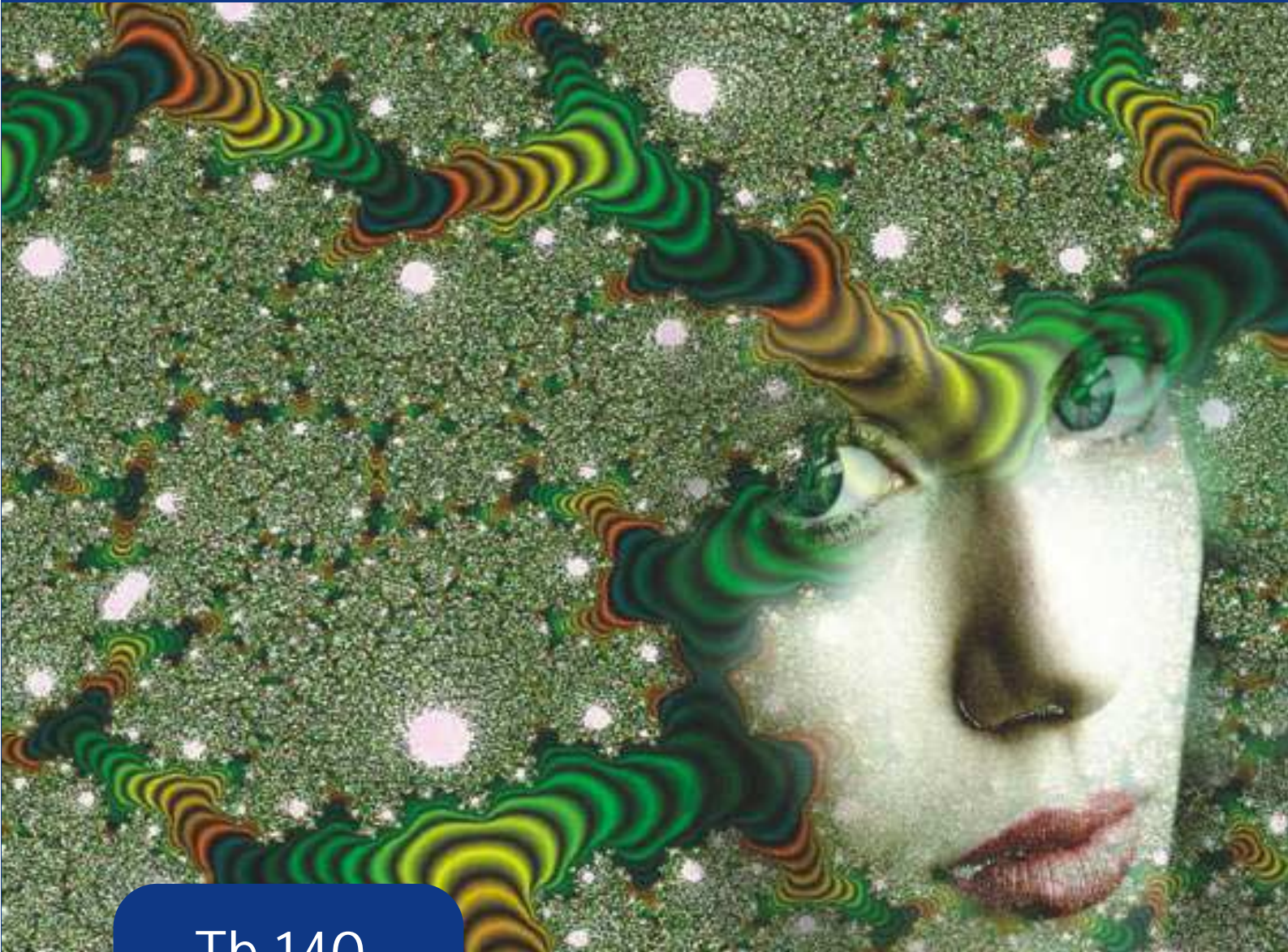


Biomonitoring in der Praxis 2002



Tb 140

Schriftenreihe der
Bundesanstalt für
Arbeitsschutz und
Arbeitsmedizin

baaa:

Biomonitoring in der Praxis 2002

Tagung vom 1. Oktober 2002 in Berlin

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

Umschlaggestaltung
und Fotografie: Angelika Rößler,
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Verlag/Druck: Wirtschaftsverlag NW
Verlag für neue Wissenschaft GmbH
Bürgermeister-Smidt-Str. 74-76, D-27568 Bremerhaven
Postfach 10 11 10, D-27511 Bremerhaven
Telefon: (04 71) 9 45 44 - 0
Telefax: (04 71) 9 45 44 - 77
E-Mail: info@nw-verlag.de
Internet: www.nw-verlag.de

Herausgeber: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Friedrich-Henkel-Weg 1-25, D-44149 Dortmund
Telefon: (02 31) 90 71 - 0
Telefax: (02 31) 90 71 - 24 54
E-Mail: poststelle@bua.bund.de
Internet: www.bua.de

Berlin:
Nöldnerstr. 40-42, D-10317 Berlin
Telefon: (0 30) 5 15 48 - 0
Telefax: (0 30) 5 15 48 - 41 70

Dresden:
Proschhübelstr. 8, D-01099 Dresden
Telefon: (03 51) 56 39 - 50
Telefax: (03 51) 56 39 - 52 10

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

ISSN 1433-2132
ISBN 3-86509-315-9

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzreferat	5
Abstract	6
1 Begrüßung und Einführung W. D. Schneider	7
2 Grundlagen des Biomonitorings (Biologisches Monitoring – Ein Muss in der Arbeitsmedizin?) J. Gartzke	8
3 Aktuelle Informationen zur externen Qualitätssicherung: arbeitsmedizinisch-toxikologische Analysen in biologischen Materialien K.-H. Schaller	20
4 Arbeitsmedizinische Bewertung der Ergebnisse biomonitorischer Analysen R. Schiele	32
5 Aktuelle Entwicklungen und Perspektiven des Biomonitorings in der Arbeitsmedizin K.-H. Schaller	39
6 Kritische Betrachtungen zum Biomonitoring am Beispiel einer Toluol- bzw. Mangan-Exposition J. Gartzke	44
7 Biomonitoring bei Beschäftigten in der Produktion von TDA (Toluyldiamin) W. Will / W. Matrisch	57
8 Biomonitoring bei Blei-, Pestizid- und Quecksilberexponierten in der Bauwirtschaft – Praktische Erfahrungen und Konsequenzen B. Gromadies / A. Geißler	64
9 Biomonitoring als Methode zur Validierung der Arbeitsplatzsituation an Hand praktischer Beispiele F. Sladeczek	70
10 Rundtischgespräch	77
Referenten	91
Stoffverzeichnis	92

Biomonitoring in der Praxis 2002

Kurzreferat

„Biomonitoring in der Praxis“ lautete der Titel eines Workshops, den die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin am 1. Oktober 2002 in Berlin veranstaltete.

Der Workshop orientierte sich ganz an den Fragen, die dem Betriebsarzt bei der Veranlassung, Durchführung und Auswertung biomonitorischer Untersuchungen Gefahrstoffexponierter im beruflichen Alltag begegnen. So wurde eine so wichtige Frage wie die Auswahl eines geeigneten Laboratoriums ebenso erörtert wie die Möglichkeiten der Qualitätssicherung biomonitorischer Analysen oder die Bewertung der vom Laboratorium gelieferten Analyseergebnisse.

Einen besonderen Schwerpunkt der Veranstaltung bildeten Erfahrungsberichte von Anwendern des Biomonitorings und deren Diskussion.

In einem abschließenden Rundtischgespräch diskutierten die Referenten u.a.: Nutzen der TRGS 710? Welche Konsequenzen haben auffällige Messergebnisse? Biomonitoring zum Schutz Gefahrstoffexponierter vor potenziellen Latenzschäden? Praxisrelevanz des DNA-Addukt-Monitorings.

Die Beiträge der Referenten – teils im Volltext, teils als Folienzusammenstellung – sowie der Wortlaut des Rundtischgespräches sind im vorliegenden Tagungsband zusammengefasst.

Schlagwörter:

Biomonitoring, biologisches Monitoring, Qualitätssicherung, Gefahrstoffe, Exposition, Arbeitsplatz, Benzol, Blei, DDT, 1,2-Dichlorethan, γ -Hexachlorcyclohexan, Mangan, PCP, Toluol, Toluyldiamin, Quecksilber, Vinylchlorid

Biomonitoring in practice 2002

Abstract

„Biomonitoring in occupational health practice“ was the subject of a workshop at October 1, 2002, in the Federal Institute for Occupational Safety and Health in Berlin.

The workshop dealt with questions that the occupational health physician will meet while ordering, performing, and evaluating biomonitoring testing of persons exposed to hazardous substances. The selection of proper laboratories as well as possibilities of quality assurance of biomonitoric analyses and their assessment were discussed.

Practical experience of actual application of biomonitoring was especially focussed.

The following questions were focussed during the final round table discussion: Benefit of the TRGS 710; which consequence will have conspicuous measuring values? May biomonitoring protect people exposed to hazardous substances from long term damages? Practical relevance of DNA adduct monitoring.

The workshop papers – full text as well as overhead presentations – and the contents of the round table discussion are published in the workshop proceedings presented here.

Key words:

biological monitoring, quality assurance, hazardous substances, exposure, workplace, benzene, DDT, 1,2-dichloroethane, γ -hexachlorocyclohexane, lead, manganese, mercury, pentachlorophenol, toluene, toluenediamine, vinylchloride

1 Begrüßung und Einführung

W. D. Schneider

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

Meine sehr geehrten Damen und Herren,

einige von Ihnen werden sich an den Workshop zum Thema „Biomonitoring“ vor gut 2 Jahren erinnern. Damals war der aktuelle Anlass die TRGS 710, die kurz zuvor in Kraft getreten war. Am Ende dieses Workshops hatten wir uns vorgenommen, zu gegebener Zeit zu diskutieren, inwieweit es gelungen ist, das was die TRGS 710 regulativ vorgibt, zu implementieren und weiter zu entwickeln.

Stichworte der damaligen Abschlussdiskussion waren u.a. Präzisierung und Evaluierung der methodischen Empfehlungen für die Praxis. Damals haben wir z.B. die Fehlerbreite der biomonitorischen Messverfahren sehr intensiv erörtert und hatten von den Experten gehört, dass diese doch dramatisch sein kann. Diesbezüglich erwartet die Praxis konkrete Informationen, wie sie mit einem solchen Messwert umgehen kann, welche Schlussfolgerungen daraus gezogen werden müssen und dürfen. Zur Qualitätssicherung in der betriebsärztlichen Anwendung wurden ganz konkrete Übungen und Beispiele gewünscht.

Ein zweiter Problemkreis betraf Empfehlungen bzw. Mindestanforderungen an Programme im Sinne von betriebsärztlicher wissenschaftlicher Aktivität, das heißt der Sammlung von Biomonitoringdaten für eine Interpretation über die Anwendung im Individualfall hinaus. Drittens wurde Forschung zu neuen Verfahren des Biomonitorings eingeklagt. Die Zahl der anerkannten BAT-Werte ist bislang sehr begrenzt. Da ist sicher noch Handlungsbedarf, mehr solche Werte oder auch Kontrollwerte für den Umgang mit krebserzeugenden Stoffen zu bekommen. Schließlich war die klare Einbeziehung von Biomonitoring in die Vertragsgestaltung zwischen den Tarifpartnern und Betriebsärzten ein offen gebliebenes Thema.

Soweit die Erinnerung an den ersten Workshop und an das, was heute zur Diskussion stehen sollte. Was ist in diesen 2 ½ Jahren passiert, welche Probleme haben wir gelöst oder nicht gelöst? Abgesehen davon, dass wir hier einen schönen neuen Raum haben und nicht mehr für einen Workshop in die Berliner Mitte gehen müssen, sind wir gleichzeitig bescheidener geworden: Die Flyer sind schwarz-weiß gedruckt statt in Farbe und aus den beiden Arbeitsgruppen, die sich damals mit dem Thema beschäftigt haben, ist – infolge Personalrückgang – eine geworden.

Ich möchte bereits jetzt allen Gästen und insbesondere den Referenten ganz herzlich für ihr Kommen und ihre Beiträge danken. Wir haben kompetente und erfahrene Referenten sowohl aus dem universitären Bereich wie aus der Industrie. Beenden möchten wir den Workshop am Nachmittag wieder mit einem Rundtischgespräch. Dabei erhoffen wir uns viele Fragen und Anregungen aus der Praxis.

2 Grundlagen des Biomonitorings (Biologisches Monitoring – Ein Muss in der Arbeitsmedizin?)

J. Gartzke

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

Der Untertitel, Thema eines Vortrages vor etwa 6 Jahren, wurde nur deswegen vom Haus akzeptiert, weil ich ein Fragezeichen gesetzt hatte.

Ausgang war einerseits ein Zitat eines in Deutschland sehr engagierten Arbeitsschützers u.a. zur Bedeutung des Biomonitorings (BM):

„Wirkungsvolle Prävention ist nur durch vollständige Erfassung und Dokumentation der Arbeitsbedingungen und der gesundheitlichen Belastungen möglich. Darüber hinaus muss die gegenseitige Beeinflussung der Einzelrisiken untersucht dargestellt werden. Das so gewonnene Wissen ... muss Grundlage für ein betriebliches Maßnahmenprogramm bilden. ... All diese Maßnahmen setzen die Beteiligung und Mitbestimmung der ArbeitnehmerInnen und ihrer Vertretungen voraus“.

Andererseits aber kann ein Missbrauch persönlicher Gesundheitsdaten nicht im Interesse der Arbeitnehmer sein. Hierzu möchte ich den Molekularbiologen Prof. Winnacker, Präsident der Max-Planck-Gesellschaft zitieren: „Das Interesse von Arbeitgebern, Kranken- und Lebensversicherungen, die Gefahr, dass die Solidargemeinschaft der Versicherten aufgebrochen wird, ist zu groß, das Lebensrecht des Behinderten (Arbeitsrecht des Arbeitnehmers – der Autor) zu wertvoll und das individuelle Recht auf Nichtwissen zu fundamental, als dass man den Versuch wagen könnte, ohne den Schutz eines Gesetzes mit diesem Problem fertig zu werden“.

Zur Bewertung einer beruflichen Belastung durch Gefahrstoffe ist die Ermittlung der biologisch wirksamen Dosis von großer Wichtigkeit. Der Grenzwert einer solchen biologisch effektiven Dosis wiederum ist aber vom Fortschritt der medizinischen Erkenntnisse abhängig, mithin also von der chemischen Analytik, elektrophysiologischer Messtechniken, bildgebenden Diagnoseverfahren u.a. Dinge mehr.

Zum Beispiel gilt die bisher angenommene oder auch gefundene Proportionalität zwischen der Dosis-Wirkungs-Beziehung für Gefahrstoffe (Haber'sche Regel) ab einer unteren oder auch oberen Konzentration nicht mehr, sondern es kommt zu einer veränderten, meist höheren Toxizität. Als Beispiel möchte ich hier die Dioxine nennen.

Sehr niedrige Konzentrationen von Gefahrstoffen können sich aber auch förderlich auf den Gesundheitszustand auswirken (Aktivierung metabolisierender Enzyme). Dieses gegensätzliche Verhalten eines Gefahrstoffes in Abhängigkeit von der Konzentration wird als Hormesis bezeichnet und wird heute intensiv in der Umweltmedizin diskutiert.

Die Festlegung eines Grenzwertes – z.B. des MAK-Wertes – wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst (Abbildung 2.1).

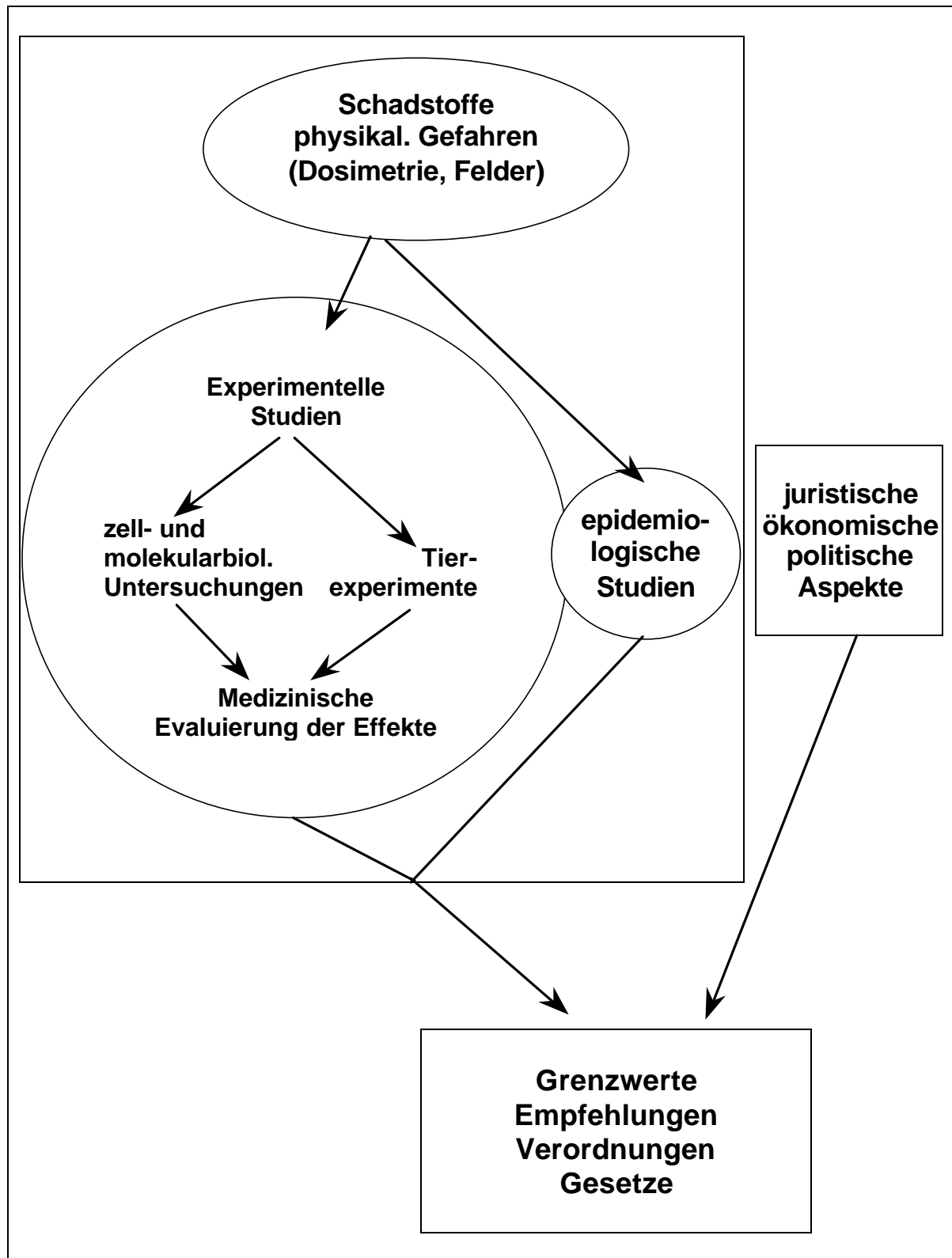


Abb. 2.1 Schematische Darstellung der Wege zur Ermittlung von wissenschaftlich begründeten Grenzwerten

Dies zeigt, dass Sie als Praktiker bei der Bewertung von Arbeitsplätzen, aber auch bei der Bewertung eines individuellen Gesundheitsrisikos von Exponierten in Schwierigkeiten kommen können, denn neben den experimentellen und epidemiologischen Studien sind bei den Grenzwertfestlegungen auch noch juristische, ökonomische und politische Aspekte berücksichtigt worden.

