweis dafür nicht direkt führen kann, gehe ich davon aus, dass durch das BM bereits Tausende von Arbeitnehmern aufgrund einer noch rechtzeitigen Feststellung vor Vergiftungen bewahrt werden konnten. Auch in der Begutachtung von Berufskrankheiten wurde es häufig erst durch das BM möglich, die im Einzelfall erforderlichen Kausalitätsbeweise spezifischer zu führen, als es zuvor möglich war. Die Umweltmedizin und der Umweltschutz haben vom BM ebenfalls enorm profitiert, da es zuverlässige Untersuchungen zur Belastungssituation der Bevölkerung ermöglichte. Über die Setzung von biologischen Standards haben sich Belastungen in der Arbeitswelt und Umwelt in den letzten Jahren teilweise erheblich verbessert.

Um beim Klassiker Blei zu bleiben: War es vor 35 Jahren in vielen Bereichen der Arbeitswelt noch schwierig, den damaligen Grenzwert von 700-800 µg/l Blut überhaupt einzuhalten, so verwenden wir heute die damalige obere Normgrenze von 400 µg/l als arbeitsmedizinischen Grenzwert für Männer und 100 µg/l als Grenzwert für Frauen, was vor wenigen Jahren noch der Durchschnittswert für die Allgemeinbevölkerung war. Und für die Normalbevölkerung sind die durchschnittlichen Belastungen von ehemals ca. 200 µg/l auf weniger als 50 µg/l zurückgegangen!

Die Voraussetzungen für BM-Untersuchungen haben sich in den letzten 3-4 Jahrzehnten geradezu dramatisch verbessert. Ende der 60er Jahre waren es noch weniger als 10 biologische Parameter, die zur Prävention und Früherkennung beruflicher Vergiftungen analysiert werden konnten. Es gab nur für rund 5 Arbeitsstoffe genü-

gend empfindliche spezifische Analyseverfahren im biologischen Material. Neben Blutblei und der Delta-Aminolaevulinsäure im Urin, waren noch Quecksilber im Urin, Kohlenmonoxid-Hämoglobin im Blut, die Acetylcholinesterase im Serum sowie verschiedene organische Lösemittelmetaboliten summarisch im Urin nachweisbar. Aktuell sind es hingegen bereits mehr als 60 Parameter, die routinemäßig gemessen und anhand von Grenzwerten bewertet werden können. Hinzu kommen ca. 20 weitere Messgrößen im biologischen Material, die zwar im Sinne der Ermittlung der inneren Belastung bereits bestimmt werden, für die jedoch noch keine Grenzwerte abgeleitet werden können (DFG, 2003). Die Palette lässt praktisch nur noch wenige Wünsche offen. Im Vergleich zum Zustand vor 35 Jahren sind die analytischen und medizinisch-toxikologischen Voraussetzungen für BM-Analysen heute also als geradezu ideal zu beurteilen.

Hauptteil

Wieso spreche ich dann vom BM unter nicht idealen Bedingungen?

Die Idee zu diesem Thema ist mir anlässlich der letzten Veranstaltung hier im Hause zum BM vor 1 ½ Jahren (BAuA, 2004, im Druck) gekommen. Wir stellten damals relativ ernüchtert fest, dass doch eine große Diskrepanz zwischen den heutigen theoretischen Möglichkeiten und auch den gesetzlichen Vorgaben einerseits und der relativ geringen Anwendung in der Praxis andererseits besteht.

Parallel mit der Verbesserung der hygienischen Situation in vielen Bereichen scheint das Risiko-Bewusstsein inzwischen leider auch abzunehmen. So ist es trotz strengerer Grenzwerte und eindeutiger Regularien für die Durchführung des BM, wie Sie Herr Schaller schon erwähnten, unserer Beobachtung nach in der Praxis in den letzten Jahren eher zur Verringerung der Akzeptanz und Nachfrage nach BM-Bestimmungen gekommen.

Gründe für eine eher zu seltene Anwendung des BM liegen m.E. zumindest zu einem Teil in den teilweise schwierigen praktischen Rahmenbedingungen bei der Durchführung des BM. Diese will ich nachfolgend vor allem unter dem Terminus „nicht ideale Bedingungen“ diskutieren und Argumente und Lösungsmöglichkeiten für diese suchen. Hindernisse gibt es auf allen betrieblichen Ebenen und lassen sich natürlich auch beliebig als Argumente gegen das BM anführen:

Die Akzeptanz bei den Arbeitgebern ist vor allem im Hinblick auf hoch erscheinende zusätzliche Kosten für die Analysen, aber auch aufgrund des organisatorischen Aufwandes für die erforderlichen Vorbereitungen und etwaigen Störungen des Arbeitsablaufs gering. Zusätzliche Bedenken bestehen z.B. wegen möglicher Kontaminationsgefahr der Proben oder Analysefehlern. Mit Widerständen schon im Vorfeld ist vor allem dann zu rechnen, wenn der Arbeitgeber überhaupt keine Gefährdung der Beschäftigten vermutet oder wenn zu befürchten ist, dass die Ergebnisse ungünstig ausfallen könnten. Diesen Bedenken ist seitens des Betriebsarztes am besten sachlich durch Aufklärung und Überzeugung zu begegnen. Die Notwendigkeit der objektiven Gefährdungsermittlung und die Vorteile des BM bei richtiger Anwendung sollten alle Bedenken zerstreuen.

Auch unter den exponierten Arbeitnehmern sind Vorbehalte gegen BM verbreitet, da sie die Probenahme, vor allem bei Blutentnahmen, teilweise als belastend empfinden oder sich dabei sogar wie „Versuchskaninchen“ fühlen. Teilweise spielt aber auch Angst vor der Aufdeckung erhöhter Messwerte aufgrund unzureichender persönlicher Schutzmaßnahmen eine Rolle. Derartige Bedenken sind im Hinblick auf das Fehlen entsprechender Alternativen zur Feststellung des individuellen Risikos zu zerstreuen. Zudem kann auf die ärztliche Schweigepflicht hingewiesen werden, die auch hinsichtlich biomonitorischer Befunde gilt.

Für Betriebsärzte in Klein- und Mittelbetrieben, die diese oft nur mit wenigen Einsatzstunden betreuen, ist es schwierig, überhaupt noch BM-Untersuchungen zu koordinieren. Das gilt insbesondere dann, wenn – wie häufig – bestimmte Zeitpunkte für die Probenahme nach den BAT-, EKA- oder BEI-Listen vorgeschrieben sind. In diesem Fall wird häufig eine separate betriebsärztliche „BM-Aktion“, meist nach Schichtende bzw. mehreren vorangegangenen Schichten, erforderlich sein. Dies bedeutet für den Betriebsarzt allerdings zusätzlichen Arbeitsaufwand für Vorbereitung, Durchführung, Auswertung und Dokumentation, der häufig nicht adäquat bezahlt wird. Im Hinblick auf diese Probleme ist dem Betriebsarzt zu raten, Helfer bzw. „Verbündete“ im oder auch außerhalb des Betriebes zu suchen, die ihn bei BM-Untersuchungen unterstützen. Am wichtigsten ist dabei die Kooperation mit einem für die Untersuchungen geeigneten Labor bereits in der Planungsphase. Dies sollte nicht nur über ein Zertifikat über seine erfolgreiche Teilnahme an einem Ringversuch für die erforderliche Analyse verfügen, sondern auch die notwendigen Probengefäße zur Verfügung stellen, hinsichtlich Probenlagerung und Versand beraten und später bei der Interpretation der Messwerte behilflich sein. Auf BM-Analysen spezialisierte Laboratorien werden häufig Problemlösungen auch für neue, noch nicht vollständig evaluierte und deswegen noch nicht mit BAT-, EKA- oder BEI-Werten ausgestattete Parameter anbieten können. Typische Beispiele für derartige Parameter sind Metalle wie Kupfer, Palladium, Platin, Selen, Wismut, Zink sowie organische Verbindungen wie Isocyanate, organische Lösemittelgemische, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (Hydroxypyren), Isocyanate, Passivrauchen (Cotinin), polychlorierte Biphenyle (PCBs), Pyrethroide etc.

Der Betriebsarzt muss vor allem dann auf eine kontaminationsfreie Probenahme achten, wenn der zu untersuchende Parameter selbst als Arbeitsstoff im Betrieb vorkommt. Dies gilt vor allem für Urin-Untersuchungen, für die die Probengewinnung nach dem Waschen und keinesfalls in der Arbeitskleidung erfolgen darf. Auch muss er erforderlichenfalls die verlustfreie Lagerung und den schnellstmöglichen sicheren Transport der Proben ins Labor sicherstellen. Während die Lagerung von Proben zur Analyse von Metallen meist unproblematisch ist, muss bei organischen Verbindungen u.U. mit einer allmählichen Zersetzung des Analyten gerechnet werden, die am besten durch Kühlung und raschen Transport unterbunden werden kann.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Bei der Berücksichtigung dieser Aspekte und entsprechendem ärztlichen Engagement ist es durchaus realistisch, BM auch unter den heutzutage überwiegend nicht-idealen betrieblichen Rahmenbedingungen durchzuführen. In jedem Fall lohnt es sich, für jeden Arbeitsmediziner die faszinierenden praktischen Möglichkeiten des BM

für die betreuten Arbeitnehmer nutzbar zu machen und dafür auch die aktuellen Entwicklungen sorgfältig zu verfolgen. Neben einer weiteren Ausweitung des für das BM zur Verfügung stehenden Parameter-Spektrums rechne ich in den nächsten Jahren vor allem mit weiteren Entwicklungen im Bereich der Präsenzdiagnostik direkt vor Ort und weniger belastenden Probenahmen, z.B. in der Atemluft. Auch das Effektmonitoring wird in den nächsten Jahren wahrscheinlich vermutlich noch durch einige Parameter für toxische und genetische Schäden ergänzt werden. Ob zukünftig auch Methoden zur Feststellung individueller Empfindlichkeiten, sog. Suszeptibilitätsmarker, vor allem im Sinne von Enzym-Polymorphismen, in der Praxis präventiv angewandt werden dürfen, wird in Abhängigkeit von ethischen und politischen Rahmenbedingungen zu prüfen sein.

Literatur

Angerer, J.; Weiss, T. (eds.): Biological Monitoring. Heutige und künftige Möglichkeiten in der Arbeits- und Umweltmedizin. Rundgespräche und Kolloquien. WILEY-VCH, Weinheim 2000

Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS): Technische Regeln für Gefahrstoffe 710 – Biomonitoring. Ausgabe Februar 2000

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) (Hrsg.): Biomonitoring. Tagungsbericht Tb 118. Schriftenreihe der BAuA. Dortmund, Berlin 2001

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) (Hrsg.): Biomonitoring in der Praxis 2002. Tagungsbericht Tb Schriftenreihe der BAuA. Dortmund, Berlin 2005 (im Druck)

DFG – Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: MAK- und BAT-Werte-Liste. Mitteilung 39. WILEY-VCH, Weinheim 2003

Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes: Human-Biomonitoring: Definition, Möglichkeiten und Voraussetzungen. Bundesgesundheitsbl. 39 (1996), S. 213-214

Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes: Qualitätssicherung beim Human-Biomonitoring. Bundesgesundheitsbl. 39 (1996), S. 216-221

Schiele, R.: Anwendbarkeit und Grenzen des „Biological Monitoring“ in der Arbeitsmedizin und Epidemiologie. Zbl. Arbeitsmed. 28 (1978), S. 1-8

1.5 Wertigkeit und Problematik des Biomonitoring in der betriebsärztlichen Tätigkeit

W. Zschiesche

Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik, Köln

Einführung

Das Biologische Monitoring (Biomonitoring, BM) stellt in der praktischen Arbeitsmedizin bei Einwirkung bestimmter chemischer Gefahrstoffe ein hervorragendes Instrumentarium zur Abschätzung der Arbeitsplatzsituation, der internen Exposition und der Evaluierung von Interventionsmaßnahmen dar.

Gleichwohl stellt das Biomonitoring besondere Anforderungen, Kenntnisse und Erfahrungen an die Betriebsärzte unter folgenden Gesichtspunkten:

- Verfügbarkeit bzw. Einsatzmöglichkeit
- gefährdende Einwirkung
- sinnvolle Indikationsstellung
- Randbedingungen der Durchführung

In der Weiterbildung zur Facharztbezeichnung „Arbeitsmedizin“ bzw. zur Erlangung der Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“ stellen Weiterbildungsinhalte, die das Biologische Monitoring einschließen, nur einen geringen Anteil des Ausbildungsstoffes dar.

Auch in den Richtlinien zur Weiterbildung, nach denen eine gewisse Anzahl bestimmter Funktionsuntersuchungen nachgewiesen werden muss, werden für die Facharztprüfung lediglich zehn Biomonitoring-Untersuchungen aus mindestens zwei verschiedenen Gefahrstoff- bzw. Schadstoffgruppen gefordert (für die Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“ lediglich fünf Untersuchungen).

Auch im allgemeinen betriebsärztlichen Alltag spielen in der Mehrzahl der betreuten Betriebe Einwirkungen toxischer Arbeitsstoffe und speziell auch das Biomonitoring meist nur eine untergeordnete Rolle (siehe Tabelle 1.5; die Tätigkeiten mit potenzieller Einbeziehung des BM sind unterlegt).

Tab. 1.5 Häufigste Aufgabenstellungen für Betriebsärzte in den Unternehmen und Betrieben in Anlehnung an das Arbeitssicherheitsgesetz; Aufgaben mit potenzieller Einbeziehung des Biomonitorings sind unterlegt

- Sprechstunde: Beratung der Versicherten (BM?)
- Sozialmedizinische Problemstellungen:
 - Leistungswandlung
 - Rehabilitation
 - Wiedereingliederung
 - Abgleichung „Anforderungs-Leistungsprofil“
 - Suchtprobleme
- Begehung des Betriebs
- Arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren / psychische Belastungen
- Gefährdungsbeurteilung, auch für Problemgruppen bzw. besondere Gruppen (z.B. Schwangere)
- Einstellungsuntersuchungen
- Spezielle Vorsorgeuntersuchungen
- Organisation der Ersten Hilfe
- Beratung von Arbeitgeber und Arbeitnehmer
- Dialog Arbeitnehmervertretung / Betriebsrat
- Sitzungen / Ausschüsse / Gremien
- Arbeitsschutzmanagement
- Zielvereinbarungen

Auch im Rahmen von speziellen arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen, insbesondere auch nach den berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen, dominieren hinsichtlich der Anzahl der durchgeführten Untersuchungen bei weitem solche Vorsorgeuntersuchungen, bei denen ein biologisches Monitoring entweder nicht erforderlich oder nicht möglich ist (z.B. Lärm, Fahr- und Steuertätigkeiten, Bildschirmarbeit). Im Jahre 2002 wurden nach internen Angaben des Hauptverbands der gewerblichen Berufsgenossenschaften 5,7 % aller Vorsorgeuntersuchungen nach berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen durchgeführt, bei denen ein biologisches Monitoring überhaupt verfügbar ist.

Im betriebsärztlichen Alltag können im Einzelfall hervorragende Kenntnisse der Betriebsärztinnen und Betriebsärzte vorliegen. Dies ist insbesondere in Großunternehmen sowie in Betrieben der Fall, die häufig wiederkehrend von den Betriebsärzten vor Ort besucht werden.

Besondere Defizite ergeben sich dagegen insbesondere in der betriebsärztlichen Betreuung von Klein- und Mittelunternehmen. Erschwerend kommen hierbei häufig noch die Arbeitsbedingungen der Betriebsärzte hinzu, die eine intensive Beschäftigung mit dem BM sowie eine regelrechte Gewinnung, Lagerung und Versand der

Proben sowie die Auswahl eines geeigneten Labors oft erschweren, insbesondere wenn in überbetrieblichen Zentren gearbeitet wird, die nur zu bestimmten Zeiten durch den Betriebsarzt aufgesucht werden. **Insbesondere auf diese Randbedingungen sollen sich die nachfolgenden Ausführungen schwerpunktmäßig beziehen.**

Indikationen und Vorteile des Biologischen Monitoring

Aus betriebsärztlicher Sicht bietet das BM vor allem folgende Vorteile:

- Unterstützung bei der Gefährdungsbeurteilung
- Globale Erfassung der internen Exposition
- Unabhängigkeit vom Aufnahmeort
→ Keine Notwendigkeit von Einzelmessungen (z.B. Luft)
- Erfassung der Belastungssituation auch unter Berücksichtigung von persönlichen Arbeitsschutzmitteln
- Probenahme am Versicherten meist einfach und schnell (Blut, Urin)
- Überprüfung der Wirksamkeit von Interventionsmaßnahmen

Voraussetzungen und Limitierungen des Biologischen Monitoring

Trotz dieser Vorteile weist das BM eine ganze Reihe von Limitierungen auf, zudem ist zu berücksichtigen, dass es nur unter bestimmten Voraussetzungen im betriebsärztlichen Alltag sinnvoll eingesetzt werden kann.

Zunächst ist es erforderlich, dass für die im konkreten Einzelfall zu beurteilende Einwirkung einer Chemikalie entsprechende **Analysemethoden verfügbar** sind, um den Schadstoff bzw. seine Metaboliten zuverlässig nachweisen zu können. Das biologische Material muss hierzu leicht zugänglich sein, in erster Linie handelt es sich hierbei um Urin- bzw. Blut-/Serum-Proben.

Die Untersuchung muss darüber hinaus **Aussagekraft** hinsichtlich des oder der in Betracht kommenden und möglicherweise gefährdeten **Zielorgane** besitzen, andernfalls ist die Untersuchung für die betriebsärztliche Praxis nicht sinnvoll. Aus dem Ergebnis muss darüber hinaus abgeleitet werden können, ob eine konkrete **Gesundheitsgefährdung** oder bereits eine Gesundheitsbeeinträchtigung besteht und ob auf individueller oder kollektiver Basis im Betrieb Handlungsbedarf besteht.

Hierzu benötigt der Betriebsarzt/die Betriebsärztin **gute Kenntnisse der Kinetik und Dynamik** des jeweiligen Gefahrstoffes im Organismus. Diese Kenntnisse erfordern häufig ein eingehendes Literaturstudium, das unter den Gegebenheiten des betriebsärztlichen Alltags häufig nur eingeschränkt möglich ist.

Oft werden Untersuchungen im biologischen Material ohne vorherige Festlegung einer Gesamtstrategie durchgeführt. Diese Vorgehensweise kann dann zu innerbetrieblichen Widerständen und Fehlreaktionen führen.

Es ist deshalb erforderlich, dass betriebsärztlicherseits zunächst eine **Gesamtstrategie und Konzeption** über die Ziele, die mit dem BM erreicht werden sollen, festgelegt wird, danach eine Festlegung über die sinnvoller Weise einzusetzenden Indikatoren und Messparameter, über die Kommunikation der Vorgehensweise gegenüber den Versicherten/Arbeitnehmern und gegenüber dem Unternehmer/Arbeitgeber sowie über die Festlegung von ggf. erforderlichen Maßnahmen und die Ableitung von Handlungsbedarf in Abhängigkeit von den Ergebnissen der BM-Untersuchung sowie schließlich Kontrollstrategien zur Überprüfung der Wirksamkeit von ggf. eingeleiteten Interventionsmaßnahmen.

Für den Betriebsarzt ergeben sich in der konkreten Einzelsituation häufig **Unklarheiten und offene Fragen** in folgenden Bereichen (siehe Tabelle 1.6).

Tab. 1.6 Häufige Unklarheiten und Fragestellungen für den Betriebsarzt bei der Durchführung des Biomonitoring im Betrieb

Häufige Unklarheiten

- Für welche Parameter ist BM verfügbar?
- Für welche Parameter ist BM sinnvoll und aussagekräftig?
- Wie vermittele ich Indikation und Durchführung dem Versicherten?
- Wie vermittele ich Indikation und Durchführung dem Unternehmer?
- Unterschiede der Aussagekraft einer Spontanprobe versus einer Langzeitprobe
- Notwendigkeit und Aussagekraft von Bezugsgrößen
(z.B. Volumen, Kreatiningehalt, spezifisches Gewicht einer Urinprobe)

Widerstände gegen das Biologische Monitoring im Betrieb

Nicht nur Kenntnisdefizite und Schwierigkeiten in der Beurteilung der Situation durch die Betriebsärzte erschweren die praktische Durchführung des Biomonitoring, vielmehr können auch unterschiedliche **Widerstände** von verschiedenen Seiten der Betriebe die Durchführung erschweren oder gar verhindern. Häufig vorgebrachte Gegenargumente sind:

Von Arbeitgeberseite:

- Kosten für das BM
- Unruhe im Betrieb
- Befürchtung der Ableitung kostenträchtiger Folgemaßnahmen
- Befürchtung von Fehlinterpretationen

Von der Seite der Versicherten und Betriebsräte:

- Kontrolle der internen Exposition könnte als Ersatz geeigneter Maßnahmen der Primärprävention angesehen werden oder diese verhindern
- Bedenken aus rechtlichen Grundlagen, insbesondere wegen des Datenschutzes
- Unsachgemäßer oder unerlaubter Umgang mit den Ergebnissen
- Tendenz zur Bevorzugung des Luftmonitoring

Schwierigkeiten des Biomonitoring in der praktischen Durchführung

Auch wenn die oben dargelegten Hemmschwellen und Vorbehalte gegen das Biomonitoring erfolgreich überwunden sind bzw. unterbleiben, so können sich dennoch in der praktischen Durchführung immer noch erhebliche **Probleme im Detail** ergeben. Diese sind übersichtsmäßig in Tabelle 1.7 dargestellt.

Tab. 1.7 Häufige Probleme und Unsicherheiten bei der praktischen Durchführung des Biomonitoring

Unsicherheiten in der Durchführung des Biologischen Monitoring
<ul style="list-style-type: none"> • Vorbereitung • Probenahme-Zeitpunkt • Probenahme-Gefäß/-Besteck • Trennschritte der Probe erforderlich? • Konservierung der Probe erforderlich? • Lagerung der Probe • Versand der Probe • Geeignete Laboratorien zur Analyse der Probe • Interpretation der Ergebnisse

Bei der Vorbereitung ergeben sich Unsicherheiten häufig bei der Festlegung der geeigneten **biologischen Matrix**, oft unterbleiben auch vorbereitende **Gespräche** mit dem ins Auge gefassten, analysierenden **Labor**. In diesem Zusammenhang unterbleibt häufig auch eine Festlegung des **besten geeigneten Parameters** (z.B. Xenobiotikum oder Metabolit) im Hinblick auf die jeweilige Fragestellung (z.B. Erfassung der langfristigen oder der kurzfristigen internen Exposition).

Für die Festlegung des Probenahme-Zeitpunkts ist häufig, insbesondere bei Lösungsmitteln, eine Entnahme nach Schichtende anzuraten oder gar erforderlich; dies stellt insbesondere in Kleinbetrieben den Betriebsarzt dann u.U. vor logistische Probleme eines zügigen Versands der Probe. Schwierig vermittelbar ist oft der wissenschaftlich begründete Hintergrund von besonderen Sammelzeitpunkten, wie z.B. für die Metaboliten von Tetrachlorethen in einer Spontanharnprobe 16 Stunden nach Expositionsende. Grundsätzlich sollte die Probenahme nach Einstellung eines Fließgleichgewichtes erfolgen, also nicht nach einer längeren arbeitsfreien Zeit, wie z.B. nach dem Wochenende, dem Urlaub oder nach vorangegangenen, für das Tätigkeitsprofil atypischen Tätigkeiten. Ausnahmen hiervon ergeben sich bei einigen Metallen (insbesondere Kadmium, Blei sowie einigen Xenobiotika mit guter Lipidspeicherung und geringer Metabolisierungsrate, wie z.B. chlorierten Biphenylen und Dioxinen). Im Allgemeinen ist der Betriebsarzt jedoch gut beraten, die Probe gegen Ende einer durchgehenden, ununterbrochenen Arbeitswoche zu entnehmen bzw. zu gewinnen.

Bei der Probengewinnung ist grundsätzlich auf eine strikte Kontaminationsvermeidung mit dem zu untersuchenden Gefahrstoff zu achten. Kontaminationsgefahr besteht insbesondere bei der Gewinnung von Urinproben durch Kleidung und im Falle der Untersuchung von Atemluft auch durch die **Umgebungsluft**. Es ist deshalb in jedem Fall sicher zu stellen, dass nicht von den **Händen**, von **Kleidungsstücken** etc. der zu untersuchende Stoff (Analyt) in das Probenahmegefäß gelangt. Die Kontaminationsfreiheit wird am besten dadurch sichergestellt, dass Urinproben jeweils nur in Straßenkleidung und – bei Nach-Schicht-Proben – nach dem Duschen gewonnen werden. Bei der Blutentnahme ist im Allgemeinen durch eine sorgfältige Reinigung und Desinfektion der Punktionsstelle eine ausreichende Kontaminationsfreiheit gesichert. Bei der Gewinnung von Ausatemluft soll die Probensammlung in einem gesonderten Raum erfolgen, der frei vom Analyten ist. Ausdünstungen aus der Kleidung sind zu vermeiden, so dass auch hier eine Untersuchung in Straßenkleidung zu empfehlen ist.

Darüber hinaus muss sichergestellt sein, dass durch das **Probenahmebesteck** und das **Probensammelgefäß** nicht ihrerseits eine Kontamination mit dem Analyten erfolgt. Dies ist z.B. häufig gegeben bei Aluminium, das in Folge seiner ubiquitären Vorkommensweise in der Erdkruste in vielen Materialien in Spuren vorhanden ist. Insbesondere Kunststoff-Sammelgefäße (Spritzen zur Blutgewinnung, Urin-Sammelgefäße) können z.B. Weichmacher oder andere organische Stoffe enthalten, die u.U. in der Körperflüssigkeit untersucht werden sollen. In beiden Fällen können falsch hohe Konzentrationen des zu untersuchenden Gefahrstoffes in der Körperflüssigkeit als Ergebnis resultieren. Umgekehrt können insbesondere Kunststoffgefäße u.U. von Analyten (insbesondere von organischen Stoffen) perfundiert werden, so dass in diesem Falle eine falsch niedrige Konzentration des Analyten in der Körperflüssigkeit als Ergebnis resultieren würde.

In – allerdings seltenen – Fällen könnte auch die Zusammensetzung der Kanüle zur Blutentnahme zu einer relevanten Kontamination (z.B. mit Chrom, Nickel) führen; in der Regel sind derartige „Verunreinigungen“ jedoch zumindest für die praktisch-klinische Tätigkeit in der betriebsärztlichen Praxis vernachlässigbar gering. Im Falle von Forschungsvorhaben und zum Vergleich verschiedener Proben auf Gruppenbasis könnten erforderlichenfalls die ersten 1-2 ml des gewonnenen Blutes verworfen werden.

Ungefährdet von einer Kontamination von außen oder durch das Probenahme- und Sammelbesteck sind in der Regel Stoffwechselmetaboliten von organischen Xenobiotika.

Es ist deshalb in jedem Fall dringend anzuraten, dass sich der Betriebsarzt oder die Betriebsärztin zunächst mit dem Labor, das die Untersuchungen vornehmen soll, in Verbindung setzt und die Fragen des **geeigneten Probenahmebestecks** und der **geeigneten Sammelgefäße** klärt; gute Analysen-Labors senden diese zu.

Insbesondere für die Gewinnung und Analyse von Lösungsmitteln im Blut ist auf eine Überführung eines definierten Volumens der Blutprobe in ein, ggf. mit Antikoagulans präpariertes, in seinem Gesamtvolumen definiertes Glasröhrchen mit chemisch inertem und gasdichtem Verschluss (z.B. Bördelglas mit Teflon-beschichteter Durchstichmembran) sicherzustellen; in einfachen Kunststoffspritzen würde das Lösungsmittel weitgehend verdampfen und zu einem falsch niedrigen Ergebnis der Konzentrationsangabe im Blut führen.

Für den Fall, dass Trennschritte der Probe erforderlich sind, beziehen sich diese in der Regel auf eine **Zentrifugation** von Blut, um Serum bzw. Plasma von zellulären Blutbestandteilen zu separieren. Eine geeignete Zentrifuge ist in vielen betriebsärztlichen Bereichen nicht verfügbar. Sofern die Zentrifugation erst im Labor erfolgt, ist zu prüfen, ob eine zwischenzeitlich u.U. einsetzende Hämolyse für das Untersuchungsergebnis relevant ist. Beim Zusatz von Antikoagulanzen zur Gewinnung von Blutplasma anstelle von Blutserum ist zu prüfen, ob dessen Inhaltsstoffe das Analyseergebnis verfälschen können; dies wird allerdings nur selten der Fall sein.

Eine Konservierung kann bei **Urinproben** erforderlich werden; dies bedeutet häufig die Einstellung eines bestimmten pH-Wertes, z.B. zur Analyse bestimmter niedermolekularer Proteine etc. Auch in diesen Fällen ist eine vorherige Absprache zur richtigen Vorgehensweise mit dem analysierenden Labor erforderlich.

Gleichermaßen ist zu prüfen, ob eine längere Lagerung der Probe das Analyseergebnis verfälschen würde, ob eine Lagerung ggf. bei Kühlschranktemperaturen oder gar unter Einfrieren der Probe erfolgen muss. Für den Versand ist zu prüfen, ob eine **Kühlung** der Probe (z.B. in Trockeneis) erforderlich ist. In jedem Fall sind die Vorgaben der **Hygienevorschriften** bezüglich biologischen Materials bei postalischem Versand zu berücksichtigen.

Eines der zentralen Probleme für den Betriebsarzt ist die Auswahl eines für die jeweilige Fragestellung geeigneten und qualifizierten Analysen-Labors. Häufig wird das „Haus-Labor“ des Betriebsarztes bzw. des betriebsärztlichen Dienstes mit der Analyse ohne nähere Rücksprache beauftragt. Dieses mag für Routine-Aufgaben qualifiziert sein und in Einzelfällen auch toxikologische Untersuchungen zur internen Exposition gegenüber Gefahrstoffen durchführen; die Frage der Qualitätssicherung von der präanalytischen Phase über den Analyseschritt bis zur Ergebnisinterpretation ist hierbei jedoch häufig offen. Die Erfahrung lehrt, dass insbesondere für spezielle Fragestellungen die Auswahl eines geeigneten und qualifizierten Labors von zentraler Bedeutung für die Qualität des BM ist, dem häufig nur unzureichende Beachtung geschenkt wird. Hier sollte bei einzelnen Laboratorien oder erfahrenen und anerkannten Ansprechpartnern des Biomonitoring (z.B. Universitäts-Instituten, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Berufsgenossenschaftlichen Einrichtungen, Ämtern für Arbeitsschutz der Länder, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin) nachgefragt werden. Sichergestellt sein sollte, sofern für den jeweiligen Gefahrstoff bzw. deren Metaboliten verfügbar, die Teilnahme des Labors an Ringversuchen; ggf. sollten aktuelle Qualitäts-Zertifikate angefordert werden.

Interpretation der Ergebnisse

Insbesondere für toxikologisch weniger erfahrene Betriebsärzte können sich bei der Interpretation der Befundergebnisse in Einzelfällen Probleme ergeben. Die gemessenen Konzentrationen der Analyten werden in der Regel **verglichen** mit **Konzentrationsbereichen**, wie sie in der **beruflich nicht exponierten Allgemeinbevölkerung** gefunden werden. Hierbei wird seitens des untersuchenden Labors meist nicht deutlich gemacht, ob sich diese Daten auf die regionale Bevölkerung im Umfeld des Labors bezieht oder auf andere Gruppen. Meist wird auch nicht deutlich, ob diese Vergleichswerte im analysierenden Labor ermittelt wurden und ob die gleiche Methode

wie bei der jeweils interessierenden betrieblichen Einzelanalyse zum Einsatz kam. Oft werden lediglich Vergleichswerte aus der Literatur entnommen, deren Übertragbarkeit auf die Bevölkerung im Einzugsbereich des Labors und deren methodische Vergleichbarkeit mit der konkreten Laboranalyse nicht dargelegt wird.

Verwirrend ist für den Betriebsarzt dann häufig auch die Angabe der **Vergleichswerte** der allgemeinen Bevölkerung. Hierbei werden Begriffe wie „Referenzwert“, „Normwert“, „obere Normgrenze“, „Referenzbereich“, „Normbereich“ meist in ihrer Bedeutung nicht definiert und ihre Vergleichbarkeit bzw. Unterschiede durch das analysierende Labor nicht dargelegt.

Die von qualifizierten Laboren meist zusätzlich gegebenen weiteren Bezugswerte, sofern diese in Deutschland festgelegt sind, sind für den Betriebsarzt häufig ebenfalls schwierig interpretierbar. Hierbei ist allerdings auch häufig ein Qualifizierungsdefizit bei den Ärzten zu konstatieren. Während der Begriff des „Biologischen Arbeitsstoff-Toleranzwertes“ (BAT) eine meist im Sinne der Bedeutung eines MAK-Wertes in der Luft vergleichbare Interpretation nach sich zieht, wird das „Expositions-Äquivalent für krebserzeugende Arbeitsstoffe“ (EKA) dagegen häufig nicht als Äquivalent der externen Exposition in Höhe des TRK-Wertes mit der nach Gleichgewichtseinstellung dann im biologischen Material nachweisbaren Gefahrstoff-Konzentration interpretiert; statt dessen wird häufig hieraus fälschlicherweise ein gesundheitsbasierter „Grenzwert“ abgeleitet.¹

Noch verwirrender ist die Angabe eines „Biologischen Leitwertes“ (BLW), der bereits in seiner Begriffsfestlegung durch die Senatskommission der deutschen Forschungsgemeinschaft eine heterogene Dignität aufweist und somit auch einem erfahreneren Betriebsarzt in der Interpretation Schwierigkeiten bereiten kann.