Weitere Schwierigkeiten bei der praktischen Bewertung einer Exposition stellen häufig wechselnde Arbeitsplätze bzw. -belastungen, insbesondere bei den Klein- und Mittelbetrieben, dar.

Hier ist aber das biologische Monitoring im weitesten Sinne oftmals die einzige Möglichkeit, sich Kenntnisse über eine stattgehabte Exposition zu verschaffen. Ergebnisse des BM erscheinen gerade den Praktikern des öfteren nicht plausibel oder unerklärlich widersinnig. Sie müssen deswegen nicht unbedingt falsch sein.

Ich gebe vorab zu bedenken, dass bereits das Airmonitoring mehr oder weniger selbst mit Fehlern/Unsicherheiten behaftet ist, die sich natürlich verstärkt auf Ergebnisse auswirken. Sie können also nicht jeden Fehler dem BM anlasten. Aus diesem Grunde möchte ich Sie als Praktiker, die das BM mehr oder weniger anwenden, etwas näher mit den Grundlagen des BM vertraut machen und auf Unterschiede einzelner biomonitorischer Parameter bei der Bewertung hinweisen (Abbildung 2.2).

Die Aufnahme des Gefahrstoffs erfolgt auf verschiedenen Wegen. Alle Aufnahmewege haben eine unterschiedliche Gewichtung auf die innere Dosis. Hierbei ist aus beruflicher Sicht die Inhalation der wichtigste Aufnahmeweg.

Nach der Aufnahme über die Lunge, den Übergang in den Blutstrom erfolgt eine teilweise Verteilung im Körper. Die Gefahrstoffe in den unterschiedlichen Körperdepots werden in Abhängigkeit von ihrer substanzspezifischen Dynamik ebenfalls wieder mobilisiert und metabolisiert/unmetabolisiert ausgeschieden.

Aufgrund veränderter Essgewohnheiten gewinnt auch die Aufnahme von Gefahrstoffen über die Nahrung an Bedeutung. Das erschwert mitunter die arbeitsmedizinische Bewertung einer Exposition durch Gefahrstoffe. Ich erinnere hier nur an das Acrylamid in Kartoffelchips.

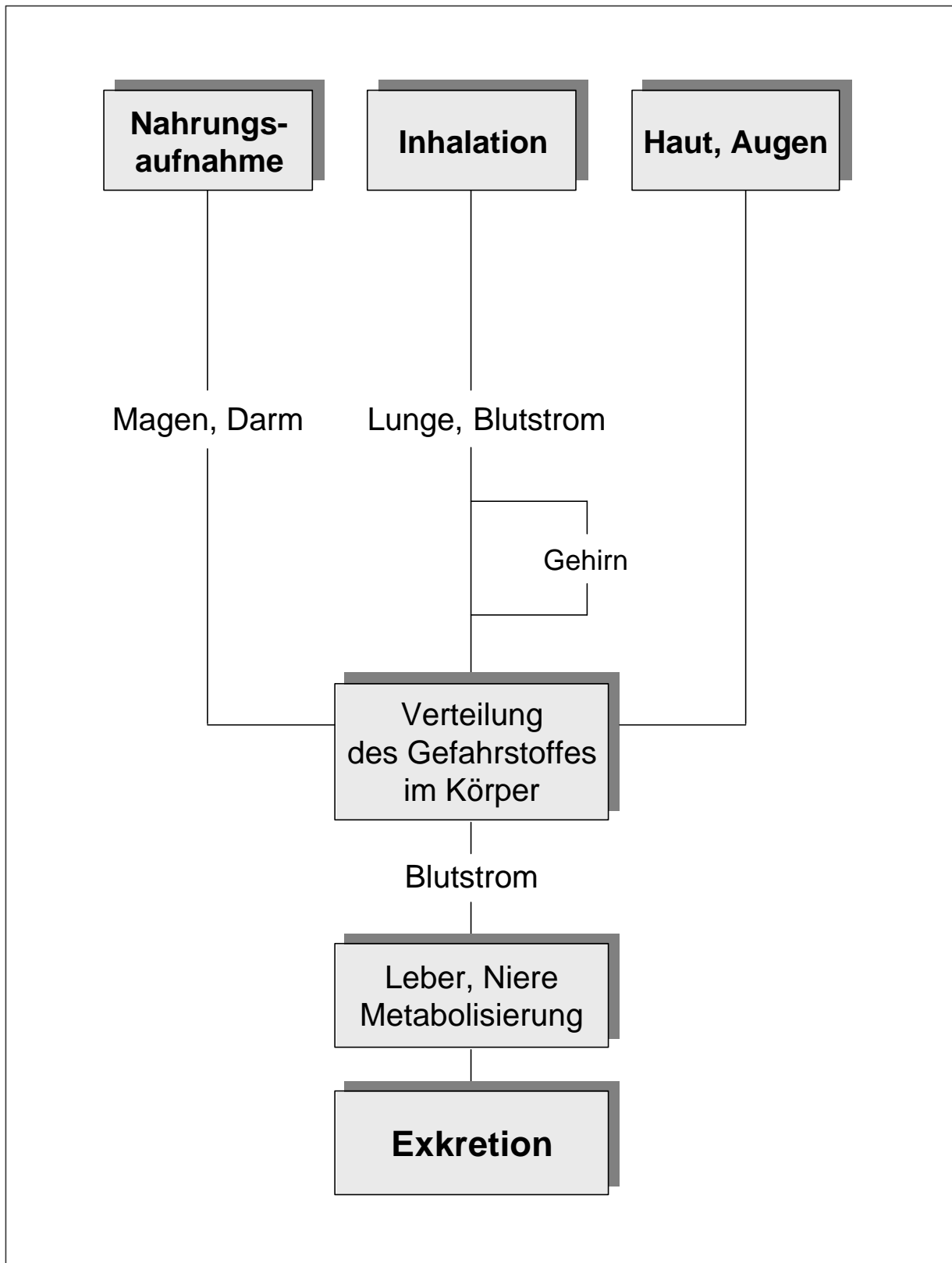


Abb. 2.2 Aufnahmewege

Zunächst möchte ich Ihnen hier ein Schema über den Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen biomonitorischen Stufen darstellen (Abbildung 2.3).

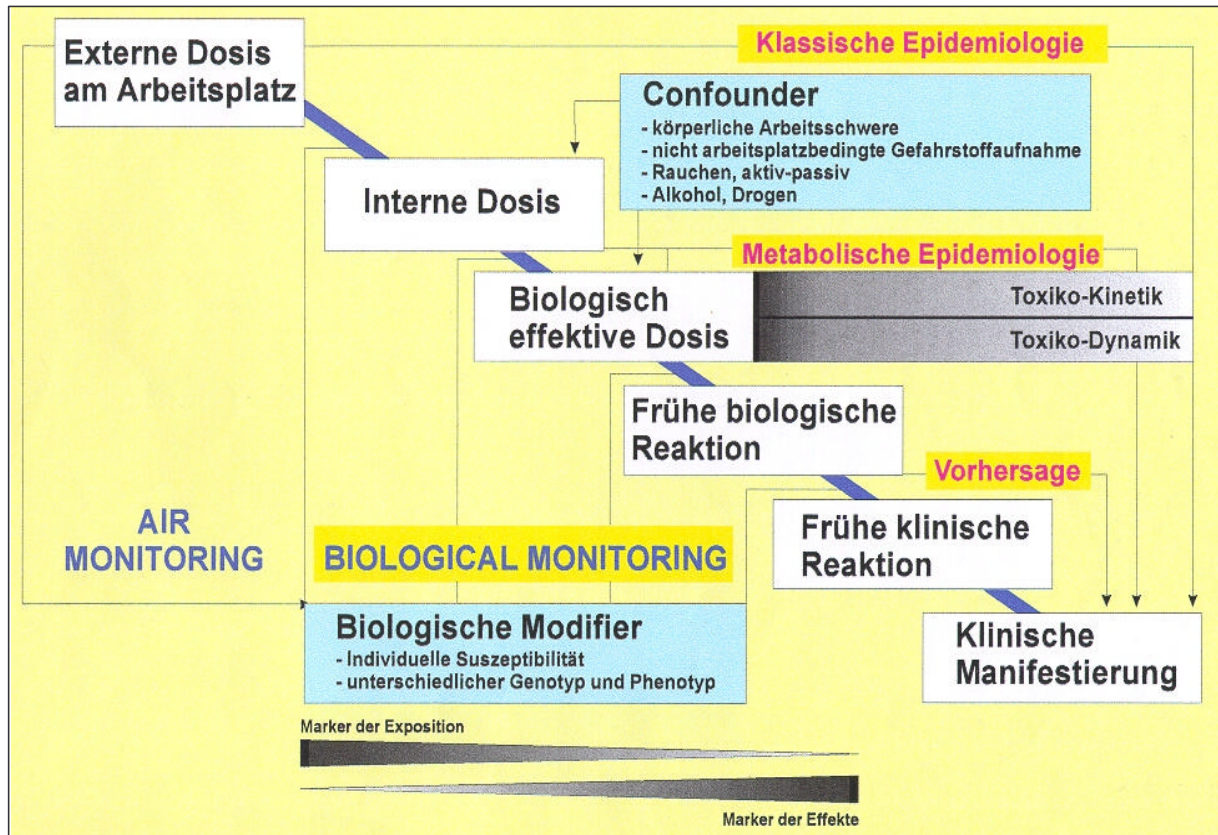


Abb. 2.3 Biomonitoring-Schema

Das Airmonitoring ist die Erfassung der äußeren Gefahrstoffbelastung (linke Seite). Die innere Belastung (rechte Seite) erfasst sowohl Aufnahme als auch Wirkung eines Gefahrstoffes, einschließlich der klinischen Manifestation einer gefahrstoffbedingten Erkrankung.

Die erste Stufe des BM betrifft die Erfassung der aufgenommenen oder internen Menge des Gefahrstoffes. Diese wird nur teilweise metabolisiert und z.T. wieder exhaliiert. Das bezeichnet die biologisch effektive Dosis.

Die frühe biologische Reaktion ist gekennzeichnet durch adverse Effekte, z.B. Erhöhung der Delta-Aminolävulinsäure, Inhibierung der Delta-Aminolävulinsäuredehydratase bei Pb-Belastung, der Acetylcholinesterase bei Pestizidbelastung. Die frühe klinische Reaktion betrifft elektrophysiologische Veränderungen z.B. im EEG, EKG, ENG usw. Den Schlusspunkt bildet die klinische Manifestierung einer berufsbedingten Erkrankung.

Die unterschiedlichen Abstände der biomonitorischen/funktionsdiagnostischen Stufen zum Airmonitoring haben einen großen Einfluss auf die Bewertung epidemiologischer Untersuchungen von Gefahrstoff-Wirkungs-Beziehungen (klassische/metabolische Epidemiologie).

Mit der Abnahme der Spezifität eines Expositionsmarkers (welcher Stoff) in Richtung klinische Manifestation erfolgt eine Zunahme der Selektivität des Effektmarkers (welche Erkrankung). In der Regel schließen sich beide Marker im Hinblick auf die Spezifität gegenseitig aus.

Einen Effektmarker kann ich nur epidemiologisch mit einem Expositionsmarker verknüpfen, nicht mit einer Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Zuvor noch eine kurze Bemerkung zur Toxikokinetik/Toxikodynamik in Abbildung 2.3. Die Trennung zwischen beiden scheinbar redundanten Begriffen ist fließend, deswegen auch für den Praktiker nicht so ganz klar voneinander trennbar.

Analog zur Pharmakokinetik umfasst die Toxikokinetik die aufgenommene Dosis bis zu ihrer Verteilung in die Zellen der betroffenen Gewebe; also alles, was nicht mit Metabolisierung eines Gefahrstoffes zu tun hat. Die folgenden Interaktionen werden der Toxikodynamik zugerechnet, das betrifft die Metabolisierung, die Dynamisierung des Gefahrstoffes aus den Körperdepots, die adversen bzw. biologischen Effekte bis zur klinischen Erkrankung.

Interessant gerade für den Praktiker ist bei einer Expositionsbewertung die Berücksichtigung biologischer „Modifier“, der sogenannten individuellen Suszeptibilität. Das bekannte, in Vorträgen und der Literatur vorgetragene Beispiel individueller Suszeptibilität sind die Langsam-Acetylierer, die bei Exposition mit aromatischen Aminen bevorzugt an Blasenkrebs erkranken. Dass die Schnell-Acetylierer dafür eher an Lungenkrebs erkranken, wird in der Regel verschwiegen.

Ein ganz wichtiger Punkt bei einer Expositionsbewertung sind die persönlichen Confounder. Hier ist neben der Arbeitsschwere eine eventuelle nichtarbeitsplatzbedingte Gefahrstoffaufnahme zu berücksichtigen. Vor allem bei der Bewertung einer Hautbelastung ist es schwierig geworden, da die Arbeiter z.T. mit ihrer Berufskleidung zur Arbeit und von der Arbeit nach Hause fahren und somit längeren Kontakt mit dem Schadstoff haben können. Weitere Confounder sind natürlich Rauchen, Alkohol, Drogen und nicht zuletzt die Umwelt.

Zur Arbeitsschwere ist zu sagen, dass bei erhöhter Arbeitsschwere eine verstärkte Inhalation aber auch verstärkte Exhalation erfolgt und das Problem komplizierter ist, als dass es durch eine einfache mathematische Beziehung ausgedrückt werden könnte.

Neben einer der Fragestellung angepassten Analytik ist die Probennahmestrategie ein wesentlicher Punkt beim BM, d.h. wann erfolgt die Probennahme und über welchen Zeitraum.

Erhebliche Fehler beim Biomonitoring werden auch durch die Probenvorbereitung verursacht, wie die folgende Abbildung 2.4 für die Flüssigchromatographie – ein im Biomonitoring häufig angewendetes Analysenverfahren – zeigt.

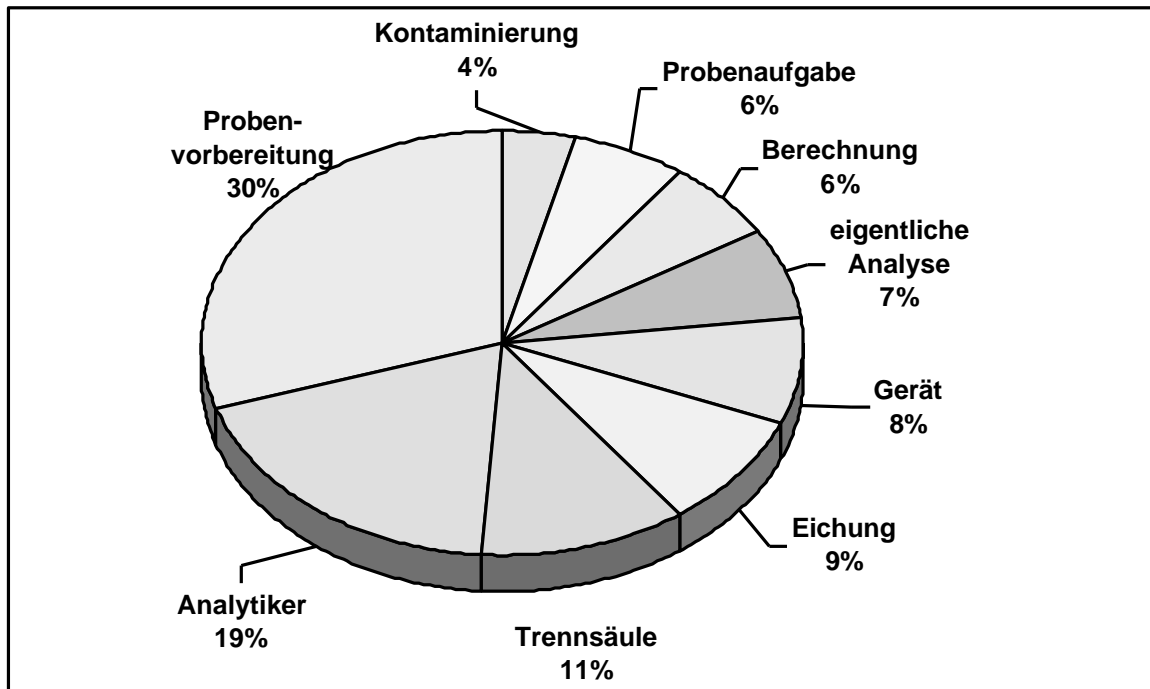


Abb. 2.4 Fehleranteile

Der Fehleranteil im Biomonitoring, auf den der Betriebsarzt Einfluss nehmen kann, ist eine toxikokinetisch adäquate Probennahme, die Beachtung möglicher Kontaminierung der Probe, Berücksichtigung von Confoundern. Die Probenvorbereitung macht etwa ein Drittel des Fehlers im Ergebnis aus. Das zeigt, welche Schwierigkeiten der Praktiker bei der Bewertung eines individuellen Belastungs-/ Gesundheitsrisikos aus dem bio- aber auch dem airmonitorischen Ergebnis hat. Weitere Schwierigkeiten sind, wie bereits genannt, durch die häufig wechselnden Arbeitsplätze vorgegeben.

Der Wahl des Untersuchungslaboratoriums und der Zusammenarbeit mit diesem kann aus Gründen der Fehlervermeidung nicht genügend Beachtung geschenkt werden. Dazu wird Herr Schaller in seinem Vortrag zur Qualitätskontrolle dieser Laboratorien sicher noch einiges vortragen.

Die objektiven Grenzen eines analytischen Labors werden durch die Antipoden Kosten/Nutzen in der Abbildung 2.5 dargestellt. Beide Tetraeder sind bei Ausgewogenheit der Anforderungen gleich groß. Wird z.B. die Analysengeschwindigkeit – die Produktivität – erhöht, wird die Genauigkeit der Analyse geringer. Die Abwägung zwischen analytischer Sensitivität, Selektivität sowie Präzision und den analytischen Kosten auf der einen Seite und der erforderlichen Aussage des Analyseergebnisses auf der anderen Seite sollte immer in Zusammenarbeit mit dem Labor erfolgen.

Die Frage wie wichtig die Empfindlichkeit, die Selektivität, die Präzision, also die Genauigkeit für die arbeitsmedizinische Bewertung ist, und wie hoch dabei die analytische Produktivität (Kosten) sein darf, um zu einer vernünftigen Aussage zu kommen (Screeningtest), ist ein ganz wichtiger Punkt des BM, der oftmals sehr vernachlässigt wird.

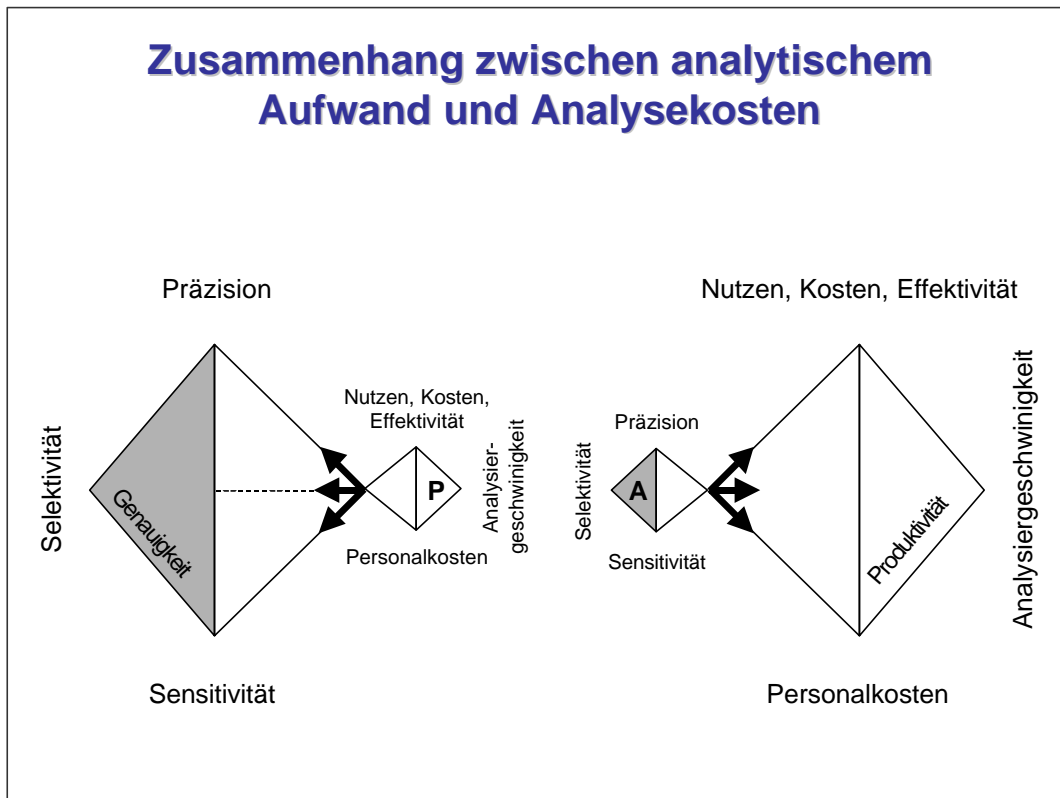


Abb. 2.5 Tetraeder

Zu klären wäre weiterhin, welchen Einfluss Sie als Praktiker auf das Ergebnis, die Bewertung einer arbeitsbedingten Gefahrstoffbelastung nehmen können, nämlich den durch die Probennahme. Die aufgenommene, interne Dosis liegt naturgemäß viel dichter an der äußeren Belastung (Airmonitoring), d.h. das Ergebnis bezieht sich unmittelbarer auf die äußere Belastung als die biomonitorische Bestimmung von Metaboliten (Abbildung 2.4). Sie ist dafür aber auch weiter weg von der biologisch effektiven Dosis (z.B. Differenz zwischen inhalierter und exhalierter Gefahrstoffmenge), wenn Sie auf einen Zusammenhang zwischen einem gefundenen biomonitorischen Wert und der Höhe einer stattgehabten Belastung schließen wollen.

Das BM schließt sowohl physikalische Prozesse – genannt seien hier die Anflutung, die Deponierung des Gefahrstoffes in verschiedenen Organen und Geweben und ihre Verteilung dort, das Verhältnis der In- und Exhalation, andere Aufnahmewege – aber auch biochemische Vorgänge, wie die Metabolisierung, die sekundäre Wirkung der Metaboliten sowie ihre Exkretion über die Niere als einen physiko-chemischen Vorgang ein.

So erfolgt in Abhängigkeit vom Confounder Arbeitsschwere, wie bereits gesagt, eine erhöhte In- aber auch Exhalation.

Für die meisten Stoffe finden wir mehrere biologische Halbwertszeiten. Das liegt u.a. an der Verteilung in verschiedenen Kompartimenten (flache, tiefe Depots), von denen zur Erfassung einer stattgehabten Exposition i.d.R. eine die Vorherrschende sein und die biomonitorische Erfassung einer Exposition ermöglichen wird.

Tab. 2.1 HWZ-Tabelle

HWZ [h]	steady state	Probennahmezeit
< 2 (CH ₂ Cl ₂)	= Stunden	sehr kritisch
2-5 (Toluol)	Tag	kritisch
5-48 (Styrol, Per)	Woche	Zeitraum am Expositionsende
> 48 (Pb, Cd)	Monat	nicht kritisch
Monat, Jahr (Dioxin)	Lebenszeit	Akkumulation

Tabelle 2.1 zeigt eine grobe Klassifizierung biologischer Halbwertszeiten biologisch effektiver Dosen von Gefahrstoffen, den zeitlichen Eintritt ihres Gleichgewichtszustandes (steady state) zur Exposition und Hinweise für eine bewertungsrelevante Probenahmezeit. Diesem Punkt wird in der Praxis leider zu wenig Beachtung geschenkt. Darauf komme ich nochmals bei meinem nächsten Vortrag zum BM einer Toluol- bzw. Mn-Belastung zurück.

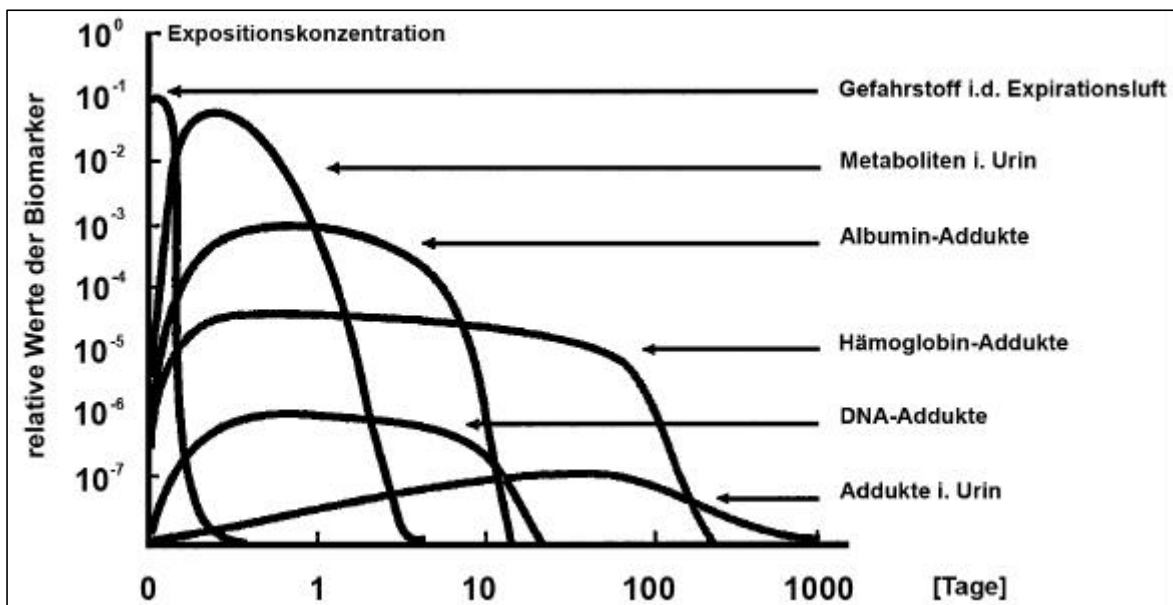


Abb. 2.6 BM kinetischer Verlauf

Betrachten wir nunmehr den kinetischen Verlauf (Abbildung 2.6) der unterschiedlichen biomonitorischen Parameter in Bezug auf die stattgehabte Belastung, so finden Sie, dass die interne Dosis – gemessen in der Expirationsluft – der Exposition zeitlich am nächsten ist, auch in Relation zur Höhe der stattgehabten Belastung (hohe Sensitivität). Unter Berücksichtigung der Arbeitsplatzsituation reflektiert ein solcher

Wert direkt die äußere Belastung durch den Gefahrstoff. Aber auf Grund der kurzen biologischen Halbwertszeit ist die Gewinnung einer repräsentativen Probennahme über die gesamte Arbeitsschicht schwierig.

Ist eine Bestimmung des Gefahrstoffes in der Expirationsluft nicht möglich, bilden die Metaboliten mit durchschnittlichen Halbwertszeiten, etwa bis 5 Tage, unter geeigneten Bedingungen eine noch recht nahe Anlehnung an die Höhe einer Gefahrstoffexposition, da auch der ursprüngliche Metabolit noch in relativ hoher Konzentration im Verhältnis zum Gefahrstoff vorliegt (1-10 % der ursprünglich aufgenommenen Menge).

Aber schon bei den Albuminaddukten sehen Sie einen sehr breiten zeitlichen Bereich mit niedriger Analytkonzentration (%o-Bereich), der sowohl Aussagen zur Expositionszeit als auch zur Höhe der stattgehabten Exposition nicht mehr zulässt.

Das gilt noch in stärkerem Maße für die Hämoglobin-, die DNA- und die Urin-Addukte. Auch sie sind nicht mehr für die quantitative Bewertung einer Gefahrstoffexposition geeignet, wohl aber für die Bewertung eines Gesundheitsrisikos.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die gebildeten Addukte bereits eine frühe biologische Reaktion darstellen oder noch Metaboliten sind?

Bei einer Akkumulation von Schadstoffen mit unterschiedlichen biologischen Halbwertszeiten, z.B. durch eine kontinuierliche Belastung ist natürlich die Aussage zu einer aktuellen Exposition, d.h. einer zeitlich begrenzten äußeren Belastung sehr schwierig. Hierzu kann aber die Bestimmung mehrerer biomonitorischer Parameter hilfreich sein. Als Beispiel sei hier das Styrol genannt, bei dem der Metabolit Mandelsäure eine relativ aktuelle (kurze biologische Halbwertszeit) und die Phenylglyoxylsäure eine länger andauernde Styrolbelastung darstellt. Man kann aus beiden Werten durchaus auf die Höhe einer relativ naheliegenden längeren Styrolbelastung schließen.

Kompetitive Wirkungen durch Mehrfachbelastungen, z.B. Expositionen durch Lösungsmittelgemische oder auch durch Schweißaerosole bleiben in der Regel unberücksichtigt. Die Inhaltsstoffe selbst – auch metabolische Biomarker – können sich aber gegenseitig bei der Wirkung/Metabolisierung beeinflussen, so dass die arbeitsmedizinische Bewertung einer solchen Exposition verfälscht wird.

Im Zusammenhang mit der unterschiedlichen Eliminationskinetik von Biomarkern der Exposition, möchte ich hier nochmals auf die Probennahme zurückkommen, die eine sehr wichtige Rolle bei der Bewertung biologischer Ergebnisse spielt.

Wie beim Drugmonitoring zur Therapiekontrolle soll das arbeitsmedizinische Biomonitoring im Idealfall eine individuelle Belastungsbewertung ermöglichen. Ich erinnere hier, dass BM nahezu die einzige Möglichkeit ist, z.B. bei wechselnden Arbeitsplätzen, im Dienstleistungs-/Kleingewerbe (Maler) und in der Umweltsanierung, quantitative Aussagen über Art und Höhe einer Schadstoffbelastung zu treffen.

Beim arbeitsmedizinischen Biomonitoring gibt es – im Gegensatz zum Drugmonitoring – aber keinen Startzeitpunkt wie dort mit der Medikamentengabe.

Für das Biomonitoring ist mitunter die gesamte Arbeitsschicht Startzeitpunkt, d.h. eine über die Schicht andauernde, aber ungleichmäßige Belastung. Das hat der

Praktiker beim BM zu berücksichtigen und sollte in jedem Fall einheitliche, eventuell arbeitsbedingte Gegebenheiten der Probennahme festlegen.

Lediglich einen kinetischen Messzeitpunkt für die Gefahrstoffe (z.B. Spontanurin am Schichtende) festzulegen, führt logischerweise zu un- bzw. schlecht bewertbaren Ergebnissen und zwar zusätzlich zum Fehler, der durch die unterschiedlichen Halbwertszeiten gegeben ist.

Zum Vergleich in der Leichtathletik, beim 100-Meter-Lauf spielen Differenzen von ± 5 Meter eine größere Rolle als 100 Meter beim Marathonlauf.

Um die Fehler bei der Probennahme zu umgehen, gibt es für das beim BM am häufigsten verwendete biologische Kompartiment „Urin“ 5 Möglichkeiten:

- die Sammlung des 24-Stunden-Urins,
- die Probennahme am Morgen nach der Belastung, also nach vorangegangener Exposition (gilt auch für Blut),
- die Probennahme nach einer kurzen expositionsfreien Zeit (gilt auch für Blut),
- Sammlung des Nachturins oder
- eine Sammlung über einen Zeitraum während der Arbeitsschicht.

Die Wahl der Probennahme ist immer von der Halbwertszeit des jeweiligen Biomarkers abhängig. Auch die Höhe der Biomarkerausscheidung hängt von den unterschiedlichen Probennahmen und von der jeweiligen biologischen Halbwertszeit ab. Deswegen ist eine Sammlung über einen Zeitraum während der Schicht am besten kontrollierbar (s.a. Vortrag: Biomonitoring-Praxis).

Für die analytische Bewertung der Ergebnisse ist das Labor aber auch von Angaben des Betriebsarztes abhängig (Plausibilität des Ergebnisses). Diese Zusammenarbeit ist wichtig, wenn Sie als Arbeitsmediziner eine optimale Expositionsbewertung betreiben wollen.

Die Zuverlässigkeit und die Kosten der biomonitorischen Analytik sind u.a. von der Fragestellung abhängig, denn danach kann der Analytiker die Methode wählen, die notwendig ist, um eine valide und trotzdem kostengünstige Aussage zu erhalten.

Zusammenfassend seien im Folgenden einige wichtige Kriterien reliabler BM-Verfahren genannt:

- Beachtung äußerer Einflussfaktoren insbesondere der Arbeitsplatzcharakteristik, der Arbeitsschwere, des Expositionsverlaufes über die Schicht u.a.m.
- Wahl einer der Exposition und Toxikokinetik angepassten Probenahmezeit; z.B. bei Urin einen Sammelzeitraum; bei Blut Probenahme im Steady state nach Exposition.
- Wahl eines der Fragestellung entsprechenden biomonitorischen Parameters.
- Beachtung der Reliabilität, der Sensitivität, der Selektivität des gewählten Biomarkers sowie der Richtigkeit und Zuverlässigkeit des analytischen und präanalytischen Verfahrens.

- Kontrolle durch longitudinal wiederholte Bestimmung des biomonitorischen Parameters, eventuell auch nach einer expositionsfreien Zeit (Urlaub).

Last but not least seien einige Vor- und auch Nachteile des BM für eine Arbeitsplatzbewertung genannt:

Vorteile:

- Bessere individuelle Expositions-/Risikoüberwachung
- Kontrolle von Arbeitsschutzmaßnahmen
- Bestimmung der inneren und effektiven Dosis
- Anwendbarkeit bei wechselnden Belastungen bzw. Inhomogenitäten des Airmonitorings
- Erfassung aller Resorptionswege
- Erfassung von Stoffen mit langer biologischer Halbwertszeit

Nachteile:

- Oftmals epidemiologisch nicht ausreichend gesicherte Erkenntnisse des biomonitorischen Grenzwertes zur äußeren Belastung
- Falsches Sicherheitsgefühl bei Einhaltung
- Umgehung des Minimierungsgebotes
- Eingehen individueller Faktoren (Suszeptibilitäten) in das Biomonitoring und daraus eine mögliche individuelle Arbeitsplatzbeschränkung für den Arbeitnehmer und der Missbrauch zur Gesundheitsbewertung des Arbeitnehmers

Die Diskrepanzen, die sich aus dem zuvor Genannten und der praktischen Anwendung des BM ergeben, zeigen, dass noch wesentliche Forschungsarbeit auf diesem Gebiet zu leisten ist. Dies wird auch so bleiben, da die Erkenntnisse auf dem Gebiet der toxikologischen und medizinischen Bewertung von Gefahrstoffen sich ständig erweitern.