Vollends unübersichtlich wird die Situation, wenn dann noch umweltbezogene Vergleichswerte herangezogen werden, die sich in ihrer Definition, Herleitung und Ableitung von notwendigen Interventionsmaßnahmen von den arbeitsplatzbezogenen Werten unterscheiden; zu nennen sind hierbei insbesondere der „Humanbiomonitoring-Wert I“ und der „Humanbiomonitoring-Wert II“. Ebenfalls umweltbezogene Werte wie die Richtlinien (Guidelines) der WHO und wissenschaftlich abgeleitete Werte, wie z.B. der „no observed adverse effect level“ unterscheiden sich in ihrer Herleitung und Philosophie ebenfalls. Auf diese Werte wird in der Regel durch die analysierenden Labore kein Bezug genommen, im Einzelfall können entsprechende Fragen jedoch durch die Beschäftigten bzw. Betriebsräte aufgeworfen werden. Zur Beantwortung entsprechender Fragen ist im Wesentlichen eine gute Qualifizierung der Betriebsärzte, auch in diesen Nachbargebieten der Umweltmedizin, erforderlich.

In jedem Fall sollte dem Betriebsarzt durch das analysierende und qualifizierte Labor jedoch bei der Befundinterpretation Hilfestellung gegeben werden, ggf. auch durch nachgehende persönliche Kontaktaufnahme. Häufig ist auch für erfahrene Betriebsärzte, gerade bei seltenen Analysen im biologischen Material, nicht erkennbar, ob bereits bei geringfügiger Überschreitung bestimmter Referenzwerte oder Normbereiche dringliche Interventionsmaßnahmen am Arbeitsplatz angezeigt sind oder ob

¹ Mit der bis zur Drucklegung des Manuskripts erfolgten Novellierung der Gefahrstoffverordnung wird in der Luft einheitlich nur noch von „Luftgrenzwerten“, im biologischen Material von „Biologischen Grenzwerten“ gesprochen. Diese sind derzeit noch nicht neu festgesetzt worden.

gar konkrete Gesundheitsbeeinträchtigungen der betreffenden Mitarbeiter zu befürchten sind.

Besonderheiten bei Klein- und Mittelbetrieben

Neben den bereits genannten grundsätzlichen Schwierigkeiten ergeben sich insbesondere bei Klein- und Mittelunternehmen (KMU) häufig noch in einigen weiteren Bereichen besondere Probleme bei der Durchführung des Biomonitoring.

Dies betrifft zum einen die **Vermittlung der Indikation** zur Durchführung der Untersuchungen, die in diesem Fall in der Regel über den Unternehmer direkt zu erfolgen hat; hierbei können besondere Schwierigkeiten dann auftreten, wenn bei diesem keine Akzeptanz erreichbar ist.

KMU werden vom Betriebsarzt oft nur in größeren Abständen, Kleinstbetriebe oft in mehrjährigem Abstand aufgesucht. Es ist dann u.U. besonders schwierig, die Durchführung des BM zu einem **geeigneten Zeitpunkt** zu organisieren und insbesondere dann den **Probenversand** an ein geeignetes Labor in adäquater Weise sicher zu stellen.

Eine Problematik kann sich auch daraus ergeben, dass die Proben vom Betriebsarzt u.U. zunächst mitgenommen werden und dieser – insbesondere bei Anstellung in einer überbetrieblichen arbeitsmedizinischen Einrichtung – vielleicht erst nach längerer Zeit wieder in das Betriebsarztzentrum kommt, das den Probenversand dann erst organisiert. Dies kann zu besonderen Schwierigkeiten bei der adäquaten **Lagerung der Proben** führen.

Insbesondere auch wegen der oft nur seltenen Anwesenheit des Betriebsarztes im Betrieb ist die **Vermittlung der Untersuchungsergebnisse** an die betroffenen Arbeitnehmer und die Arbeitgeber oft verzögert, ebenso ist die Organisation und Umsetzung ggf. erforderlicher **Präventionsmaßnahmen** und die **Überprüfung der Effizienz von Interventionsmaßnahmen** mit besonderen Schwierigkeiten verbunden.

Zusammenfassend ist die Problematik des Biomonitoring unter besonderer Berücksichtigung der KMU in einem Regelkreis in Abbildung 1.9 dargestellt.

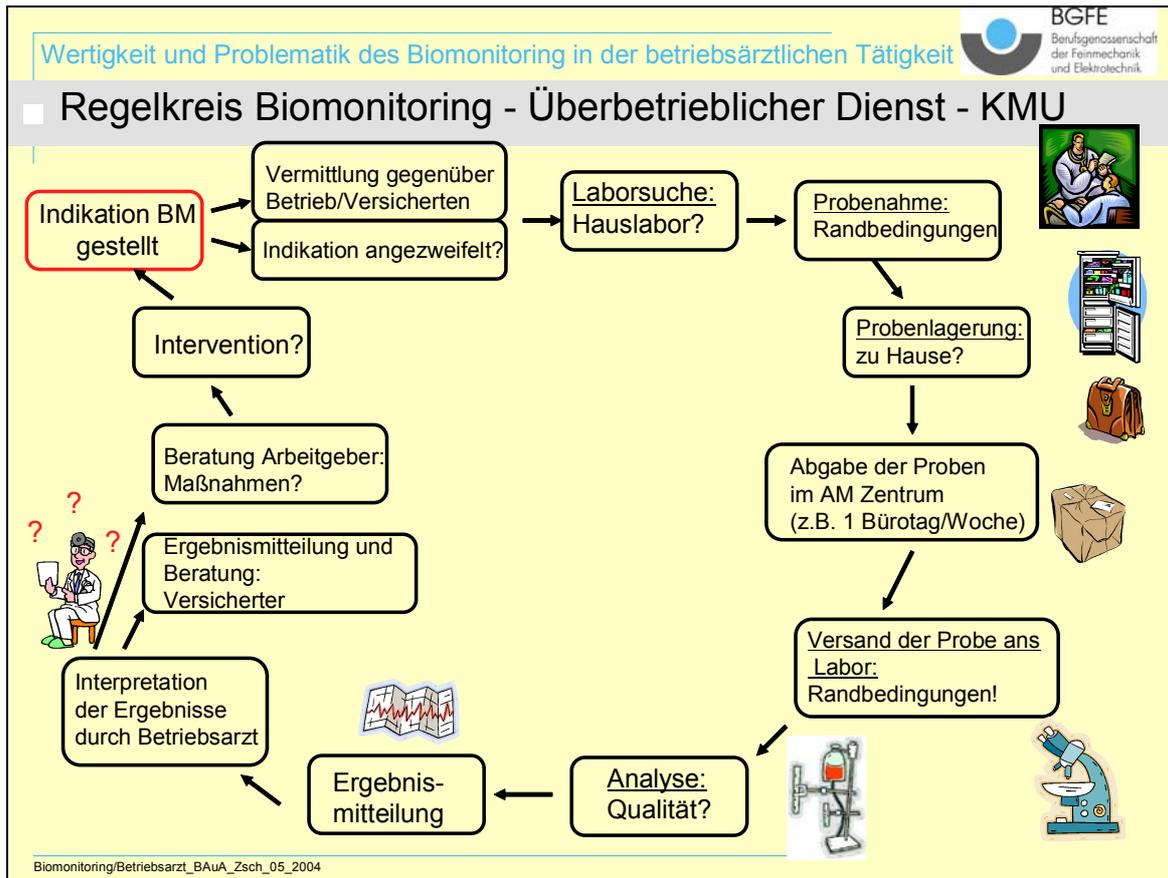


Abb. 1.9 Regelkreis Biomonitoring – Überbetrieblicher Dienst – KMU

Vorteile des Biomonitoring

Diese kritischen Anmerkungen sollen selbstverständlich nicht darüber hinweg täuschen, dass das BM bei entsprechender Indikationsstellung ein sehr wertvolles Instrument für die Beurteilung der Expositionssituation im Betrieb insgesamt wie auch für die Einzelfallberatung der Beschäftigten und der Unternehmer und die ggf. zu veranlassenden Maßnahmen und deren Kontrolle darstellt. Die Vorteile des BM sind zusammenfassend in Tabelle 1.8 dargestellt.

Tab. 1.8 Indikationen und Vorteile des Biologischen Monitoring

Indikationen und Vorteile des Biologischen Monitoring

- Unterstützung bei der Gefährdungsbeurteilung
- Globale Erfassung aller Quellen der individuellen, internen Exposition
- Unabhängigkeit der Ergebnisbewertung vom Aufnahmepfad
→ keine Einzelmessungen nötig (z.B. in der Luft)
- Erfassung der Belastungssituation auch unter Berücksichtigung von persönlicher Schutzausrüstung (PSA)
- Probenahme am Versicherten meist einfach und schnell (Blut, Urin)
- Überprüfung der Wirksamkeit von Schutz- und Interventionsmaßnahmen

Schlussfolgerungen und Ausblick

Insgesamt ist das Biomonitoring auch im Alltag als hervorragendes Instrument zur quantitativen Erfassung der internen Exposition anzusehen. Voraussetzung ist allerdings eine klare Indikationsstellung und eine Festlegung der ggf. erforderlichen Interventionsmaßnahmen. Während insbesondere in größeren Unternehmen meist eine gute Kenntnis über die Exposition gegenüber Gefahrstoffen und den sinnvollen Einsatz des Biologischen Monitoring auch in der praktischen betriebsärztlichen Tätigkeit gegeben sind, ist insbesondere bei mittelgroßen und kleineren Betrieben diese Kenntnis häufig nicht in ausreichendem Maße vorhanden.

In der allgemeinen Weiterbildung zum Arbeits- bzw. Betriebsmediziner stehen Fragen des Biomonitoring nicht im Vordergrund, ebenso wenig in der überwiegenden alltäglichen, betriebsärztlichen Praxis. Auch von der Zahl der Vorsorgeuntersuchungen, bei denen potenziell die Untersuchung von Gefahrstoffen bzw. deren Metaboliten in biologischem Material sinnvoll oder angezeigt ist, stellt nur einen vergleichsweise geringen Anteil an der Gesamtheit der Vorsorgeuntersuchungen dar. Unter diesen Konstellationen fehlt den praktisch tätigen Arbeitsmedizinern häufig eine fundierte Kenntnis über die notwendigen theoretischen Hintergründe, Indikationsstellungen, über die Aussagekraft bezüglich der potenziellen Zielorgane, der praktischen Vorgehensweise bei der Probengewinnung und der sachgerechten Interpretation von Befundergebnissen.

In der internationalen wie auch der deutschen Fachliteratur einschließlich von Übersichts- und Standardwerken werden von verschiedenen Seiten ausführliche Informationen zum Biomonitoring zahlreicher Gefahrstoffe gegeben. Diese sind in der Regel allerdings nicht so konzipiert, dass sie die gesamte Kette der oben skizzierten Einzelschritte von der Indikationsstellung über die praktische Durchführung der Probengewinnung bis hin zur Befundinterpretation und ggf. erforderlichen Maßnahmen am Arbeitsplatz abdecken.

Hinzu kommt, dass Betriebsärztinnen und Betriebsärzte angesichts der heutigen, auf Arbeits- und Kosteneffizienz ausgerichteten Arbeitssituation in der konkreten Einzelfallsituation häufig keine zeitaufwendige Literatursuche, Nachfragen bei Fachkollegen oder bei externen Institutionen vornehmen. Zudem ist im Einzelfall nicht immer sicher erkennbar, ob die eingeholten Informationen auch sachgerecht und seriös sind.

Zur Verbesserung der Situation ist deshalb zu empfehlen, von kompetenter Seite eine übersichtliche und alle der genannten Aspekte abdeckende, leicht zugängliche Information zu den wesentlichen der im betrieblichen Alltag relevanten Gefahrstoffe verfügbar zu machen. Dies könnte z.B. über die Internet-Auftritte der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM), der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), des Verbands Deutscher Betriebs- und Werksärzte (VDBW) o.ä. erfolgen.

Die TRGS 710 „Biomonitoring“ fasst die notwendigen Schritte und die wesentlichen Gesichtspunkte theoretisch bereits zusammen und kann als Anknüpfungspunkt für derartige weitere Konkretisierungen genutzt werden.

2 Biomonitoring – Praxisbeispiele

2.1 Biomonitoring beim Umgang mit komplexen Gefahrstoffgemischen auf Altlasten – Die Vorteile einer zentralen Datenerfassung

R. Rumler

Arbeitsmedizinischer Dienst der Tiefbau-Berufsgenossenschaft, München

1. Problematik und Aufgabe

Arbeiten in kontaminierten Bereichen sind in der Regel herkömmliche Bauarbeiten mit Exposition gegenüber Gefahrstoffen, verbunden mit teils weitreichenden technischen, organisatorischen und persönlichen Schutzmaßnahmen.

Untersuchungsschwerpunkte der arbeitsmedizinischen Betreuung von Arbeitnehmern in der Altlastensanierung liegen in der Durchführung von Biomonitoring (BM) und Eignungstests zum Tragen von persönlicher Schutzausrüstung.

BM-Eingangs- und Überwachungsuntersuchungen sind wichtig, insbesondere zur Dokumentation des Verlaufs, dem Nachweis von BAT- oder EKA-Wert-Überschreitungen und zur Überprüfung des Arbeitsschutzkonzeptes.

Die besonderen Umstände auf dem Bau (nicht stationäre Arbeitsplätze) erfordern für das BM Zeit (Anfahrt, Planung) und Mittel (Personal, Sach- und Analysekosten), weswegen BM auf dem Bau bislang eher die Ausnahme denn die Regel bedeutete.

Es liegt nahe, die zahlenmäßig knappen Untersuchungsergebnisse zusammenzufassen, einer zentralen Auswertung zuzuführen und die Ergebnisse den betreuenden ArbeitsmedizinerInnen zur Kenntnis zu bringen. Vor dem Hintergrund eines deutschlandweit operierenden Dienstes mit 70 Zentren und ca. 200 Ärzten sind lokal gewonnene Ergebnisse, die Allgemeingültigkeit haben könnten, von besonderer Bedeutung. Für ihre Verbreitung muss unter Berücksichtigung des Datenschutzes Sorge getragen werden. Die Aufgabe bestand demnach in der Etablierung einer zentralen BM-Erfassung, in Form einer Datenbank, die in der Folge den Namen „BioMoni“ tragen soll.

2. Beherrschung komplexer Gefahrstoffgemische

Selten ist ein Gelände nur mit einem Gefahrstoff kontaminiert, wie es beispielsweise bei Havarien von Gefahrstofftransporten mit einer definierten Substanz zu erwarten ist. In der Regel liegt ein komplexes Gefahrstoffgemisch vor, das im Hinblick auf die Atemluftüberwachung und das BM einer Eingrenzung auf die Stoffe bedarf, die die Funktion von Leitsubstanzen übernehmen können. Die Kriterien für diese Leitsubstanzen orientieren sich an toxikologischen Grundprinzipien wie Dosis-/Wirkungsprinzip, Aufnahmepfade, Schwere der zu erwartenden Erkrankung (z.B. Krebs) und an den Arbeitsverfahren, von denen der Grad der Mobilisierung aufnehmbarer Gefahrstoffe abhängt. Neben der Menge sind demnach physikalisch-chemische und toxikologische Stoffeigenschaften zu berücksichtigen, die es „lohnenswert“ erscheinen lassen, einen Stoff im BM weiterzuverfolgen. Gast eine Substanz beispielsweise bei Auskofferungsarbeiten leicht aus (Benzol, Benzolhomologe, CKW usw.) oder

heften sich Stoffe vornehmlich an Staubpartikel (z.B. PAH's, Dioxine), erhöht sich die Wahrscheinlichkeit ihrer inhalativen Aufnahme. Verbinden sich diese Eigenschaften mit einem hohen Schädigungspotenzial oder ist zu erwarten, dass der gleiche Stoff zusätzlich über die Haut aufgenommen werden kann, rücken solche Substanzen in den Mittelpunkt des Interesses. Es bedarf somit einer sorgfältigen Einschätzung jedes einzelnen auf dem Gelände vorgefundenen Stoffes nach den genannten Kriterien, um über den Weg der Kriterienhäufung die relevanten Gefahrstoffe festlegen zu können.

3. Indikation zum Biomonitoring

Das BM ist Teil des Diagnoserepertoires des Arbeitsmediziners und wird nach Indikation durchgeführt, wobei die TRGS 710 (Biomonitoring) richtungsweisend ist. Es erfordert gute Kenntnisse zum Metabolismus der zu untersuchenden Gefahrstoffe und eine enge Zusammenarbeit mit dem Analyzelabor. Außerdem setzt es ein hohes Maß an Flexibilität des Probennehmers voraus, der zum richtigen Zeitpunkt auf der Baustelle Proben zieht und nicht im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung im täglichen Praxisbetrieb.

Die externe Dosis ist häufig nicht verfügbar. Die Luftüberwachung auf Altlastenbaustellen hat sich in der Vergangenheit als schwierig erwiesen. Sie ist nicht immer repräsentativ, die Vorgaben der TRGS 402 sind schwer einzuhalten und sie gibt keine Auskunft über die Aufnahme durch die Haut. Eine generelle Indikation zum BM ist hierdurch gegeben. Entweder BM als Ergänzung zum Airmonitoring oder als Ersatz, wenn keine aussagefähigen Gefahrstoffmessungen in der Luft verfügbar sind.

Unter Berücksichtigung wirtschaftlicher Aspekte ist auf Altlasten der zielorientierte Einsatz zum BM gegeben, wenn Kontaminationsschwerpunkte baulich angegangen werden. Diese Überwachung der „hot spots“ per BM steht stellvertretend für die Gesamtbeaufschlagung durch die Baustelle. Bleibt unter worst case-Bedingungen – bei korrekt durchgeführtem BM – der Gefahrstoffnachweis negativ, ist auch bei den übrigen Bauaktivitäten nicht mit einer relevanten Aufnahme zu rechnen.

4. Zielvorstellungen und Aussagekraft

BM im Routinebetrieb ist die Erhebung von Einzelbefunden unter nicht wissenschaftlichen Kautelen. Wissenschaftlichen Ansprüchen kann und will die Erhebung nicht entsprechen, da in der Routine erhobene Daten immer Sekundärdaten sind und demnach nicht mit der Zielstellung „wissenschaftliche Auswertung“ erhoben wurden. Auch sind die im Einzelfall gewonnenen Erkenntnisse in der Regel nicht zu verallgemeinern, da jede Baustelle Individualitäten aufweist. Dennoch lässt die Gesamtdatenschau einige Erkenntnisse zur Gefahrstoffaufnahme auf Altlasten erwarten. Zu den Zielvorstellungen gehören deshalb Aussagen zu bislang ungeklärten Fragestellungen wie:

- Ist ein Arbeitsplatztyp besonders belastet?
- Gibt es nur in Einzelfällen auf Grund besonderer Verhältnisse erhöhte Gefahrstoffaufnahme? oder
- Gibt es auch bei wiederholten Untersuchungen durchgehend unauffällige Befunde, so dass eine Gefahrstoffbelastung für bestimmte Arbeitssituationen oder Gefahrstoffe unwahrscheinlich wird?

Weitere Ziele sind Aussagen zu BK-Verfahren auf Individual- oder Gruppenbasis sowie die Optimierung des BM-Einsatzes.

5. Umsetzung

Datenerhebung

Voraussetzung für eine Datenbankeinfassung ist eine standardisierte Dokumentation. Diese beinhaltet die zeitlichen Abläufe der Gefahrstoffkontakte, die getroffenen Schutzmaßnahmen und evtl. einflussnehmende konkurrierende Faktoren. Das sind im Wesentlichen die Angaben, die der Befundinterpretation dienen. Die Erfassung erfolgt in einem speziellen Erhebungsbogen, der folgende Kriterien erfüllt:

- erfragt werden so viele Items wie nötig und so wenige wie möglich
- die Gestaltung des Erhebungsbogens enthält eine klare Aufgliederung der Items
- der Bogen muss die Akzeptanz der Untersucher finden
- möglichst geringe Störung des arbeitsmedizinischen Routinebetriebes
- die Datenbankeingaben sind identisch mit dem Dokument für die Patientenakte (Arbeitshilfe statt zusätzliche Arbeit)
- eine Handlungs- bzw. Ausfüllanleitung muss vorhanden sein

Exposition				
➤ <u>Gefahrstoff(e)</u>				
· Exponent				
· Biomarker				
➤ <u>Arbeitssituation</u>				
· Unternehmen				
· Projekt				
· Baustelle				
· Beruf				
· exponierende Tätigkeit				
➤ <u>Chronotoxikokinetik</u>				
· keine Exposition				
· UG-Datum				
· exponiert seit				
· seit wann auf Baustelle				
· Expositionstage der letzten 7 Tage: (0-7)				
· Expositionstage der letzten 3 Monate: (1-92)				
· Datum der letzten Exposition				
· Uhrzeit der letzten Exposition				
· Uhrzeit der Probenahme				
· Zeitliche Zuordnung der Probe (QM-Kriterium)				
Individuelle Daten				
➤ <u>Biometrische Daten</u>				
· Alter				
· Größe				
· Gewicht				
➤ <u>Confounder</u>				
· Raucherstatus				
· Sonstiges				
PSA				
<u>Wie häufig getragen?</u>	<u>nie</u>	<u>gelegentlich</u>	<u>immer</u>	<u>keine Angaben</u>
Maske	x	x	x	x
Schutzanzug	x	x	x	x
Handschuhe	x	x	x	x
Stiefel	x	x	x	x
Schutzbelüftungsanlage	x	x	x	x

Abb. 2.1 Erhebungsbogen und seine Inhalte

Datentransfer

Die Materialgewinnung und die gleichzeitige Datenerhebung finden in der Regel im Bauwagen oder Container statt. Material und Aufzeichnung gehen danach verschiedene Wege zum untersuchenden Labor und in die Patientenakte. Die Zusammenführung erfolgt, wenn nach der Bestimmung das Ergebnis den Arzt – in der Regel auf dem Postweg – erreicht. Das primäre Handeln bestimmt dann das Untersuchungsergebnis, insbesondere bei BAT-/EKA-Wert-Überschreitungen, indem Nachbesserungen im Schutzkonzept durchgesetzt werden müssen. Während dieser Aktivitäten wird gelegentlich die Datenübermittlung vergessen und das eben gerade bei auffälligen Befunden. Um hier einen sicheren Transfer zu garantieren, haben wir Vereinbarungen mit dem untersuchenden Labor getroffen, indem Kopien der Befunddaten in regelmäßigen Abständen an BioMoni versandt werden. Dies gestattet die gezielte Einforderung fehlender Erhebungsbögen.

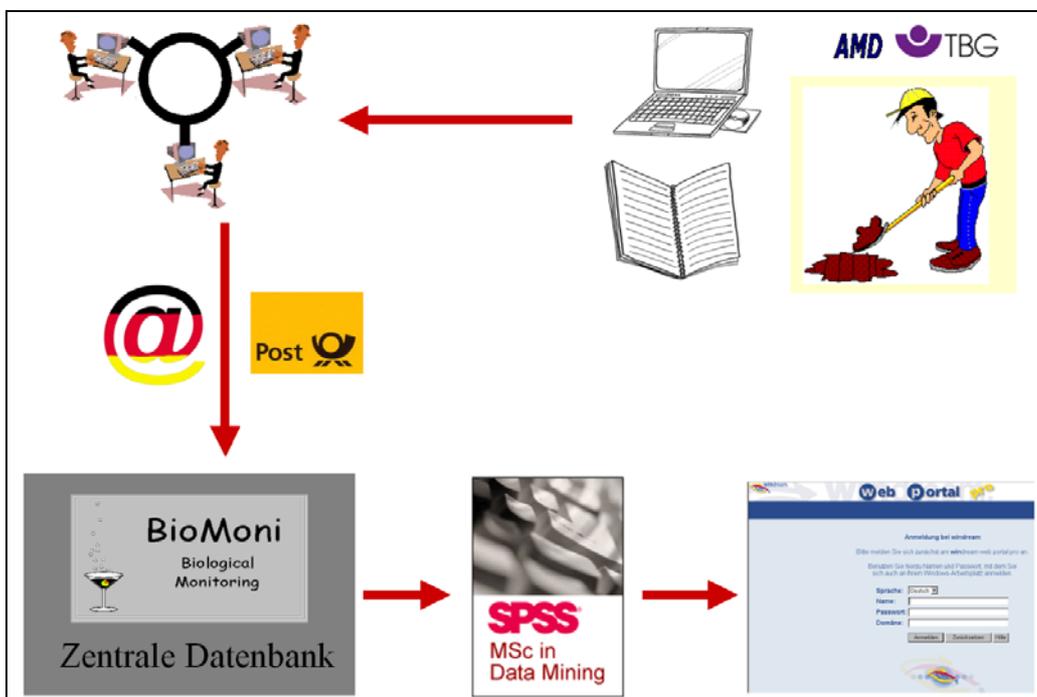


Abb. 2.2 Datentransfer und Verarbeitung

Rechnerunterstützung

Vom Konzept her war eine rechnergestützte Datenverarbeitung von der Erhebung über den Datentransfer, die Datenbankeingabe, die Auswertung, Aufbereitung und Weitergabe geplant. Hierzu wurde eine Software (Access-Maske) entwickelt, die periphere Eingaben ermöglicht und gleichzeitig auf Plausibilität prüft. Das Accessfile kann per Email an BioMoni verschickt werden, wo die Datensätze elektronisch übernommen werden. D.h. Übertragungsfehler werden ausgeschlossen. Dem Nutzer in der Peripherie erschließt die Software aber noch andere Möglichkeiten. Durch einen vorprogrammierten komfortablen Transfer in Excel können Auswertungen der eigenen Daten vorgenommen werden. Außerdem leistet eine Programmfunktion die Erstellung von Patienten-, Firmen-, Projekt- oder Gefahrstoff-bezogenen Berichten.

In BioMoni erfolgt die Datenpflege und Vorbereitung auf den Transfer in ein Statistikprogramm.

The screenshot shows the BioMoni software interface. At the top left, there is a logo and the text 'BioMoni Biological Monitoring'. Below this, there are several search criteria fields: 'Patient', 'Unternehmen', 'Arzt', 'Projekt', 'Gefahrstoff' (set to 'Blei'), and 'Datum'. There is also a button labeled 'Suchkriterien löschen'. Below the search criteria, there is a section labeled 'Ergebnis' containing a table with the following data:

	Einheit	Untersuchungsergebnis	Unter NWG	Kreatinin	BAT_Wert	EKA_Wert	Hintergrund_Ob	To
▶	µg/l Blut	37			300		100	
	µg/l Blut	46			300		100	
	µg/l Blut	54			300		100	
	µg/l Blut	46			300		100	
	µg/l Blut	< NWG			300		100	
	µg/l Blut	21			300		100	
	µg/l Blut	98			300		100	

Below the table, there is a pagination control showing 'Datensatz: 1 von 228'. At the bottom, there are buttons for 'Bearbeiten', 'Löschen', 'Bericht', and 'Exportieren'.

Abb. 2.3 BioMoni: Erhebungs-, Dokumentations- und Auswertungsinstrument

Auswertung

Die statistische Bearbeitung der Daten erfolgt in SPSS. Basisauswertungsalgorithmen wie Häufigkeiten, Mittelwerte, Standardabweichung u.ä. werden in einer Syntax festgeschrieben. Die Ergebnisse können bereits jetzt jederzeit aktualisiert abgerufen werden. Beispiele hierfür sind die (gefahrstoffbezogene) Belastung der Exponierten gegenüber den nicht Exponierten (Eingangsuntersuchung) oder die der Raucher gegenüber den Nichtrauchern usw. Diese Unterscheidungen können bis zum Bauprojekt heruntergebrochen werden.

Vorläufige Ergebnisse

Bislang wurden 2548 Datensätze erfasst. 661 Untersuchungen waren hiervon Ausgangsbefunde. Die Befunde werden mit einschlägigen Grenzwerten (BAT, EKA, AEW) verglichen. Es können auffällige Biomarker hinsichtlich der dokumentierten Expositionsszenarien und der BM-Erfassungsumstände dargestellt werden.

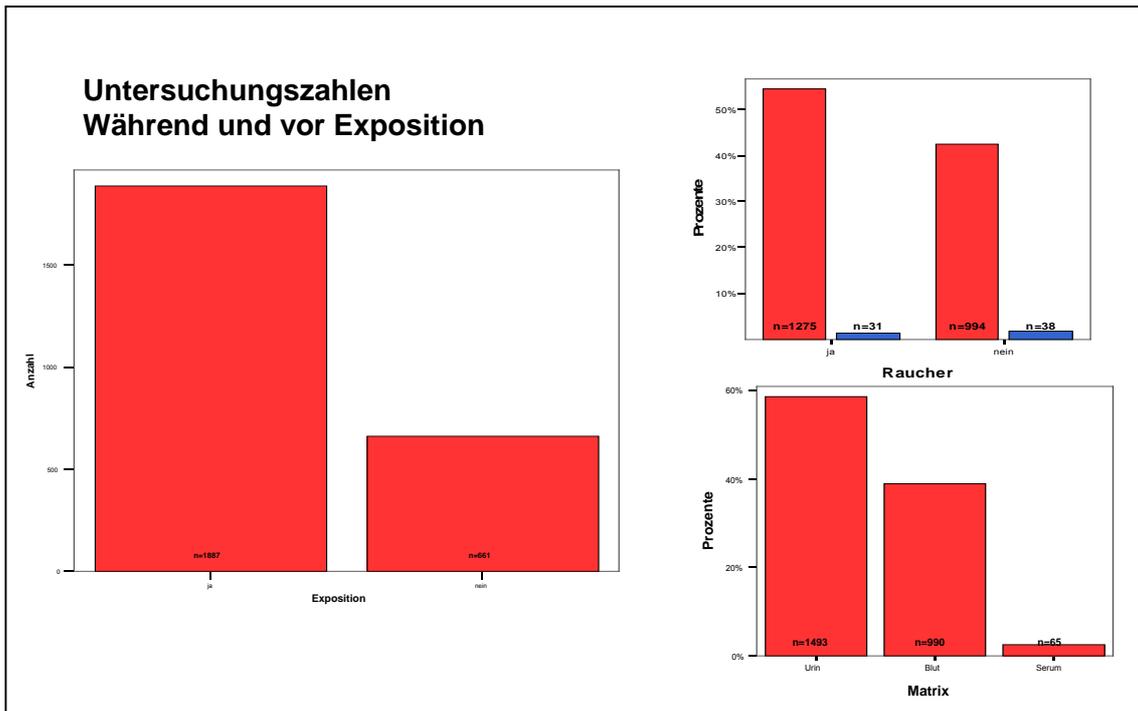


Abb. 2.4 Beispiele der Basisauswertung

Am Beispiel PAH-exponierter Arbeitsplätze kann gezeigt werden, wo Belastungsschwerpunkte vorliegen.

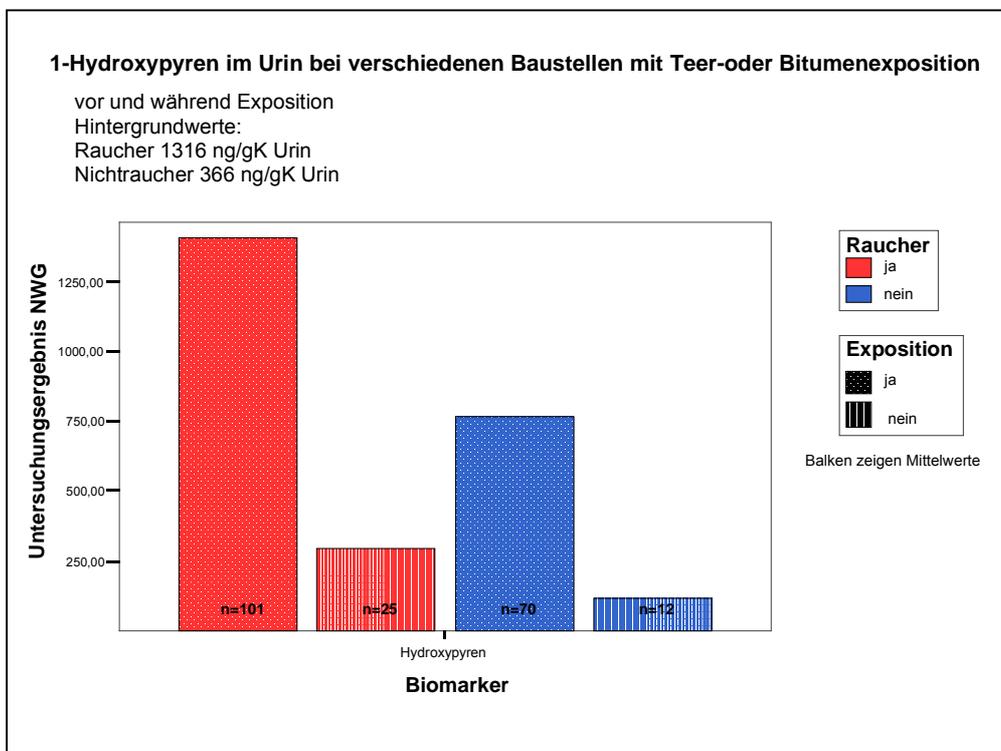


Abb. 2.5 Betrachtung PAH- exponierter Arbeitsplätze (1)



Abb. 2.6 Betrachtung PAH- exponierter Arbeitsplätze (2)

6. Zukünftige Aufgaben

Die bislang per Freitext festgehaltenen Umstände, die Baustelle betreffend, müssen kategorisiert werden. Das gleiche gilt für die individuellen konkurrierenden Faktoren wie den Fischkonsum bei Schwermetall-BM oder den Verzehr gegrillten Fleisches bei einem PAH-BM. Eine gute Kategorisierung, wie bei der bereits realisierten Erhebung des Rauchverhaltens, wird jedoch nur zum Teil gelingen. Hier zeigen sich die Grenzen statistischer Auswertung von Sekundärdaten.