3 Aktuelle Informationen zur externen Qualitätssicherung: arbeitsmedizinisch-toxikologische Analysen in biologischen Materialien

K.-H. Schaller

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Erlangen

- | | |
|------------------|---|
| Tab. 3.1 | Übersicht der seit 1982 organisierten externen Qualitätskontrollprogramme |
| Tab. 3.2 | Parameterspektrum für das externe Qualitätssicherungsprogramm 29/2002 Arbeitsmedizinischer Bereich |
| Tab. 3.3 | Parameterspektrum für das externe Qualitätssicherungsprogramm 29/2002 Umweltmedizinischer Bereich |
| Tab. 3.4 | Teilnehmer-Statistik RV 29
Tätigkeitsbereich der teilnehmenden Labors |
| Tab. 3.5 | Teilnehmerländer |
| Tab. 3.6 | Rangfolge der gewählten Parameter und Anzahl der analysierenden Labors |
| Tab. 3.7 | Referenzwerte und Variationskoeffizienten für ausgewählte Parameter Arbeitsmedizinischer Bereich |
| Tab. 3.8 | Referenzwerte und Variationskoeffizienten für ausgewählte Parameter Umweltmedizinischer Bereich |
| Tab. 3.9 | Referenzwerte und Variationskoeffizienten für ausgewählte Parameter Metalle im Plasma |
| Tab. 3.10 | Erfolgsraten – Überblick |
| Tab. 3.11 | Parameter mit hoher und niedriger Erfolgsrate Arbeitsmedizinischer Bereich |
| Tab. 3.12 | Parameter mit hoher und niedriger Erfolgsrate Umweltmedizinischer Bereich und Metalle im Plasma |
| Tab. 3.13 | Vergleich der Erfolgsraten (%) für Bestimmungen im arbeits- und umweltmedizinischen Bereich (Metalle im Blut/Urin) |
| Tab. 3.14 | Vergleich der Erfolgsraten (%) für Bestimmungen im arbeits- und umweltmedizinischen Bereich (Organische Verbindungen) |

Schlussfolgerungen

Übersicht der seit 1982 organisierten externen Qualitätskontrollprogramme

Jahr	Teilnehmer-Zahl	Anzahl der Parameter		Konzentrationsbereiche 0: Arbeitsmed. Bereich E: Umweltmed. Bereich T: Therapeutischer Bereich
		B: Blut S: Serum	Urin	
1982	35	B: -- S: --	10 anorg. 2 org.	0
1983	51	B: 3 Metalle S: --	10 anorg. 5 org.	0
1990	96	B: 6 Metalle B: 4 Kohlenwasserstoffe S: 7 Organochlorverbindungen	15 anorg. 7 org.	0
1992	97	B: 6 Metalle B: 4 Kohlenwasserstoffe S: 7 Organochlorverbindungen	12 anorg. 8 org.	0
		B: 3 Metalle S: 7 Organochlorverbindungen	4 anorg. 1 org.	E
2002 Prog. 29	157	B: 7 Metalle B: 7 Kohlenwasserstoffe S: 8 Organochlorverbindungen	17 anorg. 17 org. 3 Alkohole / Ketone	0
		B: 3 Metalle S: 7 Organochlorverbindungen	6 anorg. 16 org.	E
		S: 10 Metalle		0/E/T

Parameterspektrum für das externe Qualitätssicherungsprogramm 29/2002
– Arbeitsmedizinischer Bereich –

Kontroll - Urin (40 Parameter)			Kontroll - Blut (14 Parameter)		Kontroll - Serum (18 Parameter)	
Anorganische Verbindungen	Organische Verbindungen	Alkohole / Ketone	Metalle	Lösemittel	Organochlorverbindungen	Metalle
Al	Aminolävulinsäure	Methanol	Cd	<u>Aromatische</u>	DDT, p,p'-DDE	Al
As	Butoxyessigsäure	Aceton	Co	<u>Kohlenwasserstoffe</u>	HCB	Co
As-species(4)	o-Kresol	Methylethylketon	Cr		α -, β -, γ -HCH	Cr
Be	Ethoxyessigsäure		Hg	Benzol	PCB	Cu
Cd	2,5 Hexandion		Mn	Toluol	(6 Kongenere)	Fe
Co	Hippursäure		Ni	Xylol	PCP	Mn
Cr	1-Hydroxypyren		Pb	Ethylbenzol		Ni
Cu	Mandelsäure					Pt
F	N-Methylformamid					Se
Hg	Methylhippursäure			<u>Chlorierte</u>		Zn
Mn	t,t-Muconsäure			<u>Kohlenwasserstoffe</u>		
Ni	Pentachlorphenol					
Pb	Phenol			Dichlormethan		
Sb	Phenyglyoxylsäure			Trichlorethen		
Tl	S-Phenylmercaptursäure			Tetrachlorethen		
V	2-Thiothiazolidin-					
Zn	4-carbonsäure Trichloressigsäure					

**Parameterspektrum für das externe Qualitätssicherungsprogramm 29/2002
– Umweltmedizinischer Bereich –**

Kontroll – Urin (22 Parameter)		Kontroll – Blut (3 Parameter)	Kontroll – Serum (7 Parameter)	
Anorganische Verbindungen	Organische Verbindungen	Metalle	Organochlorverbindungen	Metalle
Arsen Cadmium Chrom Quecksilber Nickel Platin	1-Hydroxypyren Pentachlorphenol 4 Pyrethroidmetabolite (Br ₂ -CA, Cis-Cl ₂ -CA, trans-Cl ₂ -CA, 3-PBA) 6 Alkylphosphate (DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP) 2,5-Dichlorphenol 2,4,6-Trichlorphenol Cotinin, Nicotin	Cadmium Blei Quecksilber	p,p'-DDE HCB α-, β-, γ-HCH PCB (6 Kongenere) PCP	siehe arbeitsmedizinischen Bereich

Tab. 3.4 Teilnehmer-Statistik RV 29
Tätigkeitsbereiche der teilnehmenden Labors

<u>Teilnehmer – Statistik RV 29</u>	
151 Teilnehmer aus 24 Ländern	
83 Teilnehmer aus Deutschland	
68 Teilnehmer aus dem „Ausland“	
<u>Tätigkeitsbereiche der teilnehmenden Labors:</u>	
Laborärzte	40
Werksärztliche Praxis	20
Kommerzielle Labors	23
Institutionen / Behörden	37
Hochschullabors	31

Tab. 3.5 Teilnehmerländer

<u>Teilnehmerländer:</u>			
Australien	Frankreich	Polen	Tschechische Rep.
Belgien	Israel	Rumänien	USA
Brasilien	Italien	Schweden	Ungarn
Dänemark	Japan	Schweiz	
Deutschland	Kanada	Slowakische Rep.	
England	Niederlande	Spanien	
Finnland	Österreich	Süd-Korea	

Rangfolge der gewählten Parameter und Anzahl der analysierenden Labors

Rang	Arbeitsmedizinischer Bereich		Umweltmedizinischer Bereich		Metalle im Plasma	
	Parameter im Blut, Urin, Plasma	Anzahl der Laboratorien	Parameter im Blut, Urin, Plasma	Anzahl der Laboratorien	Parameter im Blut, Urin, Plasma	Anzahl der Laboratorien
1	Hg-U	86	Pb-B	35	Zn-P	37
2	Pb-B	68	Cd-B, Hg-U, Hg-B	28	Se-P	33
3	Cd-B, Cd-U, Cu-U, Hg-B	47	p,p'-DDE-P, PCB-P, γ -HCH-P, HCB-P, Cd-U	22	Al-P	30
4	ALA-U, Pb-U, Cr-U	42	PCP-P	18	Cr-P, Cu-U	26
5	Co-U, Ni-U, Zn-U, MHA-U	37	Cr-U, Cotinin-U	15	Mn-P, Ni-P	17

Referenzwerte und Variationskoeffizienten für ausgewählte Parameter – Arbeitsmedizinischer Bereich –

Parameter		Referenz-Werte (µg/l)	VK (%) des Referenzwertes	Mittelwert der Labors	VK (%) der Labors*	VK (%) aller Labors **
Pb-B	A	313	5	318	9	20
	B	446	4	452	9	21
Hg-B	A	30	7	30	15	20
	B	55	6	54	14	21
As-U	A	47	8	45	32	47
	B	74	7	71	29	38
Hg-U	A	19	8	21	21	31
	B	88	6	89	16	26
1-HP-U	A	1	13	1	40	58
	B	15	11	15	34	34
t,t-MCA-U	A	1 (mg/l)	10	1	32	38
	B	9 (mg/l)	7	9	14	14
Benzol-B	A	3	13	3	46	162
	B	6	12	7	24	118
Tetrachlorethen-B	A	27	11	25	44	44
	B	49	11	48	34	34
Methanol-U	A	17	11	19	23	33
	B	47	8	47	20	26
DDE-P	A	13	10	12	42	42
	B	26	9	26	39	39
HCH-P	A	5	10	5	36	44
	B	14	9	13	32	57

* VK (%) der Labors, bei denen die Resultate im ± 9 s Bereich lagen

** VK (%) aller Labors

Referenzwerte und Variationskoeffizienten für ausgewählte Parameter – Umweltmedizinischer Bereich –

Parameter		Referenz- Werte (µg/l)	VK (%) des Referenzwertes	Mittelwert der Labors	VK (%) der Labors*	VK (%) aller Labors **
Pb-B	A	51	9	54	14	14
	B	160	6	165	13	13
Hg-B	A	2	13	2	44	67
	B	4	10	4	24	36
As-U	A	16	11	14	45	91
	B	23	10	22	44	79
Hg-U	A	3	11	2	35	34
	B	4	10	3	24	30
1-HP-U	A	0.3	15	0.3	22	22
	B	0.7	14	0.8	18	18
Cotinin-U	A	272	7	260	20	28
	B	558	6	555	19	39
p,p'-DDE-P	A	2	12	2	28	28
	B	4	11	5	25	25
g-HCH-P	A	0.5	14	0.5	44	80
	B	2.1	12	1.8	30	48

* VK (%) der Labors, bei denen die Resultate im ± 9 s Bereich lagen

** VK (%) aller Labors

Referenzwerte und Variationskoeffizienten für ausgewählte Parameter – Metalle im Plasma –

Parameter		Referenz- Werte (µg/l)	VK (%) des Referenzwertes	Mittelwert der Labors	VK (%) der Labors*	VK (%) aller Labors **
Al-P	A	38	9	37	25	90
	B	46	9	45	22	39
Cr-P	A	3	9	3	20	135
	B	17	8	18	17	32
Co-P	A	2	11	2	25	24
	B	6	9	6	15	15
Cu-P	A	922	5	920	8	8
	B	1220	4	1244	9	9
Se-P	A	117	8	119	15	15
	B	146	7	145	16	16

* VK (%) der Labors, bei denen die Resultate im ± 9 s Bereich lagen

** VK (%) aller Labors

Tab. 3.10 Erfolgsraten – Überblick

Parametergruppen	Anzahl der Untersuchungen (Probenpaare)	Anzahl der richtig analysierten Probenpaare	Erfolgsrate (%)
Gesamt Parameter	2172	1529	70
Arbeitsmedizinischer Bereich	1472	1005	70
Umweltmedizinischer Bereich	497	372	75
Metalle im Plasma	203	152	75
anorganische Parameter im Urin	612	415	68
organische Parameter	277	187	68

Tab. 3.11 Parameter mit hoher und niedriger Erfolgsrate
Arbeitsmedizinischer Bereich

Parameter-Gruppen	Parameter mit hoher Erfolgsrate (%)	Parameter mit niedriger Erfolgsrate (%)
<u>Arbeitsmedizinischer Bereich:</u>		
Metalle im Blut	Mn-B: 84 Pb-B: 77 Hg-B: 76	Cd-B: 64 Cr-B: 60 Co-B: 53
Metalle im Urin	Ni-U: 82 Co-U: 79 Cr-U: 78	Cu-U: 52 As-U: 50 Be-U: 44
Organische Verbindungen im Urin	o-Kresol-U: 87 HA-U: 81 MHA-U: 74	1-HP-U: 56 t,t-MCA-U: 55 TTCA-U: 50
Lösungsmittel im Blut und im Urin	Ethylbenzol-B: 77 Benzol-B: 67 Xylol-B: 64	Toluol-B: 61 Tetrachlorethen: 60 Methanol-U: 47
Organochlorverbindungen Plasma	PCB: 79 α -HCH: 73 β -HCH: 67	γ -HCH: 57 DDE: 50 DDT: 40

Tab. 3.12 Parameter mit hoher und niedriger Erfolgsrate
Umweltmedizinischer Bereich

Parameter-Gruppen	Parameter mit hoher Erfolgsrate (%)	Parameter mit niedriger Erfolgsrate (%)
<u>Umweltmedizinischer Bereich:</u>		
Metalle im Blut	Pb-B: 77 Hg-B: 81	Cd-B: 54
Metalle im Urin	Pt-U: 100 Ni-U: 90 Cd-U: 86	Hg-U: 74 Cr-U: 67 As-U: 50
Organische Verbindungen im Urin	1-HP: 91 Nicotin: 83 t-CbCA: 83	BF ₂ -CA: 67 Cis-Cl ₂ -CA: 67 Cotinin: 64
Organochlorverbindungen im Plasma	PCB: 93 DDE: 82 PCP: 78	β-HCH: 62 γ-HCH: 52 HCB: 52
<u>Metalle im Plasma</u>	Cu: 88 Zn: 81 Co: 80	Mn: 65 Al: 60 Fe: 57

Tab. 3.13 Vergleich der Erfolgsraten (%) für Bestimmungen im arbeits- und umweltmedizinischen Bereich (Metalle im Blut / Urin)

Arbeitsmedizinischer Bereich (%)			Umweltmedizinischer Bereich (%)		
<i>Metalle im Blut</i>					
Pb	77	(n=68)	Pb	77	(n=35)
Hg	76	(n=46)	Hg	71	(n=24)
Cd	64	(n=47)	Cd	54	(n=28)
<i>Metalle im Urin</i>					
Ni	82	(n=34)	Ni	90	(n=10)
Cr	78	(n=41)	Cr	67	(n=15)
Cd	73	(n=44)	Cd	86	(n=21)
Hg	65	(n=86)	Hg	74	(n=27)
As	50	(n=26)	As	50	(n=12)

Tab. 3.14 Vergleich der Erfolgsraten (%) für Bestimmungen im arbeits- und umweltmedizinischen Bereich (Organische Verbindungen)

Arbeitsmedizinischer Bereich (%)			Umweltmedizinischer Bereich (%)		
<i>Organische Verbindungen im Urin</i>					
PCP	60	(n=10)	PCP	83	(n=12)
1-HP	56	(n=16)	1-HP	91	(n=11)
<i>Organochlorverbindungen im Plasma</i>					
PCBs	73	(n=15)	PCBs	87	(n=22)
HCH´s	66	(n=12)	HCH	61	(n=20)
HCB	64	(n=11)	HCB	52	(n=21)
PCP	58	(n=12)	PCP	78	(n=18)
p,p-DDE	50	(n=12)	p,p-DDE	82	(n=22)

Schlussfolgerungen

- Ringversuche für Analysen im biologischen Material lassen sich erfolgreich und zuverlässig organisieren. Basierend auf den Erfahrungen mit 30 Ringversuchen ergaben sich keine relevanten Reklamationen von den beteiligten Laboratorien.
- Es besteht ein erhebliches Interesse an den Laborvergleichen, dies dokumentiert sich an der zunehmenden Zahl von Teilnehmern, insbesondere auch aus dem Ausland.
- Die Qualität der analytischen Untersuchungen hat sich auf der Basis der Resultate der Ringversuche in den letzten Jahren verbessert. Dies dokumentiert sich durch eine Zunahme der Erfolgsquoten, die in Mittel derzeit bei 70 % liegen.
- Betriebsärzte, die ein Monitoring anfordern, sollten möglichst Laboratorien auswählen, die entsprechende Zertifikate über eine erfolgreiche Teilnahme an den Ringversuchungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. vorlegen können.
- Eine Erweiterung des Parameterspektrums ist anzustreben, dies ergibt sich nicht zuletzt daraus, dass immer mehr Laboratorien aus dem internationalen Ausland sich an den Ringversuchen beteiligen.

4 Arbeitsmedizinische Bewertung der Ergebnisse biomonitorischer Analysen

R. Schiele

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Jena

Wir haben im Vorangehenden festgestellt, dass die Erstellung arbeitsmedizinisch-toxikologischer Biomonitoring-Befunde einer engen und vertrauensvollen Zusammenarbeit zwischen dem Naturwissenschaftler, einem Chemiker in der Regel, und dem Arbeitsmediziner bedarf. Der Arbeitsmediziner muss die richtige Indikation für die Untersuchungen stellen und hinterher auch eine vernünftige Interpretation der Werte geben können. Er muss sich dabei aber immer auch bewusst sein, dass jeder arbeitsmedizinisch-toxikologische Befund das Ergebnis eines komplexen Untersuchungsganges darstellt, der aus den Teilen

Indikation – Organisation – präanalytische Phase (Probenahme, Transport, Vorbereitung) – Analyse / Beurteilung – medizinische Bewertung (Interpretation)

besteht.

Wie bei jeder Kette ist die „Belastbarkeit“ insgesamt nur so gut wie das jeweils schwächste Glied.

Als Arbeitsmediziner stehen wir mit der **Indikationsstellung** am Anfang dieser Kette. Schon dabei kann man viel falsch machen. So werden bei den Laboratorien nicht ganz selten für die eigentliche Fragestellung völlig ungeeignete Untersuchungsparameter in Auftrag gegeben, wie etwa eine Untersuchung auf aromatische Nitroverbindungen bei Kontakt mit einem „Nitro-Verdünner“, der diese überhaupt nicht enthält. Man wundert sich dann hinterher über die erwartungsgemäß sehr niedrigen Messwerte, die man kaum sinnvoll interpretieren kann. Wir haben am Ende der Kette üblicherweise aber **Befunde**, die einer hoffentlich richtigen Indikationsstellung entstammen und dann auch arbeitsmedizinisch-toxikologisch sinnvoll zu bewerten sind. Auf dem ganzen Weg können sich aber Fehler einschleichen, die eine sinnvolle Bewertung unmöglich machen können.

Ich will nachfolgend auf typische Fehler eingehen, die zu **falschen Analyseergebnissen** bzw. zu **Fehlern bei der Bewertung** von Biomonitoring-Untersuchungen führen können:

Das erste, was bei der richtigen Bewertung eines korrekten Biomonitoring-Befundes manchmal schon Schwierigkeiten macht, sind **Verwechslungen von Begriffen**. Wir müssen bei der Bewertung biomonitorischer Analysen graduell immer folgende Begriffe unterscheiden:

Analytische Nachweisgrenze – Referenzbereich/Normgrenze – erhöhte Belastung – toxikologischer Grenzwert (BAT) – Beanspruchung – Vergiftung.

Keinesfalls dürfen bei der Bewertung von Biomonitoring-Ergebnissen die drei völlig unterschiedlichen Arten von „Grenzwerten“ miteinander verwechselt werden:

— Die **analytische Nachweisgrenze**:

Die Konzentration, die man mit einer Analysenmethode gerade noch so nachweisen kann. Diese wird mitunter bereits verwechselt mit einem toxikologischen Grenzwert oder sogar dem Nachweis einer Vergiftung; liegt aufgrund der hohen Empfindlichkeit der gängigen Nachweisverfahren aber meistens um Größenordnungen niedriger.