7. Aussichten

Geplant ist eine Ausweitung des in der Routine erfassten BM auf alle Gewerke der Bauwirtschaft und eine kontinuierliche Auswertung und Berichterstattung. Hierzu müssen Auswertungsroutinen geschrieben werden, die den Survey repräsentativ wiedergeben und eine nutzergerechte schnelle Informationsquelle darstellen. Als Verbreitungsmedium bietet sich das Internet mit autorisiertem Nutzerzugang an.

2.2 Erfahrungen mit dem Biomonitoring bei beruflicher Aluminium-Belastung

W. Zschiesche¹, K.-H. Schaller², St. Letzel³

¹ Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik, Köln

² Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg

³ Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Mainz

Einleitung

Aluminiumwerkstoffe werden aufgrund ihrer günstigen Eigenschaften zunehmend im Bereich verschiedener Technologien und Anwendungsbereiche eingesetzt. Die Schwerpunkte liegen hierbei im Behälterbau, Schienenfahrzeugbau, Lkw- und Transportfahrzeugbau, im Schiffbau und neuerdings auch in der Pkw-Fertigung. Darüber hinaus wird es als Pigment in der Farb-, Lack- und Kunststoffindustrie verwendet, außerdem als leicht oxidier- und brennbares Material in der Pyrotechnik und in der Herstellung von Hohllochsteinen sowie in der Verpackungs- und Elektronikindustrie.

Zu den besonders gewünschten Eigenschaften als Werkstoff zählen hohe Korrosionsbeständigkeit, geringes spezifisches Gewicht, hohe Festigkeit und gute Verarbeitungsfähigkeit. Für einige Bereiche ist auch die gute thermische Leitfähigkeit und elektrische Leitfähigkeit erwünscht. Im Bereich der Pyrotechnik (Aluminiumpulver) wird die leichte Brennbarkeit und die katalytische Wirkung im Sinne einer Hydrolyse von Wasser mit Bildung von Sauerstoff und Wasserstoff gewünscht (z.B. als Treibmittel in der Herstellung von Hohllochsteinen).

Darüber hinaus lässt sich Aluminium gut recyceln, so dass ein hoher Anteil der Aluminiumwerkstoffe aus Sekundäraluminium gewonnen wird.

Die **Aufnahme in den Organismus** erfolgt überwiegend inhalativ, sie ist jedoch auch gastrointestinal möglich. Aluminium verteilt sich weitgehend homogen im gesamten Organismus, wobei insbesondere in der Lunge eine höhergradige Speicherung erfolgt. Die Ausscheidung erfolgt ganz überwiegend renal.

Gesundheitliche Gefährdungen und Krankheitsbilder

Im Bereich der beruflichen Einwirkungen von Aluminium sind durch inhalative Belastungen mit Al-Pulver, insbesondere wenn dies nicht gefettet ist, sowie bei der Inhalation von aluminiumoxidhaltigem Rauch, wie insbesondere bei der Bauxit-Herstellung und dem Einschmelzen von Korund, entzündliche Erkrankungen der tiefen Atemwege und der Lunge mit Ausbildung von Lungenfibrosen (Aluminose) bekannt geworden und werden als Berufskrankheit nach Nummer 4106 der BK-Liste anerkannt. Bisher war weitgehend ungeklärt, ob auch Aluminiumschweißer, die einer komplexen Schweißrauchmatrix ausgesetzt sind, gehäuft an Lungenfibrosen oder deren Vorstadien erkranken.

Aus dem Bereich der Dialyse, bei der die Patienten in der Vergangenheit teilweise sehr hohen internen Al-Konzentrationen ausgesetzt waren, sind darüber hinaus En-

zephalopathien (Dialyseenzephalopathie) sowie dialysebedingte Osteomalazien bekannt geworden.

Inwieweit durch niedrigere interne Al-Expositionen an derzeitigen Arbeitsplätzen ebenfalls ein erhöhtes Enzephalopathierisiko besteht, ist derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Grenzwerte

Im Bereich der Luft sind für Aluminium bisher keine rechtsverbindlichen Grenzwerte festgelegt worden. Für diesen Bereich gelten die allgemein gültigen Staubgrenzwerte für A- und E-Staub nach TRGS 900. Die DFG hat darüber hinaus einen MAK-Wert von 1,5 mg/m³ für die A-Staub-Fraktion festgelegt. Im biologischen Material ist ein BAT-Wert von 200 µg/l Urin für den Nachschichtwert festgelegt. Die obere Normgrenze der Al-Konzentrationen im Urin und im Plasma betragen 25 bzw. 10 µg/l. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 2.1.

Tab. 2.1 Grenzwerte* und obere Normgrenzen für Aluminium am Arbeitsplatz und im biologischen Material

Luftgrenzwert TRGS 900: A- Staub	3 mg / m ³
Luftgrenzwert TRGS 900: E- Staub	10 mg / m ³
MAK- Wert DFG: A- Staub	1,5 mg / m ³
BAT- Wert	200 µg / l Urin
Obere Normgrenze Al im Urin	25 µg / l
Obere Normgrenze Al im Blutplasma	15 µg / l

* Entsprechend der neuen Gefahrstoffverordnung werden Grenzwerte in der Luft nunmehr als „Arbeitsplatzgrenzwerte“, Grenzwerte im biologischen Material als „biologische Grenzwerte“ bezeichnet. Diese Terminologie ist in dem Manuskript noch nicht berücksichtigt. Unberührt hiervon bleiben die Begriffe „MAK“ und „BAT“ als wissenschaftlich begründete Grenzwerte der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Ergebnisse und Befunde bei Aluminium-exponierten Personen

Aluminiumpigmentherstellung

Im Rahmen einer Querschnittuntersuchung an insgesamt 53 Beschäftigten in der Aluminiumpigmentherstellung unter Verwendung von größtenteils nicht oder nur schwach gefettetem Aluminiumpulver wurden überwiegend hohe, größtenteils über den Grenzwerten liegende Luftkonzentrationen und Al-Konzentrationen im biologischen Material gefunden. Die Luftkonzentrationen im Atembereich (Personal Air Sampling) für E-Staub lagen im Mittel bei 12,1 mg/m³ bei einer maximalen Konzentration von 21,0 mg/m³, die Al-Konzentrationen im Urin lagen im Mittel bzw. im Median mit 103 bzw. 63 µg/g Kreatinin zwar unterhalb des BAT-Wertes (der Kreatinin-Bezug wurde zur Korrektur von Diurese-Effekten gewählt), jedoch überschritten 17 % der Probanden den BAT-Wert bei einer gemessenen maximalen Konzentration von 935 µg/g Kreatinin. Auch die Normwerte im Plasma wurden regelhaft überschritten. Eine Übersicht ergibt sich aus Tabelle 2.2.

Tab. 2.2 Ergebnisse des Luft- und Biomonitorings in der Al-Pigmentindustrie

Pulverfertigung (ungefettet): Querschnittuntersuchung				
Luftmonitoring (Einatembare Staub im Atembereich):				
<i>mg / m³</i>	Mittelwert		Minimum	Maximum
<i>n = 10</i>	12,1		5,0	21,0
Biomonitoring (Al im Urin nach Schicht):				
<i>µg / g Kreatinin</i>	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
<i>n = 53</i>	103	63	9	935
<i>> BAT-Wert: n = 9 = 17 %</i>				
Biomonitoring (Al im Plasma nach Schicht):				
<i>µg / l</i>	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
<i>n = 53</i>	14	9	9	89

Kasuistische Befunde belegen, dass bereits nach vergleichsweise kurzen, jedoch hohen Expositionen oft lang anhaltende interne Al-Belastungen bestehen, die große biologische Halbwertszeiten im Bereich von Wochen bis Monaten aufweisen. So wurde bei einem Beschäftigten, der etwa 2,5 Jahre in der Al-Pulver-Herstellung beschäftigt war und dabei trockenen Reizhusten, Belastungsdyspnoe und eine bronchiale Hyperreagibilität entwickelt hatte, noch etwa 3 Jahre nach Aufgabe dieser Tätigkeit eine Al-Konzentration von 187 µg/l Urin nachgewiesen. In der Lungenfunktion fanden sich zu diesem Zeitpunkt bereits Zeichen einer restriktiven Ventilationsstörung und einer Gasaustauschstörung. Als Ursache ließ sich eine Lungenfibrose nachweisen (Abb. 2.7 und 2.8).

**Abb. 2.7** Rö-Übersichtsaufnahme in pa Strahlengang bei Aluminose



Abb. 2.8 HRCT-Aufnahme bei Aluminose
Die Erkrankung wurde als BK Nr. 4106 anerkannt

Aluminium-Schweißen

Im Rahmen einer durch den HVBG und die VMBG geförderten Längsschnittstudie wurden insgesamt 47 langjährige Aluminiumschweißer untersucht. Diese hatten im Mittel bereits 10 Jahre (Bereich: 5 bis 40 Jahre) Aluminium-Werkstoffe überwiegend mit dem Metallinertgasverfahren (MIG-Schweißen, siehe Abb. 2.9) im Waggonbau, im LKW-Aufliegerbau, im Behälterbau sowie in der Fertigung von Kleinteilen bearbeitet.



Abb. 2.9 Schweißarbeiten mit dem MIG-Verfahren an einem Aufliegergestell

Hierbei waren überwiegend keine oder nur unzureichende Absaugmöglichkeiten gegeben. Zu einem geringen Teil wurden zu Beginn der Studie fremdbelüftete Helme getragen.

Im Rahmen der ersten Querschnittuntersuchung fanden sich in diesem Kollektiv beim Personal Air Sampling im Atembereich der Schweißer hinter dem Schweißerschutzschirm **Gesamtstaubkonzentrationen** im Bereich des zu Beginn der Studie noch gültigen allgemeinen Staubgrenzwertes für Feinstaub von 6 mg/m^3 . Dieser Grenzwert wurde in 47,7 % der Probenahmen überschritten, der danach geltende Grenzwert von 3 mg/m^3 A-Staub wurde in rund 75 % der Messungen überschritten (siehe Tabelle 2.3).

Tab. 2.3 Luftkonzentrationen im Atembereich von Schweißern im Waggon- und Behälterbau

Schweißrauchkonzentrationen im Atembereich <i>gemessen als einatembarer Staub</i> <i>(zeitgewichtete Mittelwerte)</i>	
<i>n = 44</i>	<i>mg / m³</i>
Median	6,0
Mittelwert	7,2
Standardabweichung	6,26
Minimum	nicht wägbare
Maximum	31,5
> Allgemeiner Staubgrenzwert (6 mg/m^3) : n = 21 = 47,7 %	

Auch im **biologischen Material** fanden sich im Durchschnitt hohe interne Al-Belastungen. Die Median- bzw. Mittelwerte der renalen Al-Ausscheidung lagen um ca. $100 \mu\text{g/g}$ Kreatinin; in 14,6 % war eine Überschreitung des BAT-Wertes von $200 \mu\text{g/l}$ (hier: bezogen auf Gramm Kreatinin) nachzuweisen. Auffällig ist, dass sich die Vor- und Nachschichtwerte im Urin nicht wesentlich unterschieden (siehe Abb. 2.10). Der Kreatinin-Bezug wurde zur Korrektur diuretischer Effekte gewählt.

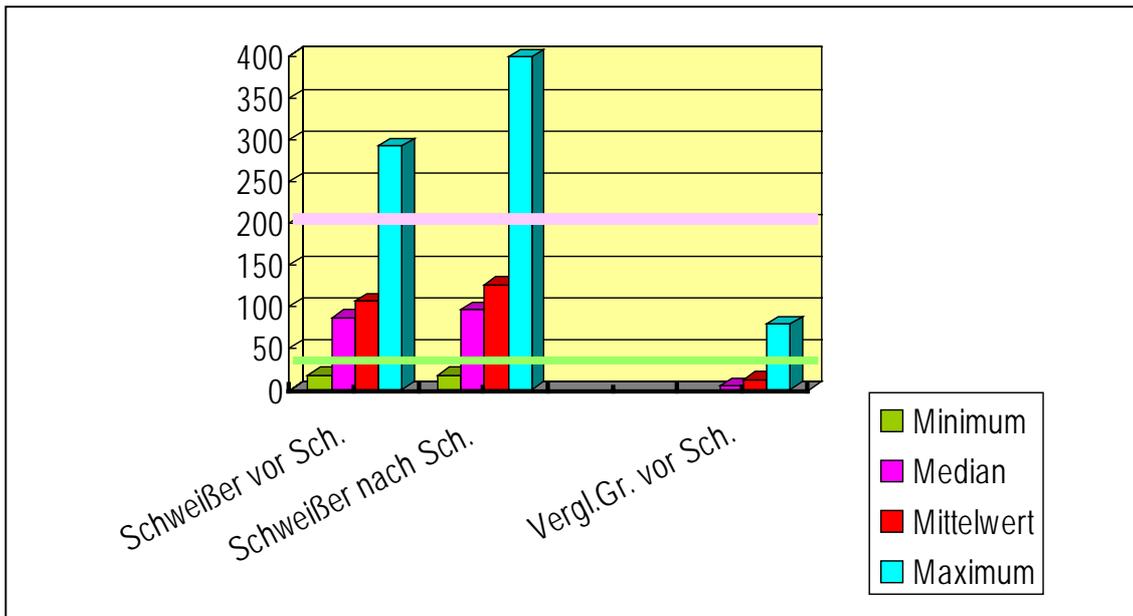


Abb. 2.10 Al-Konzentrationen im Urin von langjährigen Al-Schweißern im Waggon- und Behälterbau vor und nach Schicht. Angegeben sind die Werte von 41 Schweißern und 37 Vergleichspersonen in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin; markiert sind die obere Normgrenze ($25 \mu\text{g/g}$ Krea) und der BAT-Wert ($200 \mu\text{g/g}$ Krea)

Parallel hierzu verhielten sich die Al-Konzentrationen im Blutplasma (siehe Abb. 2.11).

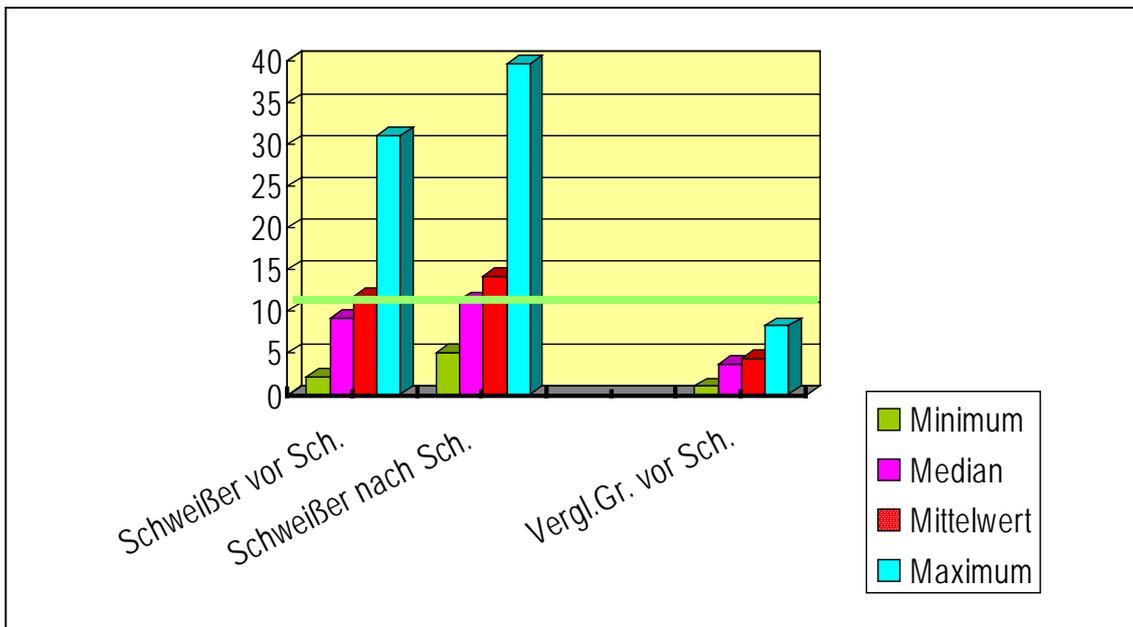


Abb. 2.11 Al-Konzentrationen im Blutplasma von langjährigen Al-Schweißern im Waggon- und Behälterbau vor und nach Schicht. Angegeben sind die Werte von 41 Schweißern und 37 Vergleichspersonen in $\mu\text{g/l}$; markiert ist die obere Normgrenze ($10 \mu\text{g/g}$ Krea)

In 15,9 % (N=7) fanden sich in der HRCT-Untersuchung der **Lunge** Hinweise auf eine Alveolitis, die nach Art und Verteilung der Befunde denjenigen bei Al-Pulverarbeitern entsprachen (siehe Abb. 2.12). Manifeste Lungenfibrosen ließen sich in dem Schweißerkollektiv nicht nachweisen. Die Probanden mit derartigen Auffälligkeiten wiesen im Durchschnitt höhere externe und interne Belastungen und häufigere Überschreitungen des bei Studienbeginn geltenden Allgemeinen Staubgrenzwertes und des BAT-Wertes auf als die nicht betroffenen Probanden.



Abb. 2.12 Röntgenologische Zeichen einer Alveolitis im HRCT bei einem langjährigen Aluminium-Schweißer im Waggonbau

Im **Verlauf** der insgesamt fünfjährigen **Längsschnittuntersuchung** der Probanden zeigten sich im Bereich der Luftmessungen, auch bei gleichartigen Tätigkeiten am selben Arbeitsplatz, zu verschiedenen Probenahmezeitpunkten zum Teil deutlich differierende Staub- bzw. Rauchkonzentrationen im Atembereich. Demgegenüber waren die renalen Al-Ausscheidungen nach Schicht bei gleichartigen Tätigkeiten im zeitlichen Verlauf recht konstant (Beispiel siehe Tab. 2.4).

Tab. 2.4 Verhalten von Luftstaubkonzentrationen im Atembereich und Al-Konzentrationen im Urin bei einem langjährigen Al-Schweißer

Tätigkeit					Atemschutz/Absaugung				
<u>1999</u>	<u>2000</u>	<u>2001</u>	<u>2002</u>	<u>2003</u>	<u>1999</u>	<u>2000</u>	<u>2001</u>	<u>2002</u>	<u>2003</u>
Aufliegerbau; Schlosser- und Schleifarbeiten	Aufliegerbau Untergestell; Schweißerhelfer bei MIG-Schweißen	dito, viel Schleifen	dito, viel Schleifen und Sägen	dito	nein	nein	nein	nein	nein
Staubkonzentration (zeitgewichteter Mittelwert) <i>mg / m³</i>					Al-Urin nach Schicht <i>µg / g Kreatinin</i>				
2,1	7,8	15,6	6,6	2,8	140	152	160	124	74

Im Verlauf der Längsschnittbetrachtung war auch nach **Beendigung der Exposition die interne Al-Belastung des Organismus** längerfristig deutlich erhöht und fiel erst im Verlauf von Monaten bis Jahren signifikant ab. Als Beispiel sind die Verläufe der Luft- und der internen Exposition anhand der renalen Al-Ausscheidung von zwei Probanden dargestellt, die nach der ersten Querschnittuntersuchung berentet worden waren (siehe Tab. 2.5). Unsere Erfahrungen decken sich mit den publizierten Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen.

Tab. 2.5 Verlauf der renalen Al-Ausscheidung nach Ende der Exposition bei zwei langjährigen Al-Schweißern im Aufleger- bzw. Waggonbau

Pro-band	Staubkonzentration (zeitgewichteter Mittelwert) <i>mg / m³</i>					Al- Urin nach Schicht <i>µg / g Kreatinin</i>				
	<u>1999</u>	<u>2000</u>	<u>2001</u>	<u>2002</u>	<u>2003</u>	<u>1999</u>	<u>2000</u>	<u>2001</u>	<u>2002</u>	<u>2003</u>
a	7,1	-	-	-	-	164	-	178	-	96
b	8,5	-	-	-	-	312	213	-	174	177



Schlussfolgerungen

- Aluminium ist ein moderner, in der Arbeitswelt zunehmend verwendeter und verarbeiteter Werkstoff
- Arbeitnehmer können bei der Verarbeitung von Aluminiumwerkstoffen zum Teil hohen bis sehr hohen Belastungen im Atembereich wie auch im Organismus ausgesetzt sein
- Dies betrifft insbesondere die offene Verarbeitung von Aluminiumpigmenten sowie das Schweißen mit dem Metallinertgas-Verfahren (MIG)
- Primäres Zielorgan ist die Lunge; ungeklärt ist, ob auch das Zentralnervensystem betroffen sein kann
- Luftstaubmessungen können, auch bei vergleichbarer Tätigkeit, im zeitlichen Verlauf zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen der Belastungsbeurteilung im Atembereich führen
- Demgegenüber erweist sich das Biologische Monitoring als robuster, zuverlässiger und über längere Zeiträume stabiler Indikator der internen Belastung
- Dies gilt, soweit die bisherigen Erfahrungen Schlussfolgerungen zulassen, auch für das Zielorgan „Lunge“

- Insbesondere bei langjähriger, höhergradiger Exposition erweist sich die biologische Halbwertszeit von Aluminium als ausgesprochen lang (Monate bis Jahre)
- In derartigen Fällen sind Variationen im Schichtverlauf ebenso wie der konkrete Zeitpunkt der Probenahme nicht bedeutsam
- Ungeachtet der Exposition im Atembereich lässt sich mit dem Biomonitoring eine besondere gesundheitliche Gefährdung abschätzen
- Die vorliegenden Untersuchungen belegen, dass insbesondere bei längerfristiger Überschreitung des BAT-Wertes bzw. des biologischen Grenzwertes eine erhöhte Gesundheitsgefährdung der Lunge gegeben ist
- Mit Hilfe des Biomonitorings lassen sich langfristig Expositionsabschätzungen auch retrospektiv vornehmen
- Das Biomonitoring gestattet in besonders guter Weise die Überprüfung der Effektivität von Schutzmaßnahmen
- Die Erfahrungen, insbesondere bei MIG-Schweißern, sind unter Gesichtspunkten der Prävention in die Neufassung des G 39 „Schweißrauche“ eingeflossen
- Aluminium-Schweißer sollen deshalb mit Hilfe des Biomonitorings überwacht werden
- Bei Überschreitung des BAT-Wertes werden eingehende diagnostische Maßnahmen im Bereich der Lunge (Lungenfunktion, ggf. hoch auflösende Computertomographie) sowie Maßnahmen zur Reduktion der Belastung empfohlen

2.3 Belastung und Beanspruchung durch Styrolimmission in verschiedenen Bereichen der Kunststoffverarbeitung – Maßnahmen zur Verfahrensoptimierung

M. Rentzsch

Institut für Arbeits- und Sozialhygiene Stiftung, Berlin

1. Einführung

Styrol dient zur Herstellung unterschiedlicher Arten von Kunststoffen wie bspw. Polystyrol, synthetischem Kautschuk, ungesättigten Polyesterharzen (UP-Harze). In einem Pilotprojekt wurde die Be- und Verarbeitung von glasfaserverstärkten Polyesterharzen im Zusammenhang mit der Fertigung und Beschichtung von Großbehältern und Rohren für den Transport und die Lagerung flüssiger Medien (z.B. Heizöl, Brauchwasser, Abwasser) untersucht mit dem Ziel, die vorhandenen Konzentrationen im Arbeits- und Umweltbereich zu bestimmen, zu bewerten und Schlussfolgerungen bzw. Maßnahmen zur Einhaltung der MAK- und MIK-Werte und damit zur Vermeidung von Gesundheits- und Umweltschäden abzuleiten.

Die ungesättigten Polyesterharze wurden in flüssiger Form mit Glasfaserfäden oder -matten durch spezielle Laminierverfahren zu Verbundwerkstoffen geformt und ausgehärtet. Zur Herstellung der Formteile kamen verschiedene Technologien zur Anwendung:

- weitgehend manuelle Laminierung geometrisch komplizierter Formteile, wie Behälterböden und -deckel, Dome usw.,
- teilmechanisierte Wickellaminierung von rotationssymmetrischen Werkstücken auf entsprechend zylindrischen Kernen und
- die Fertigung großer ebener Halbzeugplatten auf einem Langtisch, die nach Aushärtung und Zuschnitt zu Großbehälterelementen geformt und montiert wurden.

Beispielsweise führt ein rotationssymmetrischer Wickelkern, beaufschlagt mit Fäden und Matten im Harzbad getränkt zur Herstellung von Rohren. Durch Zugabe von Härtern bzw. Beschleunigern können Geschwindigkeit und Qualität des Aushärtens positiv beeinflusst werden.

2. Arbeitsbereichsanalyse

Nach den Technischen Regeln für Gefahrstoffe TRGS 402 [1] ist in den relevanten Fertigungsbereichen Wickeln, Pressen, Faserharzspritzen, Injizieren und Handlaminieren eine Arbeitsbereichsanalyse zur Ermittlung der Styrolkonzentrationen durchgeführt worden. Styrol ist eine farblose, stark lichtbrechende Flüssigkeit, die ausgeprägt riecht sowie augen- und schleimhautreizend wirkt. Die Geruchsschwelle von 0,05 bis 0,08 ml/m³ liegt weit unterhalb der maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK) von 86 mg/m³.

Styrol wird im Rahmen des Stoffwechsels beim Menschen zum großen Teil in Mandelsäure (MA) und Phenylglyoxylsäure (PGA) umgewandelt und über den Urin ausgeschieden. Deshalb wurden neben den personen- und ortsbezogenen Arbeitsplatzkonzentrationen die Konzentrationen der Metaboliten des Styrols MA und PGA als

Indikatoren für die Beanspruchung gemessen. Das Versuchsdesign für die Arbeitsbereichsanalyse ist Tabelle 2.6 zu entnehmen.

Tab. 2.6 Versuchsdesign

Versuchsdesign (Testplan)		
Belastungs- indikator	Arbeitsplatzkonz. von Styrol [mg/m^3]	
Langzeit-	personenbezogene Methoden	örtliche verfahren
↑ ↓ Beanspruchungs- indikator	Biologische Exposition [mg/l] Mandel- säure	Phenylglyoxyl- säure

Als Versuchspersonen wurden 12 gesunde deutsche Arbeitnehmer im Alter von 30 bis 55 Jahren (10 männlich, 2 weiblich) einbezogen.

Typische Schichtmittelwerte aus der Fachliteratur für verschiedene Arbeitsverfahren sind Tabelle 2.7 zu entnehmen.

Tab. 2.7 Schichtmittelwerte (mg/m^3) für verschiedene Arbeitsverfahren [2]

Verfahren	Typische Werte	Maximalwerte
Wickeln	700	1600
Handlaminieren	400	1200
Faserspritzen	300	1100
Maschinelle Verfahren	120	570

Die relativ großen Unterschiede sind bedingt durch unterschiedliche

- Arbeitsverfahren und Arbeitstechnologien,
- Abmessungen der Werkstücke,
- Rezepturen,
- Raumverhältnisse.

Der Messwert-Grenzwert-Vergleich in verschiedenen Fertigungs- bzw. Arbeitsbereichen vor der Verfahrensoptimierung ist aus Tabelle 2.8 ersichtlich.

Tab. 2.8 Messwert-Grenzwert-Vergleich vor Verfahrensoptimierung

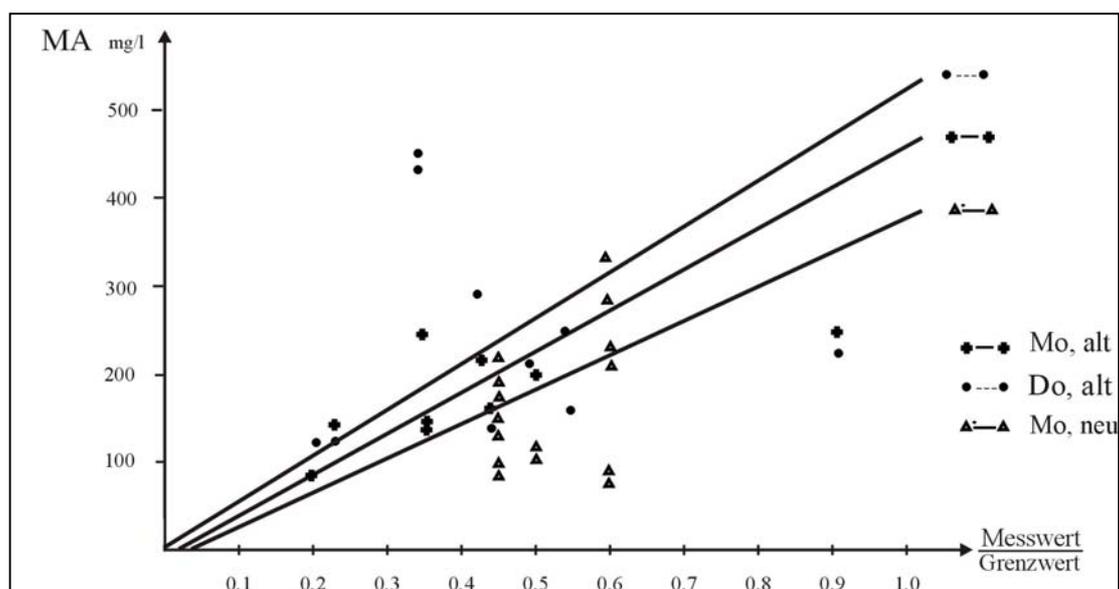
Arbeitsbereich	Messwerte mg/m ³	Grenzwert mg/m ³
Lackieren GFK.Tanks	109	86
Montage GFK-Tanks	98	86
Fertigung Platten	100,6	86

3. Bewertung von Belastung und Beanspruchung

Gemäß Versuchsdesign sind neben der Arbeitsplatzkonzentration als Belastungsindikator die Urinmetaboliten MA und PGA im Spontanurin jeweils am Schichtende zu Beginn und am Ende der Arbeitswoche als Beanspruchungsindikatoren gemessen worden. Auszugsweise werden hier die Ergebnisse zur Mandelsäure dargestellt.

Der korrelative Zusammenhang von Belastungs- und Beanspruchungsdaten bezogen auf MA ist Abbildung 2.13 zu entnehmen, d.h. die Beanspruchung wächst mit zunehmender Belastung. Die Unterschiede zwischen den Wochentagen lassen auf eine Akkumulation der Metaboliten schließen. Die große Streuung der Messwerte ist u.a. auf die große Standardabweichung der Sammelzeiten des Spontanurins zurückzuführen.

Deutlich nachzuweisen ist auch die Absenkung der Konzentration von MA in mg/l nach erfolgter Sanierung (s. Abschnitt 4).

**Abb. 2.13** Zusammenhang von Arbeitsplatzkonzentration und biologischer Exposition von Styrol vor und nach der Sanierung

4. Maßnahmen zur Verfahrensoptimierung

Um Varianten zur Verfahrensoptimierung und damit zur Verbesserung der Arbeits- und Umweltbedingungen entwickeln zu können, mussten zunächst die Ursachen der auftretenden Schadstoffbelastungen und die Schwachstellen der vorhandenen Lüftungsanlagen analysiert werden. Mögliche Maßnahmen zur Verringerung der Emission und Immission von Styrol sind in ihrer hierarchischen Reihenfolge einschließlich einer Kosten-Nutzen-Betrachtung Tabelle 2.9 zu entnehmen.

Tab. 2.9 Hierarchie von Maßnahmen zur Reduktion von Styrolemission und -immission

Kategorie der Maßnahme	Kosten-Nutzen-Verhältnis
1 Prospektive M. - Substitution von Styrol	- kostengünstig - gefahrungsfrei
2 Präventive M. - Reduktion der Styrolemission durch hautbildende Stoffe	} Kombination beider Maßnahmen - kostengünstig - gefahrungsarm
3 Korrektive M. effiziente Absaugung der Styroldämpfe	
4 Individuelle M. - Atemschutzmittel	- hohe Kosten - Risiko für Mensch und Umwelt

Prospektive Maßnahmen

Prospektive Maßnahmen sind am wirksamsten, da sie durch eine entsprechende Werkstoffwahl den belastenden Gefahrstoff Styrol für Mensch und Umwelt von vornherein ausschließen (s. Tab. 2.10). Hinzu kommt die Beeinträchtigungsfreiheit durch den Wegfall des Tragens von Atemschutzmitteln. Die Substitution von Styrol durch wasserlöslichen Lack ist zunächst mit einem höheren Kaufpreis verbunden, der aber durch Wegfall anderer kostenintensiver Maßnahmen dennoch zu einem ökonomisch günstigeren Betriebsergebnis führt.

Tab. 2.10 Substitution von Styrol durch wasserlöslichen Lack am Beispiel von Heizölbehältern (unter Einbeziehung von [3])

Werkstoff	Kaufpreis €/kg	Menge g/Behälter	Notizen
UP-Harz	1,74	450	Streichen
Akryklarlack	4,08	385	Spritzen

Präventive Maßnahmen

Präventive Maßnahmen beziehen sich auf die Verminderung der Entstehung von Styroldämpfen. Eine diesbezüglich untersuchte Maßnahme besteht darin, durch Materialzusätze zum Kunstharzlack (bspw. Palatal) die Hautbildung an der Oberfläche zu beschleunigen und dadurch die Abdunstung von Styrol zu verringern (s. Abb. 2.14).

Dieses Material wurde beim Wickeln von zylindrischen Körpern eingesetzt und hat sich infolge der aufgetretenen Verwirbelung und der dadurch bedingten verzögerten Hautbildung nicht bewährt.