— Der **Referenzwertbereich mit der oberen Normgrenze**:

Der Konzentrationsbereich, den man üblicherweise in der beruflich nicht exponierten Bevölkerung als Grundbelastung feststellen kann. Auch dieser wird nicht selten mit einer toxikologischen Grenze gleichgesetzt und Überschreitungen des Referenzwertes fälschlich als pathologisch bewertet. Das führt dann dazu, dass u.U. sogar ganz unauffällige Messwerte als Beweise für eine Vergiftung gehalten werden. Man muss dazu wissen, dass es i.d.R. große Differenzen gibt zwischen diesen Referenzwerten, also dem, was als übliche Grundbelastung in der Bevölkerung vorhanden ist, und dem, was wir dann als toxikologischen Grenzwert bezeichnen können. Die Fehlinterpretationen resultieren vor allem aus dem gewohnten Umgang von Ärzten mit klinisch-chemischen Befunden, bei denen die Überschreitung des jeweiligen Referenzbereichs, etwa für den Blutzucker, tatsächlich häufig bereits einen pathologischen Zustand anzeigt.

— Der **toxikologische Grenzwert**:

Dieser berücksichtigt die Toleranzbreite des Menschen für bestimmte toxische Belastungen und orientiert sich an frühen Giftwirkungen, die durch Einhaltung dieses Wertes möglichst vermieden werden sollen. Sie kennen diese als BAT-Werte für Arbeitnehmer oder HBM-2-Wert für die Beurteilung von Umweltbelastungen. Derartige Grenzwerte sind natürlich etwas ganz anderes als das, was man als übliche Grundbelastung im Sinne des Referenzwertes feststellen kann.

Aber auch die nicht selten erfolgende Interpretation, dass eine Überschreitung von toxikologischen Grenzwerten, vor allem des BAT-Wertes, bereits unmittelbar zu manifesten beruflichen Vergiftungen führt bzw. schon mit einer Vergiftung gleich zu setzen ist, stimmt zumeist nicht. Wie sie vermutlich wissen, sind manche BAT-Werte in der letzten Zeit im Vergleich zu früher noch einmal drastisch reduziert worden, z.B. für Blei von 700 µg/l Blut auf 450 µg/l Blut oder für Quecksilber im Blut von 50 µg/l auf 25 µg/l. Jeder mit etwas arbeitsmedizinisch-toxikologischer Erfahrung weiß, dass es noch keine Vergiftungen gibt, wenn der BAT-Wert für diese Stoffe nur vorübergehend mal etwas überschritten wird. Die BAT-Werte waren früher teilweise sogar fast doppelt so hoch gewesen wie heute, und auch bei den höheren Belastungen hat es noch keine manifesten Vergiftungen gegeben. Die BAT-Werte liegen also im Vorsorgebereich und sollen langfristig auch minimale Schäden verhindern, wie sie nach längerer chronischer Belastung auftreten können. Mit akuten Beanspruchungen oder mit Vergiftungserscheinungen ist auch bei gewissen Überschreitungen von BAT-Werten oder anderen Grenzwerten aber eben nicht unmittelbar und auch nicht zwangsläufig zu rechnen.

Als ein **negatives Beispiel** für eine falsche Indikation und Interpretation von Biomonitoring-Untersuchungen will ich Ihnen eine Kasuistik von einem 53 Jahre alten Lehrer darstellen, der wegen unspezifischer Allgemeinbeschwerden, insbesondere seiner Befindlichkeit und seiner geistigen Leistungsfähigkeit, eine umweltmedizinische Sprechstunde aufsuchte. Aufgrund seiner Angabe, dass in der Schule „Chlorverbindungen“ als Reinigungsmittel eingesetzt werden, hat der untersuchende Arzt – in offensichtlicher Verkennung der stofflichen Zusammensetzung möglicher chlorhaltiger Reinigungsmittel – umfangreiche biomonitorische Analysen auf eine breite Palette chlorierter Kohlenwasserstoffe aus dem Bereich organischer Lösemittel, Schädlingsbekämpfungsmittel und polychlorierter Biphenyle für einige hundert Euro in Auftrag gegeben. Einige Messgrößen lagen dann auch prompt über dem Referenzbereich, beim PCB z.B. lagen die Kongeneren mit den Nummern 138 und 153 im Serum beim etwa Doppelten bzw. Dreifachen des Referenzwertes. Daraus wurde eine chronische berufsbedingte PCB-Vergiftung dieses Lehrers konstruiert, der dadurch angeblich geschädigt wurde, obwohl weder eine äußere berufliche PCB-Exposition bestand, noch die innere Belastung tatsächlich erhöht war. Es erfolgte also eine Fehlinterpretation von Referenzwerten und toxikologischen Grenzwerten, denn es macht gar keinen Sinn, für die toxikologische Beurteilung nur einzelne der Kongeneren zu verwenden. Nur deren Summe lässt sich toxikologisch sinnvoll bewerten, diese lag aber im üblichen Erwartungsbereich. Dies soll hier als ein Beispiel für eine falsche Indikationsstellung dienen, weil eine entsprechende Exposition gar nicht vorlag, und dann auch für eine falsche Interpretation, weil die Begriffe Referenzwert und toxikologischer Grenzwert miteinander vermischt wurden.

Eine gewisse Mitschuld tragen bei derartigen Fehlinterpretationen allerdings mitunter auch die Laboratorien. Sie sollten als Hilfestellung für den Einsender auf den Befunden zusätzliche Angaben zu den Referenzwerten, also zur üblichen Grundbelastung, machen. Als weitere Interpretationshilfe wären zum anderen aber auch zusätzliche Angaben zu den toxikologischen Grenz- oder Richtwerten, also BAT-, HBM-, EKA-Werten oder den neuen biologischen Leitwerten (BLW) seitens der Laboratorien sehr hilfreich.

Was als Ursache von Fehlinterpretationen ebenfalls häufiger eine Rolle spielt, sind **Übertragungsfehler hinsichtlich der Dimensionen**. Es ist sehr schwer, diese hinterher wieder zu korrigieren. Wir haben z.B. beim Blei das Problem, dass wir die Analysenwerte früher zumeist in μg pro Deziliter angegeben haben, in den letzten Jahren aber üblicherweise in $\mu\text{g}/\text{Liter}$. Ich lese deswegen jeden Laborbefund erst zwei mal, um mir gedanklich vorzustellen, ob das Messergebnis noch ein normaler oder bereits ein pathologischer Wert ist. Auch wenn man die Ergebnisse mal schnell, z.B. vom Laborschein in die Akte, überträgt, steht unter Umständen nachher in der Akte ein falscher Wert. Gerade auch bei elektronischer Datenverarbeitung wird die gängige Messgröße μg durch eine Fehlbedienung der PC-Tastatur nicht selten in mg übertragen und dadurch der falsche Eindruck eines hochpathologischen Wertes vermittelt. Das hat im Zusammenhang mit Berufskrankheiten-Verfahren auch schon zu zivilrechtlichen Auseinandersetzungen und Verurteilungen der verantwortlichen Ärzte geführt. Wenn ein Wert einmal falsch dokumentiert wurde und zu ungerechtfertigten Konsequenzen geführt hat, dann hat man ein Problem. Dann muss man erklären, dass man sich diesbezüglich geirrt hat. Das ist aber eine unangenehme Angelegenheit. Ein Wert, der einmal falsch dokumentiert und interpretiert wurde, ist nur schwer wieder in die richtige Dimension zurück zu bringen.

Die **präanalytische Phase** ist für richtige Ergebnisse ebenfalls außerordentlich wichtig und komplex. Es gibt dabei Dinge, auf die wir als Ärzte direkt Einfluss nehmen können, vor allem im Hinblick auf:

Anamnese – körperliche Untersuchung – Probandenvorbereitung – Probengewinnung – Entnahmezeiten – standardisierte Blutentnahme – Korrektur der Urinausscheidung – eindeutige Beschriftung – kühle Lagerung – Transport ...

Aber das Weitere muss natürlich dann das Labor gewährleisten, dass z.B. die Probe aus homogenem Material entnommen wird, keine Verdunstungsverluste stattfinden und im Labor spezifische und empfindliche Methoden zur Anwendung kommen sowie die vorgeschriebene interne und externe Qualitätssicherung durchgeführt wird. Am Ende steht der Befund, der in Vorbereitung der arbeitsmedizinischen Interpretation analytisch beurteilt werden muss.

Die Möglichkeit der **Kontamination von Proben** wurde heute schon erwähnt. Die saubere Probenahme ist nach wie vor noch ein Problem, speziell da, wo im Betrieb für den Betriebsarzt keine eigenen sauberen Untersuchungsräume zur Verfügung stehen. Wenn man das Untersuchungsmaterial quasi in der üblichen Arbeitsumgebung gewinnen muss und die Mitarbeiter direkt in der Arbeitskleidung zur Untersuchung erscheinen, kommt es leicht zu einer Kontamination des Untersuchungsmaterials. Bei Urinuntersuchungen, die sich auf die Arbeitsstoffe direkt beziehen, ist das ein besonderes Problem. Bei Analysen auf Metaboliten oder sekundären Wirkprodukten spielt die Kontamination hingegen keine besondere Rolle. Bei Blutentnahmen ist das Kontaminationsrisiko nach gründlicher Vorreinigung der Haut zwar deutlich geringer als bei Urinproben. Ich habe es aber auch schon bei Blutentnahmen erlebt, dass in einer schlechten Umgebung und bei schlecht vorbereiteten Probanden einzelne Werte unplausibel stark erhöht waren. Ich kann es nicht sagen, ob das bei der Venenpunktion selbst passiert ist, oder ob der Arbeitsstoff beim Stehen der Entnahmebestecke oder der Probengefäße in dieser belasteten Atmosphäre sekundär hinein getragen wurde. Bei der Vorbereitung der Probanden kann man gar nicht sorgfältig genug sein. Am günstigsten ist eine Probenahme in Straßenkleidung direkt vor oder nach der Arbeit – nach dem Duschen – in sauberer Umgebung. Die Blutproben werden nach Desinfektion der Haut durch Venenpunktion entnommen und die Proben direkt in das Versandgefäß überführt bzw. am besten mit diesen bereits entnommen. Vor allem bei Metallanalysen muss darauf geachtet werden, dass die Probenahme nicht in der Arbeitskleidung erfolgt und auch erst nach gründlicher Reinigung der Haut, aber wie gut das tatsächlich stattfindet, entzieht sich fast einer Qualitätssicherung. Manchen Fehlern kann man erst hinterher nachgehen und diese überprüfen. Auf jeden Fall abzulehnen sind von den Probanden gelegentlich selbst gewählte, aus dem eigenen Haushalt stammende Gefäße für Urinproben, die ein unkalkulierbares Kontaminationsrisiko in sich bergen.

Bei flüchtigen Stoffen, Lösemitteln und Gasen, muss man im Anschluss an die Probenahme und natürlich auch noch im Labor mit **Verlusten aufgrund von Verdunstung** rechnen. Es müssen daher gasdichte Behältnisse verwendet werden. Sonst befindet sich bei der Analyse nur noch einen Teil in der Probe.

Bei Urinuntersuchungen sind **Diurese-Abweichungen** hinsichtlich der Interpretation von großer Bedeutung. Konzentrierter Urin ist dabei seltener ein Problem als ein

stark verdünnter Urin, z.B. durch starken Kaffee- oder Teekonsum. Als ungefähres Maß der Urinkonzentrierung hat sich der Kreatiningehalt der Urinprobe bewährt, der bei jeder Urinprobe mit bestimmt werden sollte. Wenn der Kreatiningehalt unter 0,2 g/l liegt, dann ist so eine Probe in der Regel nicht mehr sinnvoll interpretierbar. Leider fehlt dieser Hinweis auch bei den einzelnen BAT-, EKA- und BL-Werten, die nur Liter-bezogen ohne weitere Korrekturgrößen angegeben werden. Es fehlen Hinweise auf mögliche Korrekturgrößen und die Warnung, dass die Ergebnisse von stark verdünnten oder auch stark konzentrierten, nicht mehr repräsentativen Urinproben nicht sinnvoll interpretiert werden können. Die Verwendbarkeit von Urin setzt natürlich eine nicht gestörte Nierenfunktion voraus, so dass sie für Patienten mit Niereninsuffizienz nicht in Betracht kommt.

Weitere pathologische Ereignisse in der Praxis sind ausgeprägte **Anämien** oder **Polyglobulien**. Bei Parametern, die sich auf die Erythrozyten oder das Hämoglobin beziehen, führen derartige Krankheiten natürlich zu entsprechenden Verteilungsunterschieden und Unterschieden der Messwerte bei an sich gleicher Exposition. Die BAT-Werte beziehen sich hingegen nur auf übliche physiologische Bedingungen für den gesunden Durchschnittsmenschen.

Der falsche **Probenahmezeitpunkt** ist eine wichtige Fehlerquelle bei Stoffen mit relativ kurzer Halbwertszeit im Organismus, etwa bei Lösemitteln wie Perchloroethylen. Herr Gartzke hatte es schon erwähnt: Für diesen Stoff soll die Probe erst nach einer expositionsfreien Zeit, zu Beginn der nächsten Arbeitsschicht entnommen werden. Der richtige Probenahmezeitpunkt ist also erst nach 16 Stunden expositionsfreier Zeit erreicht. Wenn das nicht berücksichtigt wird und die Probe schon irgendwann vorher abgenommen wird, dann bekommt man einen Wert, der um Größenordnungen höher liegen kann als der BAT-Wert, welcher aber eben nur für diesen repräsentativen Zeitpunkt evaluiert wurde. Da hat es etwa auch schon Umweltpatienten gegeben, die aufgrund einer Nachbarschaftsexposition aus einer chemischen Reinigung nominell sogar deutlich höher als der BAT-Wert belastet waren, dies aber nur, weil die Karenzzeit bei der Probenahme eben nicht berücksichtigt wurde. Für eine korrekte Interpretation ist es also extrem wichtig, dass man den für jeden einzelnen Stoff gesondert festgelegten Zeitpunkt für die Probenahme exakt einhält. Wir bekommen sonst entweder zu hohe Werte, wenn wir noch während der Expositionszeit oder zu kurz danach untersuchen. Oder wir erhalten auch falsch niedrige Werte, bei Kohlenmonoxid etwa, wenn erst eine Stunde oder zwei Stunden nach der Exposition untersucht wird, weil hier ja auch eine Halbwertszeit in dieser Größenordnung für Kohlenmonoxid im Blut besteht. Dadurch kann es passieren, dass Personen zwar hoch exponiert waren, durch fehlende Berücksichtigung dieser Voraussetzungen hinsichtlich ihrer Exposition dann aber fälschlich als nur niedrig belastet eingestuft wurden.

Unter den möglichen **berufsunabhängigen Einflussfaktoren** auf Biomonitoring-Befunde halte ich das **Rauchen** immer wieder für ein besonders interessantes Beispiel: Die 5 % CO-Hämoglobin im Blut, die als BAT-Wert maximal zulässig wären, sind beim durchschnittlichen Zigarettenraucher ja schon als Basiswert vorhanden und können in Einzelfällen sogar 10 % noch deutlich überschreiten. Dazu addieren sich dann u.U. noch mal die beruflichen 5 %. Das muss man wissen und berücksichtigen. Aber es ist in der praktischen Anwendung für mich eigentlich widersinnig, überhaupt einen arbeitsmedizinischen Grenzwert anzugeben, der von einem grösse-

ren Anteil der Bevölkerung schon als Grundbelastung berufsunabhängig überschritten wird. Konsequenterweise müsste eigentlich ein Beschäftigungsverbot für Raucher an Arbeitsplätzen mit CO-Gefährdung ausgesprochen werden.

Die **Anwendung von Komplexbildnern** ist vor allem in der Umweltmedizin, teilweise aber auch in der arbeitsmedizinischen Begutachtung immer wieder ein Thema. Speziell der Komplexbildner DMPS, auch bekannt als Dimaval[®] oder Mercuval[®], führt vorübergehend zu massiv erhöhten Ausscheidungen von Quecksilber oder auch von Kupfer. Bei 24-Stunden-Sammlungen ist es ungefähr das Zehnfache, was nach Einnahme oder Injektion von 250-300 mg vermehrt ausgeschieden wird. Aufgrund der Kinetik des DMPS ist es allerdings so, dass wir, wenn wir nur eine kurze Urinsammlung von ca. 45 Minuten nach Injektion durchführen, dann u.U. das Hundertfache oder sogar Tausendfache der üblichen Grundbelastung als Konzentration in der kleinen Urinprobe von ca. 50 ml in der Einheit $\mu\text{g/l}$ vorfinden. Wenn man das nicht angibt und dem Labor die unkommentierte Probe schickt, wird dieser Messwert zwar korrekt analysiert und ein hoher Quecksilberwert im Urin festgestellt. Wenn aber nicht bekannt ist, dass der Patient vorher DMPS erhalten hat, wird das zu der Schlussfolgerung führen, dass er unzulässig hoch belastet ist, und mitunter wird daraus sogar die Fehldiagnose einer Vergiftung abgeleitet. Da reichen dann sogar schon ein paar Amalgamfüllungen aus, um nominell deutliche Überschreitungen des BAT-Wertes von 100 $\mu\text{g/l}$ beim Urin-Monitoring zu bekommen. Komplexbildner haben in der Diagnostik eigentlich gar nichts zu suchen. Die sogenannten „Chelattests“ oder „Mobilisationstests“ sind von fraglichem diagnostischen Wert, weil sie nur zu Ergebnissen führen, die weitgehend mit der Basisbelastung korrelieren. Die Ergebnisse sind auch kaum interpretierbar, weil die Komplexbildner natürlich nicht nur mit einem Metall reagieren, sondern die Affinität beispielsweise zum Kupfer noch wesentlich höher ist als zu den meisten toxischen Schwermetallen. Das heißt, wenn man eine hohe Kupfer-Beladung im Körper hat, was für ein essentielles Spurenelement ja durchaus erwünscht ist, hat man auch eine entsprechend geringere Bindungskapazität für Quecksilber, Blei oder auch andere toxische Metalle, und Sie riskieren außerdem noch Nebenwirkungen dieser Medikamente. Es gibt für die Verwendung von Komplexbildnern nur die Indikation der Therapie, aber nicht die der Diagnostik! Für letztere sind sie auch arzneimittelrechtlich nicht zugelassen.