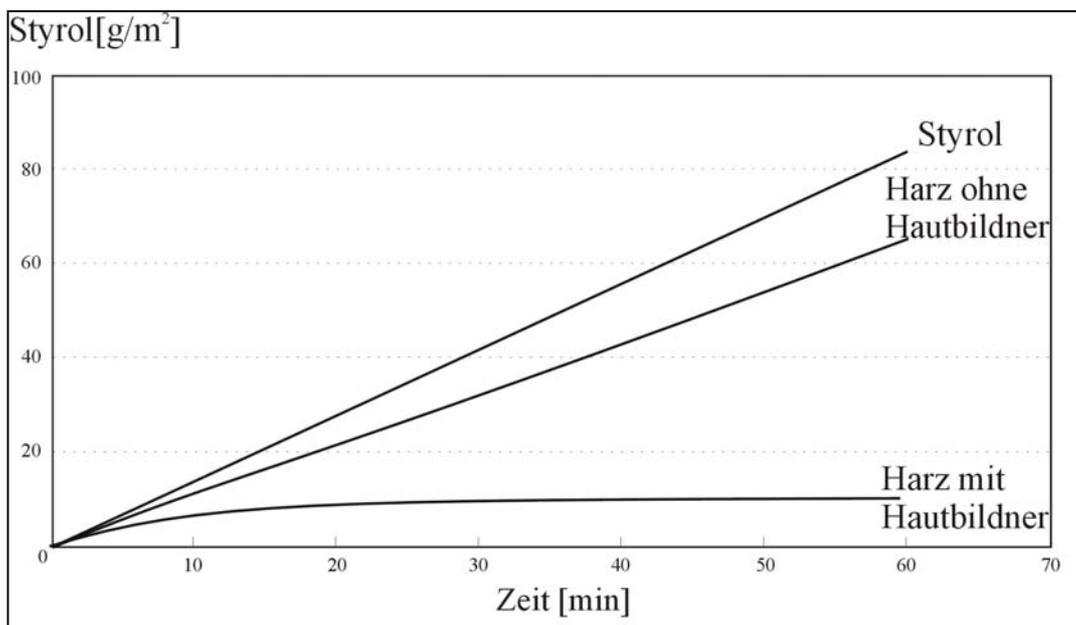


Abb. 2.14 Styrolverdunstung von Palatal A 43OU-26 im Vergleich zu Styrol und Palatal-Harz ohne Hautbildner [4]

Korrektive Maßnahmen

Durch Analyse, Bewertung und Optimierung der Absaugung an den Arbeitsplätzen wird Einfluss auf die Verminderung der Gefahrstoffausbreitung genommen.

Probleme gab es diesbezüglich bei der Montage glasfaserverstärkter Tanks (GFK-Tanks), indem beim Handlaminieren des Mantels mit Boden und Deckel eine hohe Emission von Styroldämpfen erfolgte. Eine Analyse der Luftströmungen zeigte, dass die styrolangereicherte Luft vor Eintritt in die Absaughaube den Atembereich der Bedienperson streifte. Durch eine veränderte Positionierung von Werkstück und Arbeitsflächen zur Absaughaube konnte die Saugwirkung erheblich verbessert werden (vgl. Abb. 2.15).

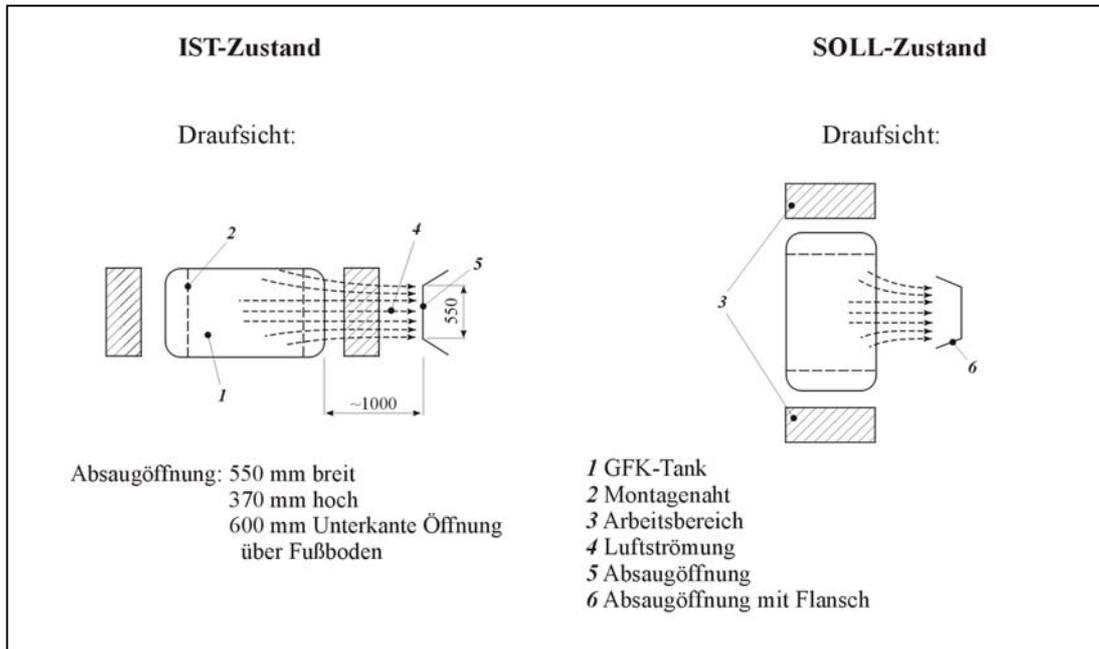


Abb. 2.15 Optimierung der Absaugung durch Anordnung der Arbeitsflächen parallel zur Saugrichtung

Auch bei der Fertigung laminierte Großplatten für die Herstellung von GFK-Behältern konnte die Emission von Styroldämpfen durch eine Optimierung der Absaugung drastisch gesenkt werden. Auf Grundlage der Ermittlung der Strömungsprofile über dem Tisch wurde eine optimale Absaugung erreicht, indem die Saugwirkung an einer Seite der Plattenbahn durch Blasstrahlen aus Düsen von der gegenüber liegenden Seite der Plattenbahn unterstützt wird. Mittels einer entwickelten und als Funktionsmuster realisierten Pilotanlage wurde dieses System erfolgreich getestet und eingeführt (s. Abb. 2.16).

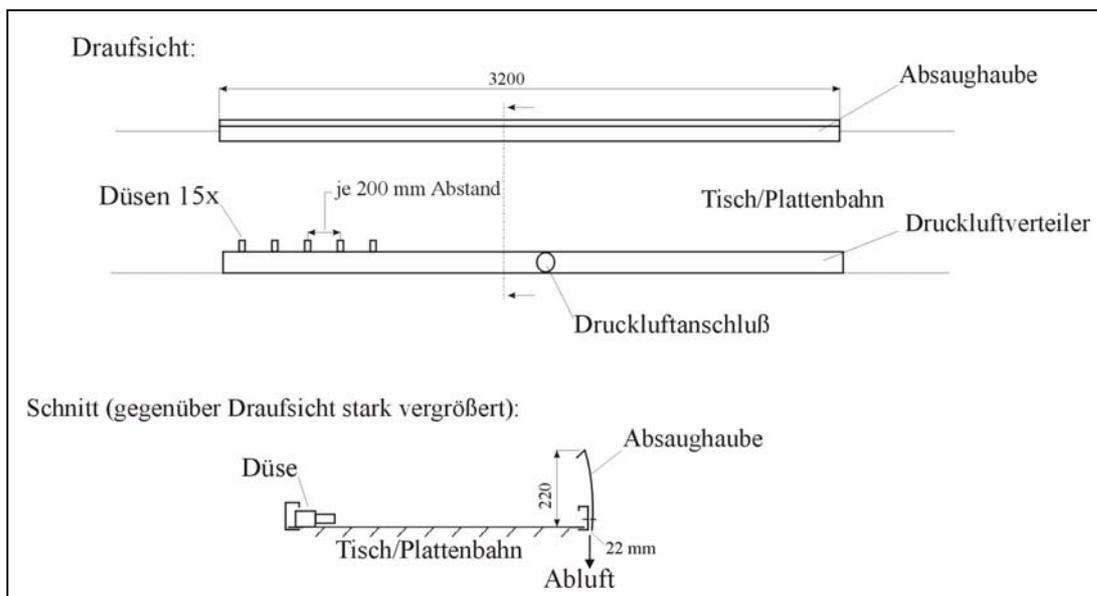


Abb. 2.16 Versuchsanordnung (Pilotanlage) zur Verbesserung der Absaugwirkung an der Plattenbahn

5. Diskussion

Die im Prozess der Verfahrensoptimierung erreichten Ergebnisse sind den Tabellen 2.11 und 2.12 zu entnehmen.

Tab. 2.11 Messwert-Grenzwert-Vergleich vor und nach der Verfahrensoptimierung/Arbeitsbereich

Arbeitsbereich	Messwerte mg/m ³		Grenzwert mg/m ³
	vor Opt.	nach Opt.	
Lackieren GFK-Tanks	109	38,5	86
Montage GFK-Tanks	98	51,2	86
Fertigung Platten	100,6	41,8	86

Tab. 2.12 Messwert-Grenzwert-Vergleich vor und nach der Verfahrensoptimierung/Umweltbereich

Arbeitsbereich	Messwerte g/m ³		Grenzwert g/m ³
	vor Opt.	nach Opt.	
Lackieren GFK-Tanks	0,02	0,003	0,1
Fertigung Platten	0,08	0,016	0,1

Die erreichten Werte für die Arbeitsplatzkonzentrationen und Immissionskonzentrationen im Umweltbereich sind als gut einzuschätzen, wenn man sie mit den jeweiligen Grenzwerten bzw. Schichtmittelwerten für verschiedene Arbeitsverfahren (vgl. Tabellen 2.7, 2.11 und 2.12) vergleicht. Bezogen auf die Umweltbelastung ist festzustellen, dass selbst bei Addition der jeweils höchsten Massenströme an den erfassten Abluftanlagen zu einem Gesamtmassenstrom von 0,84 kg/h und der Zusammenfassung der Einzelquellen zu einer rechnerischen Styrol-Konzentration von 0,035 g/m³ die in Tabelle 2.12 genannten Grenzwerte weit unterschritten werden.

6. Literatur

- [1] TRGS 402: Ermittlung und Beurteilung der Konzentrationen gefährlicher Stoffe in der Luft in Arbeitsbereichen, BArbBl. 11/1986, S. 92-96. Ergänzungen BArbBl. 10/1988, S. 40-41 und BArbBl. 9/1993, S. 76-77

- [2] Verarbeitung von Styrol, Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz, GA 34, 2. Auflage, Dortmund 1991

- [3] Hasenauer, W., Technische Lösungen für die Aufbringung einer Oberflächenschicht auf GFK-Heizöltanks des Typs Berolina, Diplomarbeit, Technische Fachhochschule Berlin, 1996

- [4] Technisches Merkblatt der BASF Reaktionsharze Palatal A 430 U-26, 01/1995

2.4 Biologisches Monitoring von Dicarbonsäureanhydriden in der Praxis

Th. Kraus, Th. Göen

Institut für Arbeits- und Sozialmedizin des Universitätsklinikums, Aachen

Einleitung

Beruflich bedingte allergische Atemwegserkrankungen stellen ein bedeutendes arbeitsmedizinisches Problem mit zunehmender Prävalenz dar. Dabei treten in der heutigen Arbeitswelt nicht nur hochmolekulare Allergene, die meist natürlichen Ursprungs sind, auf, sondern auch niedermolekulare Arbeitsstoffe, die als Haptene sensibilisierend und allergieauslösend wirken können. Eine Substanzklasse mit sensibilisierendem Potential und zugleich hoher industrieller Bedeutung sind die organischen Anhydride. Sie werden als Härter von Epoxidharzen und zur Herstellung von Acryl- und Alkydharzen eingesetzt. Das Maleinsäureanhydrid (MA), das Phthalsäureanhydrid (PA) und das Trimellitsäureanhydrid (TMA) sind frühe Vertreter der organischen Anhydride. Heute werden bevorzugt Anhydride der vollständig oder teilweise hydrierten Phthalsäurestruktur eingesetzt. Dazu zählen Hexahydrophthalsäureanhydrid (HHPA), Tetrahydrophthalsäureanhydrid (THPA), Methylhexahydrophthalsäureanhydrid (MHHPA) und Methyltetrahydrophthalsäureanhydrid (MTHPA). Arbeitsmedizinisch relevante Expositionen können beispielsweise bei der Großspulenfertigung, bei der Kondensatorenfertigung oder bei der Rotorblattfertigung bestehen.

Dicarbonsäureanhydride (DCA) weisen eine geringe systemische Toxizität auf. Die lokale Toxizität kann jedoch dosisabhängig stark ausgeprägt sein mit Irritationen der Konjunktiven und der Schleimhäute des Atemtrakts sowie Hautreizungen. Einige DCA sind von der DFG als atemwegssensibilisierend eingestuft (PA, TMA, HHPA, MTHPA) (DFG, 2004). In der Literatur werden Prävalenzen einer Sensibilisierung bzw. Erkrankungen bei DCA-Exponierten in bis zu 35 % angegeben. Eine Übersicht zu Sensibilisierungsraten gibt Tabelle 2.13.

Tab. 2.13 Sensibilisierung nach DCA-Exposition nach Literaturangaben (mod. und ergänzt nach Backe et al., 1997)

DCA	Prävalenz (%)	Autoren
PSA	18 (Asthma)	Wernfors et al., 1986
TSA	6,8	Zeiss et al., 1992
TCPA	31 (spez. IgE) 35 (Asthma)	Liss et al., 1993
MTHPA	16 (Prick)	Welinder et al., 1990
	18 (spez. IgE) 13,6 (spez. IgE)	Drexler et al., 1994
HHPA	14,5 (spez. IgE)	Drexler et al., 1994
	24	Welinder et al., 1994
MTHPA	35	Drexler u. Göen, 2000
	21	
	26	

Charakteristische Symptome einer klinisch relevanten Sensibilisierung gegenüber Allergenen können Augenjucken, Augentränen, laufende Nase, Niesattacken (allergische Rhinitis), Hustenreiz mit trockenem Husten und anfallsweise Atemnot (Asthma) sein. Hinweise auf berufliche Einflussfaktoren bzw. eine Sensibilisierung gegen Arbeitsstoffe sind arbeitsplatzbezogene typische Beschwerden, ein Verschwinden oder eine Besserung dieser Symptome unter Expositionskarenz wie beispielsweise an Wochenenden oder im Urlaub und ein reproduzierbares Wiederauftreten nach Beginn der Arbeit. Gelingt der Nachweis einer Sensibilisierung gegen Arbeitsstoffe in Zusammenhang mit o.g. Erkrankungen (allergische Rhinitis oder allergisches Asthma), ist der begründete Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit gemäß BK-Nr. 4301 (durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie), die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können) zu äußern.

Bei der Expositionserfassung einer DCA-Belastung bzw. der Abklärung, inwiefern berufliche DCA-Expositionen für o.g. Beschwerdebilder verantwortlich sein können, ist ein Belastungsmonitoring insbesondere im biologischen Material oft hilfreich. Voraussetzung für eine valide Interpretation der Untersuchungsergebnisse sind allerdings Kenntnisse zum Metabolismus der DCA.

DCA werden in der Regel hydrolysiert und mit einer Halbwertszeit von 5 h (HHP im Urin) (et al., 1993) bzw. 6 h (MHHP im Urin) (LINDH et al., 1997) renal ausgeschieden. Außerdem kann es auch zu Adduktbildung z.B. an Albumin, Hämoglobin oder Collagen kommen. Neben einem DCA-Monitoring in der Luft ist es somit auch möglich, DCA im Urin, Proteinaddukte im Blut und als Effektmonitoring spezifische IgE-Antikörper im Blut nachzuweisen, um eine Belastung bzw. erste Beanspruchungen zu objektivieren.

Ergebnisse des DCA-Belastungsmonitoring

Bereits im Rahmen von früheren Studien hat sich herausgestellt, dass ein Belastungsmonitoring im biologischen Material möglichst alle verfügbaren Subspezies erfassen sollte, da nicht selten im Rahmen des Biomonitorings bislang unentdeckte Expositionen zu vermeintlich nicht vorkommenden Produktbestandteilen nachgewiesen werden konnten. So war es beispielsweise möglich bei vermuteter HHPA-Exposition einen Anteil von 21 % THPA zu objektivieren. (Abb. 2.17).