Ein **Vertauschen von Proben** ist auch schon in renommierten Instituten vorgekommen, zumindest wird bei unerwünschten Ergebnissen gelegentlich gerne dieser Vorwurf erhoben. Es ist dann im Einzelfall schwer zu sagen, wer das verursacht hat, der einsendende Arzt oder das Labor. Bei Blutproben kann man anhand genetischer Faktoren, im einfachsten Fall der Blutgruppe, noch relativ einfach feststellen, ob das Blut überhaupt von dem Probanden stammen konnte. Bei gerichtsanhängigen Verfahren ist so etwas auch schon passiert. Es wurde dann z.B. festgestellt, dass die Probe mit einer Dioxinbelastung nicht von dem Patienten stammte, der eigentlich hätte untersucht werden sollen. Wer auch immer das verursacht hat, auf jeden Fall ist es auch für den Auftraggeber eine äußerst peinliche Angelegenheit. Leider kann das heute versehentlich sogar noch wesentlich leichter passieren als früher. Wir dürfen aus Gründen des Datenschutzes auf die Proben ja gar keine Namen mehr drauf schreiben, sondern müssen die Proben vorher anonymisieren und bekommen hinterher auch nur wieder Nummern-bezogene Befunde zurück. Wenn dann im Labor oder bei der abschließenden Zuordnung der Befunde zu den Probanden eine Verschiebung stattfindet, dann ist natürlich ein Vertauschen leicht möglich.

Eklatante **Laborfehler** i. S. von Fehlbestimmungen sind zumindest bei den routinemäßig erfassten Parametern heute eher selten. Auf der anderen Seite kann man natürlich sagen, dass selbst 70 % Erfolg bei manchen Ringversuchen zugleich immer noch 30 % relativen Misserfolg bedeuten. Ein derart hoher Prozentsatz unzuverlässiger Messwerte ist doch immer noch eine beachtlich große Zahl. In begründeten Fällen Zweifel gegenüber dem Labor zu äußern, ist bei dieser Situation der Qualitätssicherung m.E. keinesfalls ehrenrührig. Es gibt sicher immer noch Labors, die da nicht oder nicht immer optimal sind. Die Frage nach der Beteiligung an qualitätssichernden Maßnahmen ist, wie auch Herr Schaller schon sagte, auf jeden Fall immer gerechtfertigt.

Lagerung und Transport der Proben sind auch immer wieder wichtige zu berücksichtigende Faktoren. Biologisches Material muss wegen der möglichen Infektionsgefährdung gut verpackt als Wertsendung an die Labors verschickt werden. Am besten ist es, sich geeignete Entnahmebestecke direkt vom Labor zusenden zu lassen. Dann weiß man, dass man das geeignete Material für die Entnahme und für den Versand gleich zur Verfügung hat und muss nicht selbst damit experimentieren.

Ich hoffe, Ihnen damit eine Übersicht über die wichtigsten Probleme bei der Interpretation gegeben zu haben. Zusätzliche Aspekte zu der Thematik können wir vielleicht in der Diskussion am Ende noch behandeln.

5 Aktuelle Entwicklungen und Perspektiven des Biomonitorings in der Arbeitsmedizin

K.-H. Schaller

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Erlangen

- Tab. 5.1** Varianten des Biomonitorings (BM)
- Tab. 5.2** Biomonitoring – mutagene und carcinogene Substanzen
- Tab. 5.3** Biochemisches Effekt-/Monitoring – Adduktmessung
- Tab. 5.4** Proteinaddukt – Monitoring beim Menschen
- Tab. 5.5** Möglichkeiten des Adduktmonitorings nach MAK / BAT-Werte-Liste 2002
- Tab. 5.6** Hämoglobin – Adduktspiegel (p Mol/g Globin) bei Kontrollpersonen, Rauchern und beruflich exponierten Personen
- Tab. 5.7** Zytogenetische Parameter / zytogenetische Indikatoreffekte

Tab. 5.1 Varianten des Biomonitorings (BM)

Variante	Beispiele	Aktueller Stand
<u>BM der Exposition</u> – BM der internen Dosis – BM der effektiven Dosis	Gefahrstoff + Metabolit CO-Hb, Addukte	etabliert partiell etabliert
<u>BM von Effekten</u> – Biologisches Effektmonitoring (bedingt advers u. reversibel) – Biochemisches Effektmonitoring (nichtadvers, reversibel)	Biomarker der Leber- und Nierenfunktion ALA-U, ALA-D, Acetyl ChE-E Addukte an Makromoleküle	etabliert partiell etabliert
<u>BM der Suszeptibilität</u> (Enzym-Polymorphismen)	N-Acetyltransferase Gluthation-S-Transferasen (GST)	methodisch aufwendig, in praxieingeschränkt
<u>BM zytogenetischer Effekte</u>	Chromosomenaberrationen SCE, Mikrokerne	aufwendig, wenig spezifisch

Tab. 5.2 Biomonitoring – mutagene und carcinogene Substanzen

Parameter	Charakterisierung
Analyse mutagener Aktivität im Urin	unspezifisch - Interferenzen durch Rauchen, Nahrungsmittel, Arzneimittel. Relevant nur für mutagene Carcinogene, diagnost. unrelieabel
Analyse der Thioetherausscheidung im Urin	unspezifisch, diagnost. unrelieabel
Bestimmung der Addukte an Albumin, Hämoglobin, DNA (Reaktion mit genotoxischen Intermediaten)	Biomarker der effektiven Dosis sowie einer kumulativen Exposition über die Lebenszeit der Proteine bis (4 Monate)
Analyse zytogenetischer Parameter (z.B. Chromosomenaberrationen, SCE, Mikrokeme)	unspezifisch, interessant auf Gruppenbasis, zahlreiche Confounder
Nachweis onkogener Proteine im Plasma oder Urin, z.B. ras-Onkogene, Expression des p21 Proteins	im Forschungsstatus

Tab. 5.3 Biochemisches Effekt-/Monitoring – Adduktmessung

Addukt	Reaktionsprodukte	Matrix	Methode
Hämoglobin	Alkylierende Substanzen	Gewaschene Erythrozyten	GC-MS LC - MS/MS
DNA	PAH	Lymphozyten	³² P - Postlabeling GC - MS (?) LC - MS/MS
Nucleoside: 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosin (Biomarker einer oxidat. DNA-Schädigung)	Mutagene / cancerogene Substanzen	Lymphozyten Urin	HPLC / UV / ECD

Tab. 5.4 Proteinaddukt – Monitoring beim Menschen

Substanzgruppen	Beispiele	Messprinzip
Alkylierende Substanzen	Ethylen u. Propylenoxid 1,3-Butadien Acrylnitril Acrylamid Dimethylsulfat Styrol	Schadstoffaddukte an das N-terminale Valin gebunden
Aromatische Amino- und Nitroverbindungen	4-Aminobiphenyl Benzidin 2-Naphthylamin MDA	Schadstoffaddukte aus Cysteinbindung abgespalten
PAH	Benzo-a-pyren	Schadstoffaddukte aus Cysteinbindung abgespalten

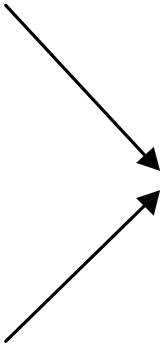
Tab. 5.5 Möglichkeiten des Adduktmonitoring nach MAK / BAT-Werte-Liste 2002

Gefahrstoff	Messgröße	EKA_{TRK}-Äquivalent
Acrylnitril	Cyanethylvalin	420 µg/l
Dimethylsulfat	N-Methylvalin	40 µg/l
Ethylen	Hydroxyethylvalin	90 µg/l
Ethylenoxid	Hydroxyethylvalin	90 µg/l
Acrylamid	N-(2-Carbonamid-ethyl)-valin	ohne Korrelation
Brommethan	S-Methylcystein-Albumin	ohne Korrelation
4-Aminobiphenyl	4-Aminobiphenyl-addukte	ohne Korrelation
Benzidin	Benzidinaddukte	ohne Korrelation
4,4-Diaminodiphenylmethan	4,4,-Diaminodiphenylmethan-addukte	ohne Korrelation
2-Naphthylamin	2-Naphthylamin-addukte	ohne Korrelation

Tab. 5.6 Hämoglobin – Adduktspiegel (p Mol/g Globin) bei Kontrollpersonen, Rauchern und beruflich exponierten Personen

Stoff (reaktive Komponente)	Hintergrund-Spiegel	Art der Exposition	Expositions-Höhe	Addukt-Spiegel	MAK/TRK
1,3-Butadien (Epoxybuten)	< 0.13	Arbeitsplatz	0.1 ppm 1 ppm	< 0.1 0.16 (< 1-0.3)	5 ppm
Styrol (Styrol 7.8-oxid)	< 10	Arbeitsplatz	75 ppm	28 (15-52)	20 ppm
Ethylen (Ethylenoxid)	20 (12-27) (Nichtraucher)	Arbeitsplatz Rauchen	0.2 ppm, 40h/Woche 1-25 Zigaretten/d	43 (22-65) 146 (50-355)	
Ethylenoxid	12-27	Arbeitsplatz	niedrig bis 28 ppm/Woche	84-2070	1 ppm
Acrylnitril	< 2	Raucher	5-20 Zigaretten/d	2.2-178	3 ppm

Tab. 5.7 Zytogenetische Parameter / zytogenetische Indikatoreffekte

<i>Parameter</i>	<i>Anmerkungen</i>
Chromosomen-aberrationen	 <p>Unspezifisch Aussage insbesondere auf Gruppenbasis möglich</p>
Schwesterchromatid-Austausch (SCE)	
Mikrokerne	
Comet assay	<ul style="list-style-type: none"> - Praktikabler, empfindlicher Test, erfasst ein breites Spektrum an DNA-Schäden - nur für kurzfristig zurückliegende Exposition geeignet - abhängig von Randbedingungen (Studienplanung) - große intraindividuelle Schwankungen

Literatur

Deutsche Forschungsgemeinschaft
 Biological Monitoring - heutige und künftige Möglichkeiten in der Arbeits- und
 Umweltmedizin (Hrsg. J. Angerer)
 Wiley-VCH-Verlag GmbH, Weinheim 2001

6 Kritische Betrachtungen zum Biomonitoring am Beispiel einer Toluol- bzw. Mangan-Exposition

J. Gartzke

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

Im Rahmen des Workshops zum Biomonitoring (BM) möchte ich über zwei Studien aus unserem Hause berichten, von denen eine – BM bei Toluolbelastung – obwohl älteren Datums, ein positives Beispiel eines erfolgreichen BM zur Abschätzung eines arbeitsplatzbedingten Belastungsrisikos ist.

Die andere Studie, über die ich berichten möchte – Mn-Belastung durch Schweißrauch – läuft derzeit noch. Trotz aller Schwierigkeiten, die sich aus der Unsicherheit der äußeren Belastung, der weitaus komplizierteren Relevanz der biologischen Halbwertszeiten (bHWZ) von Mn ergeben haben, ist auch hier die Möglichkeit gegeben, mittels BM eine Belastungs-/Gesundheitsbewertung vorzunehmen.

Toluol findet eine breite Verwendung in der chemischen Industrie als Zwischenprodukt in der Synthese, aber auch als Lösungsmittel z.B. bei Klebern, Lackfarben und im Offsetdruck. Toluol ist auch Inhaltsstoff des Zigarettenrauches.

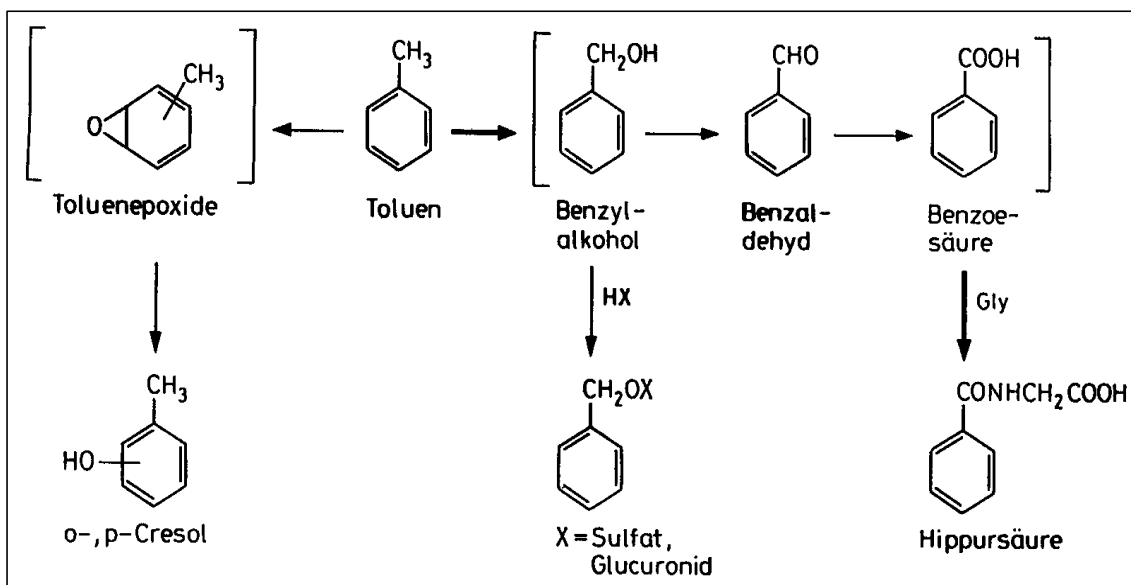


Abb. 6.1 Metabolismus von Toluol

Die Metabolisierung des Toluols erfolgt hauptsächlich durch eine Seitenkettenhydroxilierung/-oxidation und anschließender Konjugation. (Abbildung 6.1). Das u.a. hierbei entstehende Glycinkonjugat Hippursäure (HA) kommt ubiquitär als Katabolit des Phenylalanins im Urin vor und scheint schon aus diesem Grund denkbar ungeeignet für die Bewertung einer Toluolbelastung zu sein.

Trotzdem ist eine Toluolexpositionsbewertung mit Hilfe der HA sehr gut möglich, wenn man die Urinproben – wie schon im Vortrag zu den Grundlagen des BM erwähnt – in einem der biologischen Halbwertszeit des Toluols adäquaten Zeitraum – und nicht Zeitpunkt – sammelt.

Von den in der Literatur für Toluol beschriebenen Halbwertszeiten (HWZ) liegt eine unter 4 Stunden, die für ein Toluol-BM interessant ist. Wir haben deshalb zunächst bei einer Reihe von Toluolexponierten aus dem Offsetdruck die äußere Toluolbelastung durch Airmonitoring (personal sampling) ermittelt. Parallel dazu erfolgte eine zeitfraktionierte Urinsammlung über 24 Stunden. Die ermittelte Hippursäure-Ausscheidung der zweiten Schichthälfte (4 h) wurde anschließend mit der persönlichen Toluolbelastung korreliert (Abbildung 6.2). Die Urinsammlung der zweiten Schichthälfte wurde deswegen zur Korrelationsrechnung verwendet, da die höchste Toluolbelastung der Probanden zwischen 1. und 6. Stunde der gesamten Schicht lag. Die Angabe der HA-Ausscheidung pro Minute soll eine flexible Probennahme für das BM, entsprechend den unterschiedlichen Belastungsbedingungen am Arbeitsplatz, ermöglichen.

Da die höchsten HA-Exkretionen innerhalb der Schicht lagen, wurde die während der gesamten Schicht (8 h) bzw. die in der zweiten Schichthälfte (4 h) ausgeschiedene HA-Menge mit der persönlichen Toluolbelastung korreliert. Die Regressionsgleichungen ($y_{HA} = a + b x_{Toluol}$) lauten:

- $Y = 1,466 + 0,05 x$ bei einem Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,918$ für die gesamte Schicht als Urinsammelperiode und
- $Y = 0,248 + 0,055 x$ und einem $r^2 = 0,871$ für die 2. Schichthälfte als Urinsammelperiode.

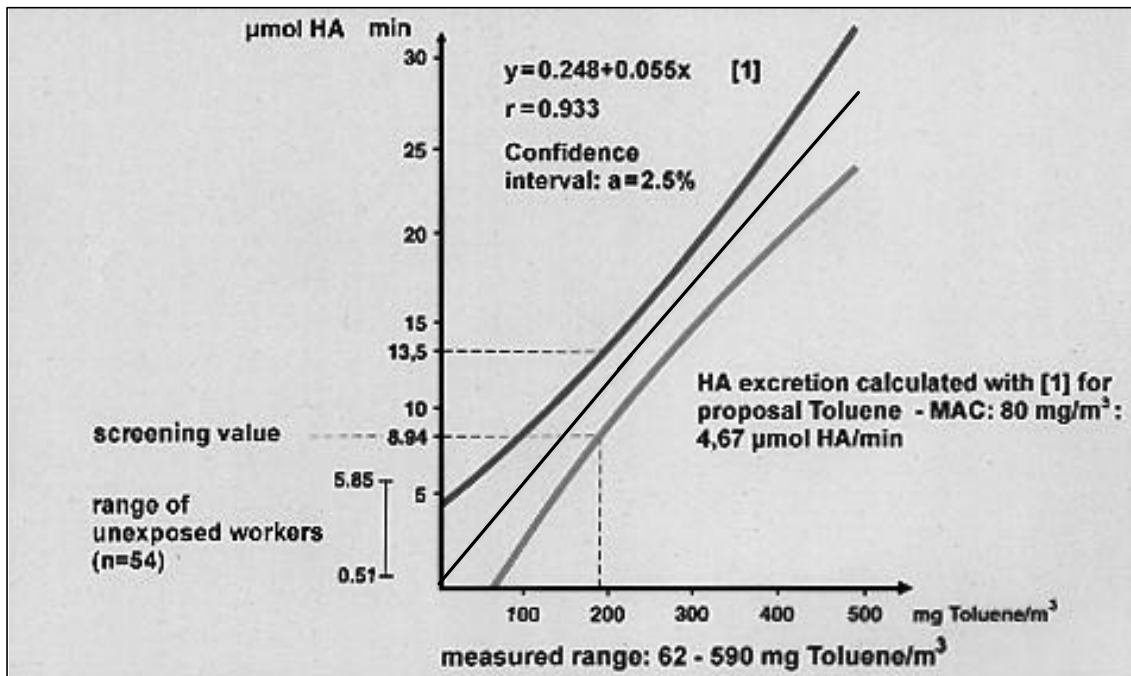


Abb. 6.2 Korrelation mit Konfidenzintervall zwischen Toluolexposition (persönliche Probennahme) und der Hippursäureausscheidung im Urin (2. Schichthälfte)

Bei nahezu gleichem Anstieg unterscheiden sich beide Sammelperioden nur durch das absolute Glied und das Bestimmtheitsmaß. Die zweite Schichthälfte weist gegenüber der gesamten Schichtperiode ein wesentlich kleineres absolutes Glied in der Regression auf (Abbildung 6.2).

Der damals bei der Studie gültige MAK-Wert lag bei 200 mg Toluol/m³. Bei einem später vorgeschlagenen MAK-Wert von 80 mg Toluol/m³ würde die durch Toluolexposition bedingte HA-Ausscheidung dann bei 4,67 µmol HA/min und damit im Bereich der HA-Exkretion Nichtexponierter liegen. Der Screeningwert, der sich aus dem Vertrauensbereich ergibt, läge mit 8 µmol HA-Ausscheidung aber immer noch weit über dem oberen Wert Nichtexponierter, so dass 80 % der untersuchten Exponierten (N = 154) auch bei Einhaltung des Grenzwertes von 80 mg Toluol/m³ noch erfasst würden. Die zuvor 20 % falsch negativ bewerteten Toluolexponierten würden bei der berechneten HA-Ausscheidung von 4,67 µmol HA/min auf 6,7 % sinken. Allerdings käme man hier vermutlich auf zuviel falsch positive Werte, was sich gerade bei wechselnden Arbeitsplätzen negativ auf die Kosten auswirken und nichts zur Belastungsbewertung beitragen würde.

In Abhängigkeit von der Höhe wird der selektive Nachweis einer Exposition durch BM immer schwieriger, insbesondere dann, wenn die Metaboliten/Gefahrstoffe auch physiologisch bedingt sind.

Dass BM bei allen Vorbehalten ein Weg ist, eine individuelle Gefahrstoffbelastung zuverlässig zu bewerten, soll anhand HA-Exkretion die Diskriminierung exponierter/nichtexponierter Probanden in Abhängigkeit von der Sammelzeit (4 und 8 h) gezeigt werden (Abbildung 6.3).

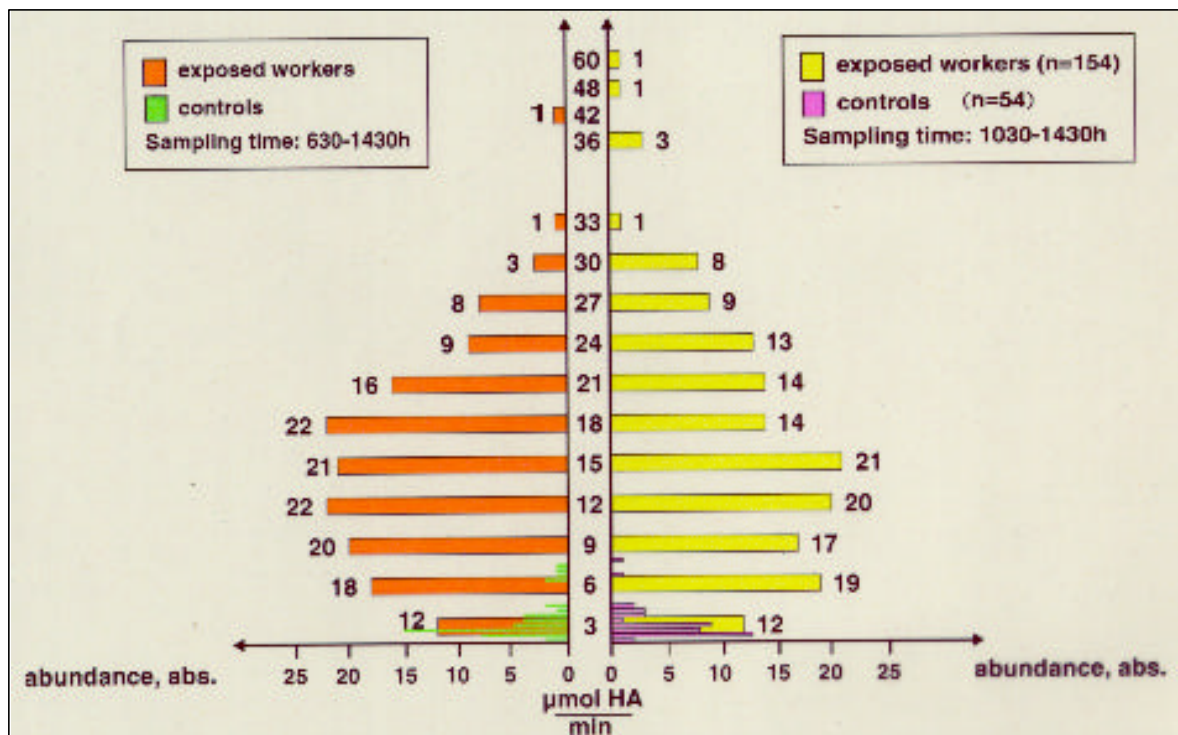


Abb. 6.3 Verteilung der HA-Ausscheidung Toluolexponierter in Abhängigkeit vom Probennahme-Zeitraum (Vergleich mit Nichtexponierten)

Hierbei (damaliger biologischer Grenzwert: 8,94 $\mu\text{mol HA/min}$ entsprechend einem MAK-Wert von 200 mg Toluol/ m^3) werden zwar ca. 20 % falsch negative, aber keine falsch positiven Werte gefunden.

Als analytisches Verfahren zur HA-Bestimmung wählten wir eine selbst erarbeitete dünnschichtchromatographische Methode (In: Biologische Kontrollmethoden in der Arbeitsmedizin, Verlag Volk & Gesundheit 1988, 428-434). Bei ihrem Einsatz als Screeningmethode erlaubt sie einen großen Probendurchsatz mit möglicher Quantifizierung im Bedarfsfall, also ein sehr effizientes und kostengünstiges Analysenverfahren. Solche effizienten Analysenverfahren existieren ebenfalls für die Metaboliten der isomeren Xylole (In: Biologische Kontrollmethoden in der Arbeitsmedizin, Verlag Volk & Gesundheit 1988, 449-454), resp. Chlortoluole (Metaboliten: Methyl-HA bzw. Chlor-HA) und des Styrols/Äthylbenzols (Abbildung 6.4; In: Biologische Kontrollmethoden in der Arbeitsmedizin, Verlag Volk & Gesundheit 1988, 411-418, 298-302).

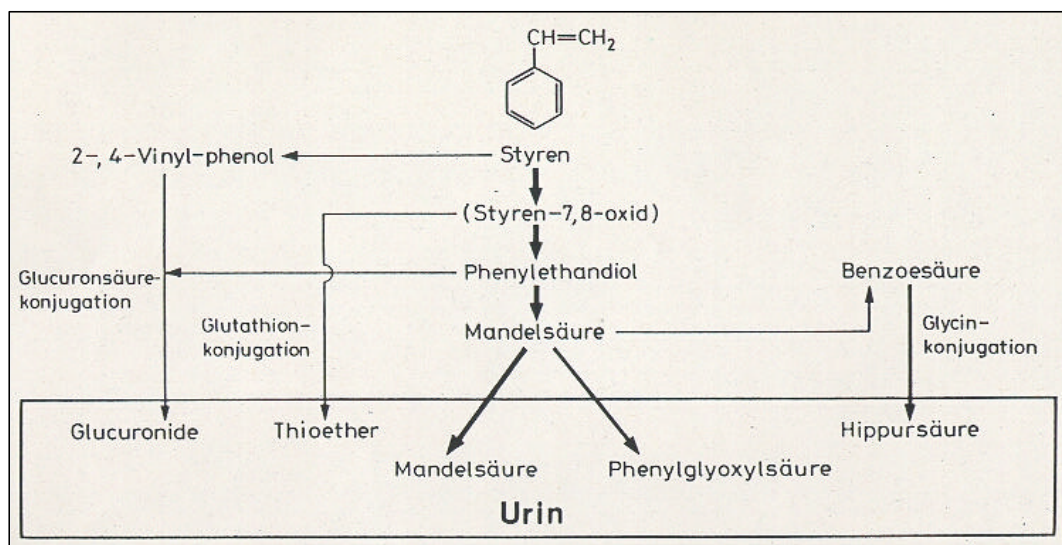


Abb. 6.4 Metabolismus von Styrol

Ich möchte Ihnen damit zeigen, dass nicht die teuerste Methode allein zum richtigen Ergebnis führt, sondern eine der Fragestellung angepasste kostengünstige Analytik zur Bewertung eines Belastungsrisikos mindestens gleichwertig ist und stets bei großen Untersuchungszahlen durchgeführt werden sollte.

Im folgenden Beispiel, dem einer beruflichen Mangan-Belastung, existiert im Gegensatz zum Toluol kein ausreichend validierter biologischer Grenzwert für Mn. Aus diesem Grund wurde in den USA kein solcher Wert, in Deutschland dagegen ein BAT von 20 $\mu\text{g Mn/l}$ Blut als Erfahrungswert festgelegt.

Mn ist aufgrund seiner toxischen Eigenschaften durch das Auftreten parkinsonähnlicher Erscheinungen bei erhöhter Mn-Belastung arbeitsmedizinisch interessant. Deshalb wurde versucht, bei Schweißern im Schiffbau die Mn-Belastung durch die dort auftretenden Schweißrauche zu erfassen. Im Schiffbau ist die Schweißrauchbelastung wesentlich höher als in anderen Industriezweigen.

In den dort verwendeten niedriglegierten Stählen ist Mn – neben vielen anderen Metallen/Elementen – das zweithäufigste Metall, auch im Schweißrauch (Tabelle 6.1).

Tab. 6.1 Relative Verteilung von Metallen/Elementen in der jeweiligen Partikelklasse bezogen auf den Gesamt-Metall-/Elementgehalt außer Kohlenstoff/Sauerstoff (in [%])

Partikelgröße	Fe	Mn	Zn	K	Si	Ti	Ca	(S)	Ni	(Cl)	Cu
50-140 nm	52,3	17,2	16,7	7,7	2,99	1,9	0,38	0,31	0,25	0,16	0,12
140-420 nm	48,3	21,0	15,8	8,4	2,98	2,33	0,33	0,38	0,27	0,08	0,12
0,42-1,2 µm	52,9	18,0	11,2	8,5	4,8	2,41	1,14	0,62	0,21	0,14	0,09
1,2-3,5 µm	46,4	10,2	16,4	5,3	6,31	5,34	6,75	2,43	0,25	0,54	0,15
3,5-10 µm	44,2	5,6	18,0	3,5	8,49	7,14	8,87	3,08	0,25	0,68	0,2

Um ein manganbedingtes Gesundheitsrisiko zu ermitteln ist es wichtig, neben der äußeren Belastung, die ja schon durch die Schweißrauchmenge beschrieben werden kann, auch die innere Mn-Belastung zu erfassen.

Schweißrauche sind Stäube, deren Partikelgröße fast ausschließlich im alveolären Bereich und dort als feine (< 1 µm) und ultrafeine Stäube (< 100 nm) vorliegt (Abbildung 6.5).

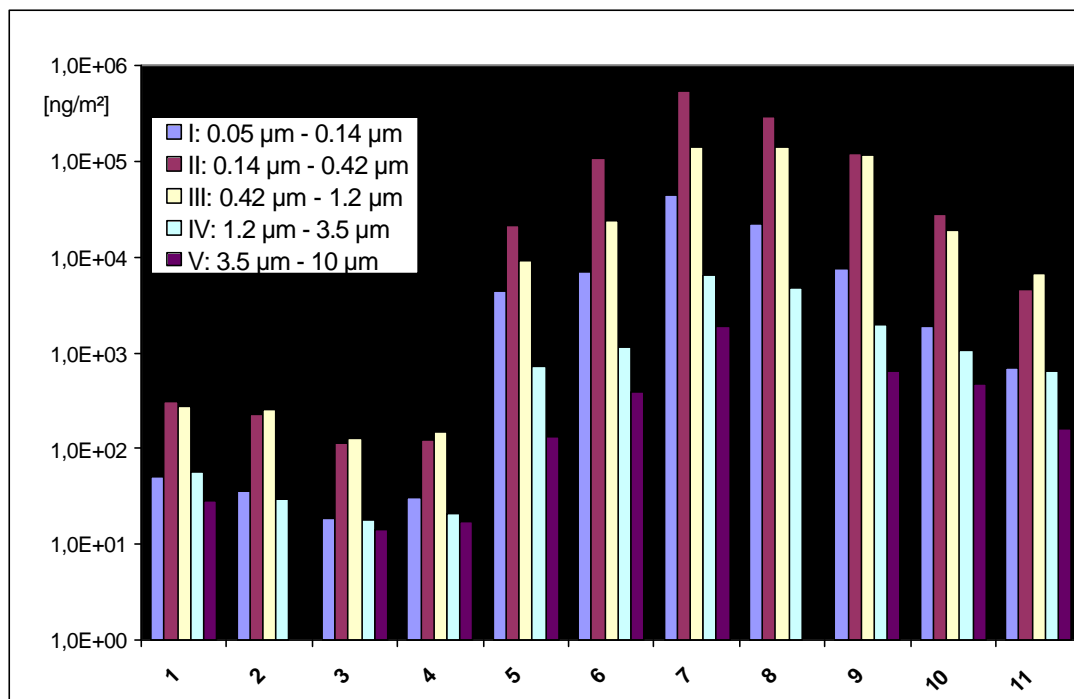


Abb. 6.5 Partikelgrößenverteilung (Masse) des Schweißrauches (5stufiger Berner Impaktor) in Abhängigkeit vom Arbeitsplatz. Von links: 1-4 Hallenhintergrund; 5, 6, 9 in unterschiedlichen Abständen vom Schweißer; 7, 8, 10, 11 direkt im Schweißrauch an unterschiedlichen Arbeitsplätzen

Die Verteilung der persönlichen Staubkonzentrationsmessungen zeigte doch eine erhebliche Belastung über den üblichen Staubgrenzwert hinaus (Abbildung 6.6).

Zwischen der Schweißrauchkonzentration der Luft und dem Mn-Gehalt besteht eine enge Beziehung, so dass bei gegebener Zusammensetzung die äußere Mn-Belastung relativ einfach auch durch die Schweißrauchbelastung ermittelt werden könnte (Abbildung 6.7).

Die gemessenen Schweißrauchbelastungen liegen weit über den derzeit gültigen Grenzwerten für inerte Stäube (Abbildung 6.6), mit kurzzeitigen Extrembelastungen über 100 mg E-Staub/m³. Da die Schweißrauche nicht inerte Stäube sind, gilt naturgemäß der MAK-Wert für Mn von 0,5 mg/m³ als Grenzwert für die beruflich bedingte Mn-Belastung.

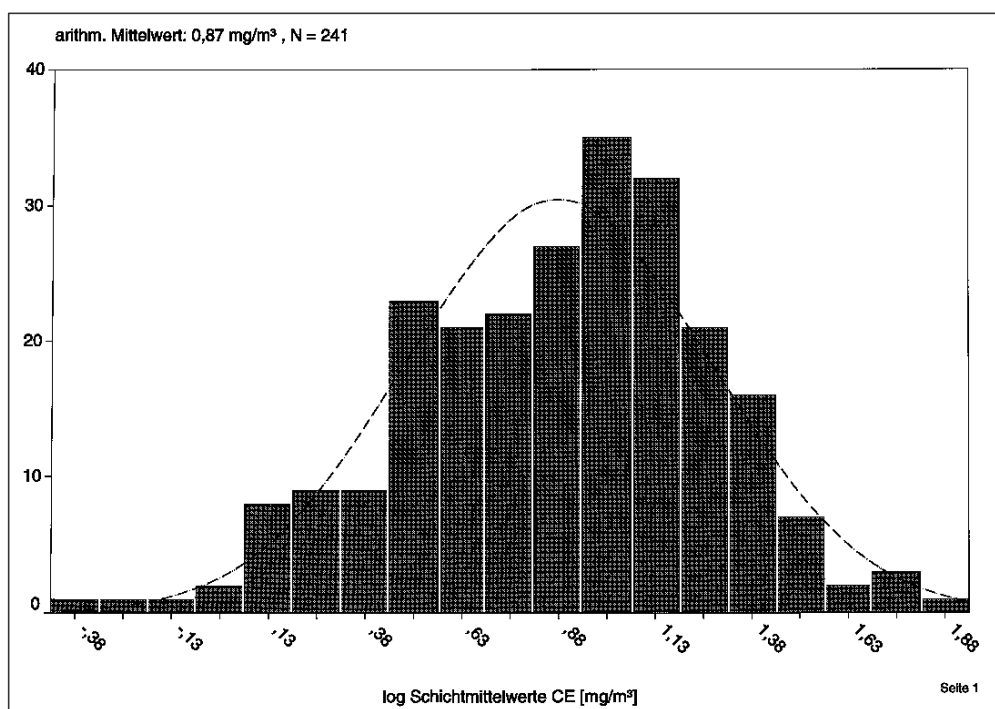


Abb. 6.6 Häufigkeitsverteilung der Schichtmittelwerte (logarithm. Darstellung)

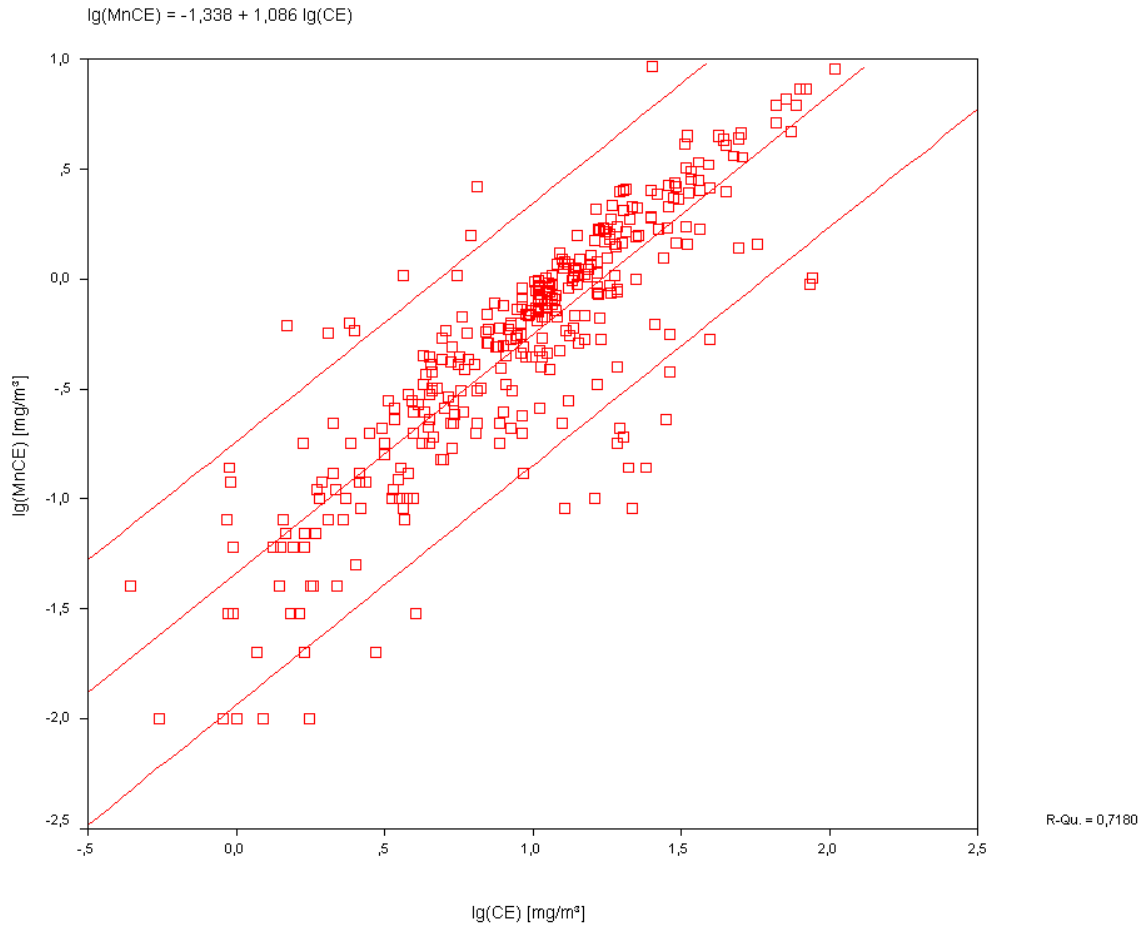


Abb. 6.7 Korrelation zwischen der Konzentration des einatembaren Schweißrauches in der Luft und ihrem Mn-Gehalt (log. Darstellung)

Die Frage, ob *vice versa* – analog zu den Hippursäuren (s.o.) – unter Berücksichtigung bestimmter Kautelen aus einem biomonitorischen Mn-Wert auf die äußere Mn-Belastung und somit auf die Schweißrauchexposition geschlossen werden kann, sei bei Mn dahingestellt.