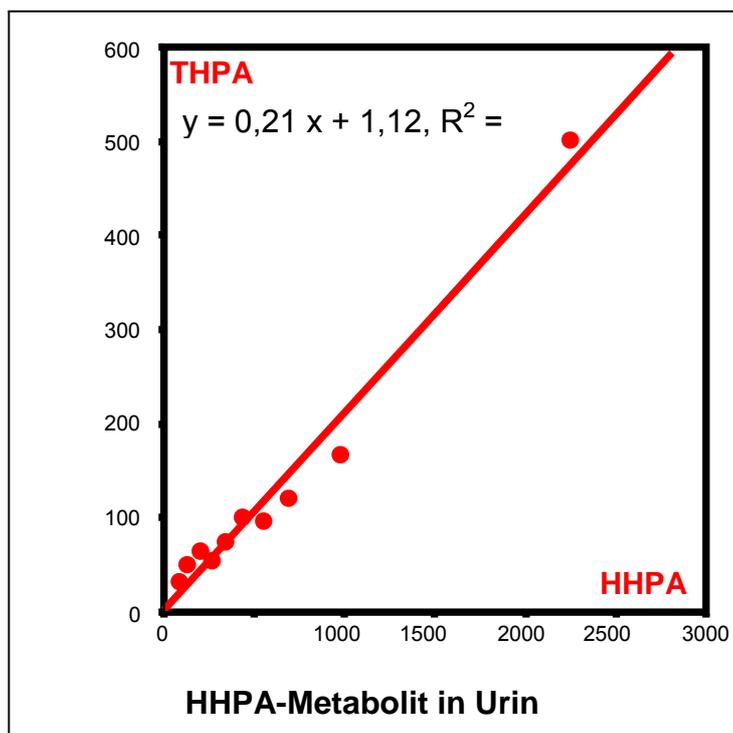


Abb. 2.17 Biologisches Belastungsmonitoring für DCA bei einem Kollektiv mit vermuteter HHPA-Exposition (y-Achse: THPA-Metabolit im Urin in nmol/mmol)

Aktuelle Untersuchungen bei Beschäftigten in der Großspulenfertigung

In der Studie wurden 15 männliche Beschäftigte untersucht, die bei der Großspulenfertigung mit einem Epoxidharzhärter auf Dicarbonsäureanhydrid-Basis Umgang hatten. Die Männer waren zwischen 33 und 57 Jahre alt und zwischen 3 und 27 Jahren in der Großspulenfertigung beschäftigt. Bei diesem Prozess, der durchgehend von den Beschäftigten kontrolliert wird, wird das Isolierungsmaterial für den Leitungsdraht im offenen System mit dem Epoxidharz-/Härter-Gemisch beschichtet und auf ein Spulengrundgerüst aufgerollt. Aufgrund der Produktbeschreibung des verwendeten Härters war bei diesem Verarbeitungsprozess eine Exposition mit MTHPA zu erwarten. Stichprobenartige personengebundene Luftuntersuchungen ergaben eine MTHPA-Belastung im Bereich von 0,02 und 0,05 mg/m³. Etwa 3 Monate vor der Untersuchung war die Luftführung in der Werkshalle verbessert worden. Von 12 Beschäftigten konnte in Erfahrung gebracht werden, dass Sie nicht nur 13 Jahre unter der alten Luftführung mit dem Härter Umgang hatten, sondern auch 12 bis 180 Mo-

nate unter noch schlechteren arbeitshygienischen Bedingungen. Mit einem standardisierten und in früheren Studien erprobten Fragebogen wurde die gesundheitliche Beeinträchtigung (insbesondere der Atemwege) erfasst, der von 13 Beschäftigten vollständig ausgefüllt wurde. Für das Biomonitoring wurden am Ende der Schicht von allen Exponierten Spontanurinproben und von 11 der Exponierten Blutproben gewonnen. Bei allen Exponierten wurde die Konzentration der korrespondierenden Dicarbonsäuren im Nachschichturin bestimmt. Dazu wurde ein in früheren Studien verwendetes Verfahren auf GC-(NCI)-MS-Basis (GÖEN et al., 2000), mit dem ein Großteil der Metaboliten der heute verwendeten Anhydride simultan erfasst werden kann, modifiziert und optimiert. Der Status der Sensibilisierung wurde durch die Bestimmung der MTHPA-spezifischen IgE-Antikörper im Serum mit einem kommerziellen Immunoassay (UniCap, Pharmacia) ermittelt.

In den Urinproben aller exponierten Beschäftigten wurde der Metabolit des MTHPA nachgewiesen. Seine Konzentration reichte dabei von 44,1 bis 598,6 nmol/mmol Kreatinin. Neben dem MTHPA-Metaboliten wurden außerdem auch Methylhexahydrophthalsäure und Tetrahydrophthalsäure als Metabolite weiterer Dicarbonsäureanhydride nachgewiesen. Ihre Konzentrationen reichten für das MHHPA von 11,6 bis 116,5 nmol/mmol und für THPA von 5,3 bis 68,0 nmol/mmol. Dabei korrelierten die gemessenen Konzentrationen der MHHPA- und THPA-Metabolite sehr gut mit der Ausscheidung der Methyltetrahydrophthalsäuren. Somit war von einer primär nicht vermuteten Mischexposition am Arbeitsplatz auszugehen, bei dem zwar MTHPA die Hauptkomponente darstellt, aber MHHPA mit ca. 15 % und THPA mit ca. 9 % der MTHPA-Menge beteiligt sind (Abb. 2.18).

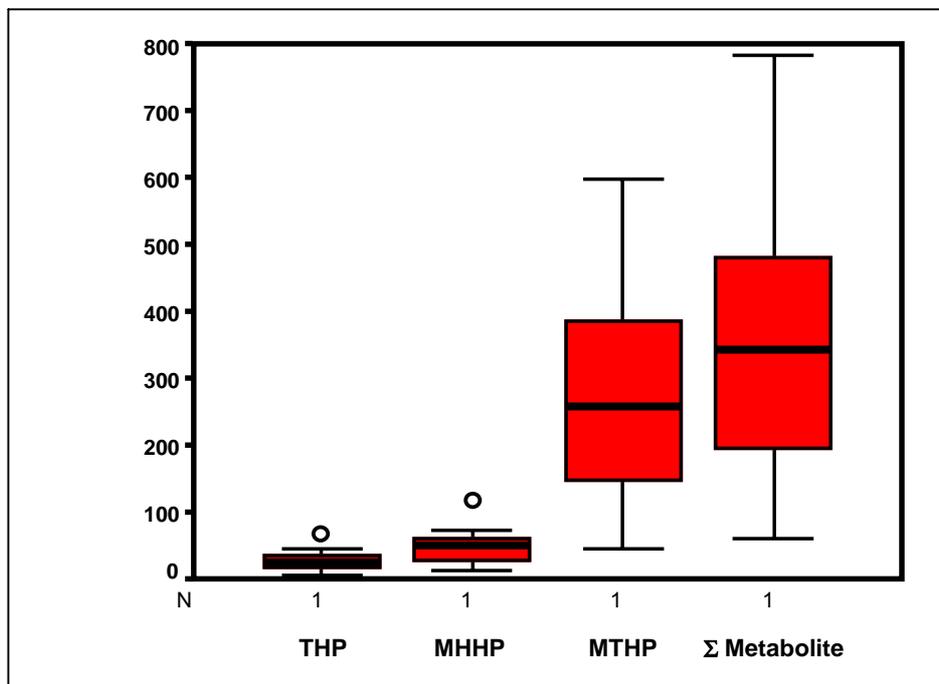


Abb. 2.18 Biologisches Belastungsmonitoring für DCA bei einem Kollektiv mit vermuteter MTHPA-Exposition (y-Achse: Metabolit im Urin in nmol/mmol)

Die serologische Untersuchung auf den spezifischen IgE-Antikörper gegen MTHPA waren in 5 der 11 untersuchten Proben positiv, wobei der IgE-Titer bei einer Nachweisgrenze von 0,35 kU/l von 0,54 bis 6,91 kU/l reichte. Die resultierende Sensibilisierungsrate von 45 % ist damit etwas höher als die in früheren Studien ermittelten Raten von 20 bis 35 % (DREXLER et al., 2000, GÖEN et al., 2000).

Erwartungsgemäß zeigten die Ergebnisse wie in früheren Studien keinen Unterschied in der aktuellen Anhydrid-Belastung von sensibilisierten und nicht-sensibilisierten Beschäftigten. Vergleicht man Expositions- und Sensibilisierungsstatus unter Verwendung des IgE-Titers, zeigt sich vielmehr ein Trend, bei dem die deutlicher sensibilisierten Beschäftigten geringere Belastungen aufwiesen. Von 10 der Beschäftigten, für die eine frühere Exposition unter deutlich schlechteren arbeitshygienischen Bedingungen bekannt war, lag auch der aktuelle MTHPA-spezifische IgE-Status vor. Von dieser Gruppe hatten die als sensibilisiert eingestuft Mitglieder (n = 4) deutlich länger unter den früheren Expositionsbedingungen gearbeitet (Median: 96 Monate), als die Nichtsensibilisierten (n = 6, Median: 45 Monate).

Bei der Auswertung des Fragebogens hinsichtlich des expositionsabhängigen Auftretens von Atemwegseffekten wurde in 7 Fällen Anzeichen für eine Rhinitis, in 6 Fällen irritative Beschwerden der oberen Atemwege, in 5 Fällen irritative Beschwerden der unteren Atemwege und in einem Fall das Auftreten von Asthma angegeben. Eine Unterteilung der Befragten in positive Angaben von gesundheitlichen Effekten mit denen, die expositionsabhängige Effekte verneinten, zeigte keinen Unterschied in der inneren Belastung gegenüber den Anhydriden.

Dagegen zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von expositionsabhängigen Effekten beim Vergleich von Sensibilisierten und Nicht-Sensibilisierten. Während 33 % der Nicht-Sensibilisierten Anzeichen einer Rhinitis angaben, waren dies bei den Sensibilisierten 60 %. Bei den Angaben von Irritationen der oberen Atemwege waren es 33 % (Nicht-Sensibilisierte) und 40 % (Sensibilisierte), bei den unteren Atemwegen 33 % (Nicht-Sensibilisierte) und 60 % (Sensibilisierte). Der eine Beschäftigte, der wegen asthmatischen Beschwerden in Behandlung war, gehörte ebenfalls zu der Gruppe der Sensibilisierten. Auch wenn die Fallzahlen dieser Untersuchung relativ klein sind, deutet insbesondere die Konsistenz der Ergebnisse auf ein höheres Risiko der sensibilisierten Personen hin, bei weiterer beruflicher Belastung gegenüber diesen Arbeitsstoffen mit Atemwegseffekten zu reagieren.

Die beobachtete hohe Sensibilisierungsrate von 45 % bestätigt das hohe Sensibilisierungsrisiko beim Umgang mit diesen Arbeitsstoffen. Aufgrund der häufig auftretenden Mischexposition sowie der Kreuzsensibilisierung (BERNSTEIN et al., 1984, TOPPING et al., 1986) ist allerdings für eine risikorelevante Expositionsüberwachung die Summe der Metabolitenkonzentrationen zu ermitteln. Das in unserem Laboratorium weiterentwickelte Analysenverfahren für die simultane Bestimmung eines breiten Spektrums von Dicarbonsäureanhydrid-Metaboliten hat sich für diese Zwecke bestens bewährt.

Die Ursache für die fehlende Korrelation zwischen dem Belastungsmonitoring und dem Sensibilisierungsstatus sowie den beschriebenen Effekten liegt wahrscheinlich darin begründet, dass die Konzentration der renal ausgeschiedenen Metabolite lediglich von der aktuellen, täglichen Belastung beeinflusst wird, während die Sensibili-

sierung bereits wie in unseren aktuellen Untersuchungen unter früheren weit z.T. zurückliegenden Expositionen erworben werden konnte.

Empfehlungen für die Praxis

Wir empfehlen bei den Vorsorgeuntersuchungen von Beschäftigten, die Umgang mit Dicarbonsäureanhydriden haben, sowohl ein Biomonitoring der Anhydridbelastung als auch die Bestimmung des Anhydrid-spezifischen IgE-Status durchzuführen. Da Schwellenkonzentrationen sowohl für die Sensibilisierung mit den verschiedenen Anhydriden als auch für die allergischen Reaktionen bisher nicht sicher angegeben werden können, sollten beide Verfahren auch im diagnostischen Spektrum des weiteren Untersuchungsverlaufes enthalten bleiben.

Sowohl für das Biologische Belastungsmonitoring als auch für das Effektmonitoring sollten zuverlässige Verfahren gewählt werden, die ein möglichst breites Spektrum der Anhydride abdecken können. Anhydrid-spezifische IgE-Antikörper sind derzeit für MTHPA, HHPA, Maleinsäureanhydrid, Trimellitsäureanhydrid und Phthalsäureanhydrid kommerziell verfügbar. Materialien für die Bestimmung der MTHPA- und THPA-spezifischen IgE-Antikörper sind mittlerweile in der Entwicklung. Bei allen Untersuchungen, die bei Belastungen gegenüber Anhydriden durchgeführt werden, ist bei der Planung und der Bewertung die hohe Kreuzsensibilisierung dieser Substanzklasse zu berücksichtigen.

Für ein Belastungsmonitoring sollte die Harnprobe am Schichtende genommen werden und für die Analytik ein in dieser Thematik erfahrendes Labor gewählt werden. Zum Nachweis spezifischer Antikörper im Serum ist ein bestimmter Probenahmezeitpunkt nicht zu beachten.

Aus wissenschaftlicher Sicht ist es erforderlich, durch Verlaufsbeobachtungen exponierter Kollektive Auslöseschwellen für Sensibilisierungen und für frühe adverse klinische Effekte zu bestimmen.

Literatur

Bernstein, D.I., J.S. Gallagher, L.D'Souza, I.L. Bernstein: Heterogeneity of specific IgE responses in workers sensitized to acid anhydride compounds. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 74 (1984), 794-801

Drexler H., A. Weber, S. Letzel, G. Kraus, K.H. Schaller, G. Lehnert: Detection and clinical relevance of a type I allergy with occupational exposure to hexahydrophthalic anhydride and methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 65 (1994), 279-283

Drexler H., Th. Göen: Der Beitrag des biologischen Monitorings zur Risikoerfassung beim Umgang mit sensibilisierenden Arbeitsstoffen am Beispiel der Dicarbonsäureanhydride. *Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed.* 35 (2000), 4, 146-150

Drexler H., Jönsson B.A.G., Göen T., Nielsen J., Lakemeyer M., Welinder H.: Exposure assessment and sensitisation in workers exposed to organic anhydrides. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 73 (2000), 228-234

Göen Th., Jönsson B.A.G., Welinder H., Drexler H.: Einsatz des biologischen Monitoring zur Prävention allergischer Erkrankungen durch Dicarbonsäureanhydride. Dokumentationsband über die 40. Jahrestagung der DGAUM, S. 230-234, Rindt-Druck, Fulda (2000)

Liss, G.M., Bernstein, D., Genesove, L., Roos, J.O., Lim, J.: Assessment of risk factors for IgE-mediated sensitization to tetrachlorophthalic anhydride. *J. Allergy Clin. Immunol.* 92 (1993), 237-247

Topping, M.D., K.M. Venables, C.M. Luczynska, W. Hove, A.J. Newman Taylor: Specificity of the human IgE response to inhaled acid anhydrides. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77 (1986), 834-842

Welinder H.E., Nielsen J., Gustavsson, C., Bensryd, I., Skerfving, S.: Specific antibodies to methyltetrahydrophthalic anhydride in exposed workers. *Clin. Exp. Allergy* 20 (1990), 639-645

Welinder H.E., B.A. Jönsson, J.E. Nielsen, H.E. Ottosson, C.A. Gustavsson: Exposure-response relationships in the formation of specific antibodies to hexahydrophthalic anhydride in exposed workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 20 (1994), 459-465

Wernfors, M., Nielsen J., Schütz, A., Skerfving, S.: Phthalic anhydride-induced occupational asthma. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 79 (1989), 77-82

Zeiss C.R., Mitchell, J.H., van Peenen, P.F.D., Kavich, D., Collins, M., Grammer, L., Shaughnessy, M., Levitz, D., Henderson, J., Patterson, R.: A clinical and immunologic study of employees in a facility manufacturing trimellitic anhydride. *Allergy Proc.* 13 (1992), 193-198

Referenten und Autoren

Dr. rer. nat. Joachim Gartzke

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Nöldnerstraße 40-42, 10317 Berlin

Dr. rer. nat. Thomas Göen

Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin des Universitätsklinikums
der Rheinisch-Westfälischen Technik-Hochschule Aachen
Pauwelsstraße 30, 52057 Aachen

Prof. Dr. med. Thomas Kraus

Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin des Universitätsklinikums
der Rheinisch-Westfälischen Technik-Hochschule Aachen
Pauwelsstraße 30, 52057 Aachen

Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Stephan Letzel

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Mainz
Obere Zählbacher Str. 67, 55131 Mainz

Prof. Dr.-Ing. habil. Manfred Rentzsch

IAS - Institut für Arbeits- und Sozialhygiene Stiftung
Allee der Kosmonauten 47, 12681 Berlin

Dr. med. Richard Rumler

Regionalbereich Südwest des AMD, Tiefbau BG
Max-Planck-Str. 12, 97204 Höchberg

Dipl.-Ing. Karl-Heinz Schaller

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Schillerstrasse 25, 91054 Erlangen

Prof. Dr. med. habil. Rainer Schiele

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Jahnstraße 3, 07740 Jena

Prof. Dr. med. Wolfram Dietmar Schneider

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Nöldnerstraße 40-42, 10317 Berlin

PD Dr. med. Wolfgang Zschiesche

Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik
Referat Arbeitsmedizin II
Gustav-Heinemann-Ufer 130, 50968 Köln