Als Biomarker einer Mn-Belastung wird in der Literatur hauptsächlich Mn im Blut, aber auch sein Gehalt im Serum, im Urin und im Haar beschrieben. Das Haar ist im Gegensatz zum Mn im Blut, ein nichtinvasiver Parameter und wäre daher zu bevorzugen. Trotz häufig publizierter korrelativer Zusammenhänge von Mn im Haar zur äußeren Mn-Belastung ist Haar, schon aufgrund der langen bHWZ (biologische Halbwertszeit), für ein arbeitsmedizinisches BM ungeeignet. Weitere Probleme bei der Verwendung von Haar als biologische Matrix sind die unterschiedlichen Wachstums-/Ernährungsphasen (anagen, telogen, katagen) der Haare, die auch bei entsprechender Exposition keinen kontinuierlichen Mn-Einbau in das Haar insgesamt ermöglichen. Mit diesem Biomarker kann nicht rückwirkend auf die Expositionshöhe einer Mn-Belastung geschlossen werden.

Neben einem reliablen Biomarker einer Mn-Belastung für das BM war in der hier beschriebenen Studie auch aus arbeitsmedizinischer Sicht die Suche nach Effektmarkern einer Mn-/Schweißrauchexposition von Bedeutung.

Außer den Mn-Gehalten in verschiedenen biologischen Matrices für das BM könnte als Effektmarker die verminderte Dihydroxyphenyllessigsäure-Exkretion, d.h. eine verminderte Dopaminsynthese, ein Biomarker für eine Mn-Belastung darstellen. Diese Verminderung war nicht erheblich und nur schwer interpretierbar. Deshalb wurde die Bestimmung der Dihydroxyphenyllessigsäure aufgegeben. Wie aus der folgenden Tabelle 6.2 ersichtlich, zeigen sich in ausgewählten klinisch-chemischen Parametern andere Effekte einer Metallbelastung.

Tab. 6.2 Mittelwerte ausgewählter klinisch-chemischer Parameter bei Werftschweißern

Parameter	Mittelwert	Standardabweichg.	Min. Wert	Max. Wert	Referenz-Bereich
Mn i. SWR [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	1,06	1,24	0,02	7,34	0,5 (M AK)
Mn i. Bl. [$\mu\text{g}/\text{l}$]	22,6	9,09	4,40	60,0	< 10
Mn i. S. [$\mu\text{g}/\text{l}$]	2,8	1,60	1,60	14,0	< 1,2
Mn i. Spch [$\mu\text{g}/\text{l}$]	214,0	166	10	1198	
Mn i. U. [$\mu\text{g}/\text{l}$] (Mo)	0,9	3,5	0,35	1,39	< 2
(Nachturin) (Fr)	9,9	0,015	2,18	55,2	
Mn i. Haar [mg/kg]	9,5	5,19	1,70	22,6	
Fe i. S. [$\mu\text{g}/\text{l}$]	1091,0	378	415	2541	400-1600
Cu i. S. [$\mu\text{g}/\text{l}$]	1037,0	177	256	1720	700-1400
Zn i. S. [$\mu\text{mol}/\text{l}$]	14,1	6,21	7,60	85,0	10-23
Transferrin [mg/l]	2,3	0,29	1,50	3,10	2-3,6
Transf.-Sätt [%]	34,4	13,0	11,0	77	16-45
TEBK [$\mu\text{g}/\text{l}$]	3221,0	471	1653	4451	2500-4000
EBK [$\mu\text{g}/\text{l}$]	2119,0	638	511	3902	2000-3000
Ferritin [mg/l]	386,0	357	16	2048	30-300
Coerulopl [mg/l]	240,0	60,7	135	695	200-600
ZnPP [$\mu\text{mol}/\text{l}$]	32,9	14,5	14	101	< 45
CC16-Prot [$\mu\text{g}/\text{l}$]	5,8	2,83	1,30	16,2	> 11 ^{*)}

^{*)} vorläufiger Referenzbereich

Mn = Mangan

SWR = Schweißrauch

Bl. = Blut

S. = Serum

Spch = Speichel

U. = Urin

Fe = Eisen

Cu = Kupfer

Zn = Zink

TEBK = totale Eisenbindungskapazität

EBK = freie Eisenbindungskapazität

ZnPP = Zn-Protoporphyrin

CC16-Prot = Clara-Cell-Protein

Von diesen Parametern sind hier die Werte für Ferritin und Transferrin interessant. Der erhöhte Ferritinwert weist – ebenso wie der verminderte aber noch normale Transferrinwert und die verminderte Freie Eisen (Fe)-Bindungskapazität – auf eine hohe Fe-Belastung hin.

Diese Parameter weisen die erwartete Auslenkung einer Fe-Überladung auf, Transferrin (freie EBK) als Transportprotein ist erniedrigt, das Speicherprotein Ferritin stark erhöht. Dies zeigt, dass trotz des Nachweises einer hohen Mn-Belastung, eine Schweißrauchexposition eigentlich eine starke Fe-Belastung (verstärkter oxidativer Stress?) darstellt. Wie auch aus der Tabelle 6.2 hervorgeht, vermutet der Autor hier ein kompetitives Verhalten der verschiedenen, im Schweißrauch vorkommenden Metalle, jedoch nicht zu Lasten des Fe oder auch des Cu, eher zu Lasten des Zn. Es gibt also für Mn keinen in der klinisch-chemischen Diagnostik üblichen Parameter, der als Effektmarker dienen kann. Als Effektmarker einer schweißrauchbedingten inflammatorischen Reaktion der Lunge könnte das CC16-(Clara-Cell-)Protein einen empfindlichen und spezifischen Marker darstellen. Es wird daher auch bei den künftigen Studien zu Staubbelastungen eine Rolle spielen und zu untersuchen sein.

Ob sich Mn im Blut bzw. die anderen untersuchten Biomarker (Mn i. Serum, Urin, Speichel, Haar) auch für ein Mn-BM eignen, haben wir durch die Bestimmung von Mn nach einer expositionsfreien Zeit versucht zu ermitteln (Reversibilität). Dazu wurden bei Schweißern Biomarker und klinisch-chemische Parameter vor und nach einem 1-2(3)wöchigen Urlaub sowie deren Verlauf bei erneuter Exposition (Arbeitsprozess) untersucht (Tabelle 6.3).

Tab. 6.3 Einfluss einer expositionsfreien Zeit auf ausgewählte Biomarker einer Schweißrauchbelastung (NU: unmittelbar nach dem Urlaub; 1(2)Wo. NU: nach ein(zwei)wöchiger erneuter Exposition)

Expos. Woche	Statist. Prm.	Mn i. Bl. [µg/l]	Spch. [µg/l]	i. S. [µg/l]	Fe i. S. [µg/l]	Spch. [µg/l]	Cu i. S. [µg/l]	Spch. [µg/l]	Zn i. S. [µmol/l]	Spch. [µmol/l]	Ferritin [mg/l]	Coe-rulopl
v. Urlaub	MW	28,1	394	4	1150		1224	304	16,2	11,6	527	246
	Median	25,4	301	4,0	1094		1250	243	17,5	9,3	395	243
NU	MW	17,4	184	2,1	1257	269	971	204	15,3	13,5	443	251
	Median	17,0	61	1,4	1153	309	965	146	16,0	13,5	303	254
1 Wo. NU	MW	24,2	137	2,4	1054	313	978	212	13,8	10,9	423	256
	Median	20,9	78	2,0	1029	291	985	229	13,7	10,9	250	256
2 Wo. NU	MW	36,2	204	2,9	1023	353	1030	259	13,7		423	259
	Median	35,5	200	3,0	1062	262	1015	174	13,0		266	259

Die Mittelwerte repräsentieren in beiden Tabellen (Tabellen 6.2 und 6.3) wegen der starken interindividuellen Streuung lediglich einen Trend. Hier entspräche die Angabe des Medianwertes anstatt des arithmetischen Mittels besser den Gegebenheiten. Bei Betrachtungen des Mn-Gehaltes im Blut zu unterschiedlichen expositionsfreien Zeiträumen (Tabelle 6.3; Abbildung 6.8) sieht man aber mindestens drei Dinge:

- Je kürzer die expositionsfreie Zeit desto höher ist der „Mn i. Blut“-Wert (Abbildung 6.8; Ausschüttung aus „flachen“ innerem Speicher).
- Eine „Normalisierung“ des expositionsbedingten „Mn i. Blut“-Wertes (Einhaltung BAT) nach 2-3 Wochen expositionsfreier Zeit weist auf eine arbeitsmedizinisch bedeutsame bHWZ des Mn von 20-30 Tagen hin (Tabelle 6.3).
- Für eine arbeitsmedizinisch relevante Bestimmung von Mn im Blut in Korrelation zu einer stattgehabten Belastung ist die Einhaltung eines expositionsfreien Zeitraumes erforderlich.

Diese Aussage zum Mn-BM gilt streng genommen nur für die Mn-Belastung durch Schweißrauch. Für andere Mn-Expositionen (z.B. reine Mn-Belastungen) muss deren Gültigkeit erst geprüft werden. Dies insbesondere im Hinblick auf die Diskussion, dass für die Staubwirkung, die Partikelzahl eine größere Rolle als die Masse spielen soll. Ich möchte darauf hinweisen, dass die Masse eines Partikels mit abnehmendem aerodynamischen Durchmesser ebenfalls abnimmt, d.h. bei gleicher Gesamtmasse ist die Partikelzahl der kleineren Partikel größer.

In dieser Studie erfolgten die persönlichen Expositionsmessungen bei den Probanden eine Woche lang jeweils über die gesamte Schicht als Gesamt-(einatembarer) Staub bzw. fraktioniert mit dem Respicon™. Die Messung der Partikelgrößenverteilung erfolgte stationär an verschiedenen Arbeitsplätzen mit einem 5- bzw. 12-stufigen Impaktor als Massenkonzentration sowie als Partikelzahl-Größenverteilung mit einem Particle sizer (TDMPs). Die invasiv zu gewinnenden Biomarker – Mn i. Bl. und i. S. – wurden unmittelbar vor Beginn der Messwoche (Montag) sowie am Mittwoch vor der Schicht und freitags unmittelbar nach der Schicht bestimmt; die nichtinvasiven Parameter – Mangan im Urin und im Speichel – täglich vor der Schicht (Speichel zusätzlich nach der Schicht) und Haar vor und nach der Schichtwoche (Abbildung 6.7).

Tab. 6.4 Bestimmtheitsmaß [r^2] Airmonitoring/Biomarker

Parameter	Einatembarer Staub						
	Mo	Di	Mi	Do	Fr	MWWo	MWWo
Mn i. Bl. FrNS	0,023	0,006	0,086	0,12	0,044		0,037
Mn i. Bl. nWoVS ¹⁾	0,083	0,047	0,092	0,327	0,065	0,037	0,7698 ⁴⁾
Mn i. Bl. nWoVS ²⁾	0,083	0,047	0,092	0,327	0,065	0,037	0,5855 ⁴⁾
Mn i. Spch NS ³⁾	0,059	0,001	0,114	0,018	0,268		
¹⁾ 55 h expositionsfreie Zeit ²⁾ 80 h expositionsfreie Zeit ³⁾ am jeweiligen Tag nach der Schicht ⁴⁾ ^{1), 2)} getrennt dargestellt			FrNS = Freitag nach der Schicht nWoVS = nach dem Wochenende vor der Schicht MWWO = arithmetischer Wochenmittelwert C_E (s. Tabelle 6.2)				

Bei multivariaten Korrelationsbetrachtungen zwischen verschiedenen Expositions- und BM-Parametern mittels SPSS konnten keine realen, sondern höchstens zufällige, von der Probandenzahl abhängige Korrelationen gefunden werden.

Dagegen fand sich eine enge Korrelation (Bestimmtheitsmaß) zwischen Mn i. Bl. nach einem expositionsfreien Zeitraum (> 55 h bzw. 80 h) zur stattgehabten Exposition in der Woche davor (Tabelle 6.4; Abbildung 6.8). Der Anstieg der Regressionsgeraden ist abhängig von der Dauer der expositionsfreien Zeit. Eine expositionsfreie Zeit von 16 Stunden ist nicht ausreichend (Blutentnahme Mittwoch vor der Schicht).

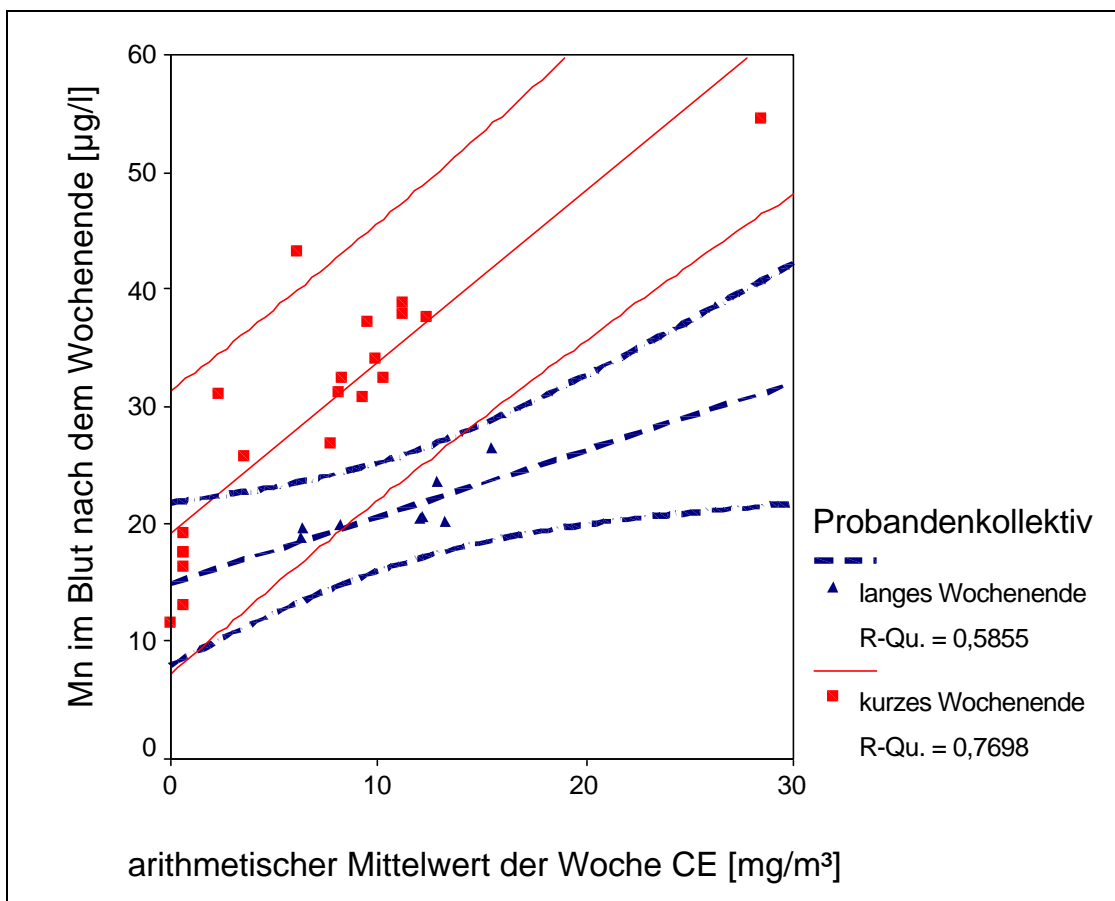


Abb. 6.8 Korrelation von Mn i. Blut zum Wochenmittelwert der Schweißrauchbelastung nach 80 h und 55 h expositionsfreier Zeit

Die Bestimmtheitsmaße (r^2) von Mn i. Bl. zu den airmonitorischen Tagesschichtmittelwerten der vorangegangenen Messwoche steigen bis Donnerstag an, um am Freitag wieder abzufallen. So finden wir bereits für den Mittwoch ein R-Quadrat von über 0,3 (78 h expositionsfreie Zeit), am Donnerstag unter diesen Bedingungen ein R-Quadrat von über 0,7.

Aus der Erfassung der Schweißrauchbelastung (Airmonitoring) kann aber noch nichts über die innere Belastung ausgesagt werden, da nicht bekannt ist, welche Partikel im Atemtrakt verbleiben.

Wir haben daraufhin die Partikelverteilung der Ein- und die Ausatemluft (getrennt nach Mund- und Nasenatmung) miteinander verglichen. Hierbei zeigt sich, dass Partikel im Bereich von 8 bis etwa 50 Nanometer im Atemtrakt retenieren, dann partiell bei ca.110 nm (ca. 20 %) und in größerem Maß (< 80 %) erst wieder oberhalb 400 Nanometer (Abbildungen 6.9 und 6.10). Da der größte Teil der Schweißrauchpartikel im unteren Feinstaubbereich liegt, muss wahrscheinlich auch die äußere Belastung neu definiert werden.

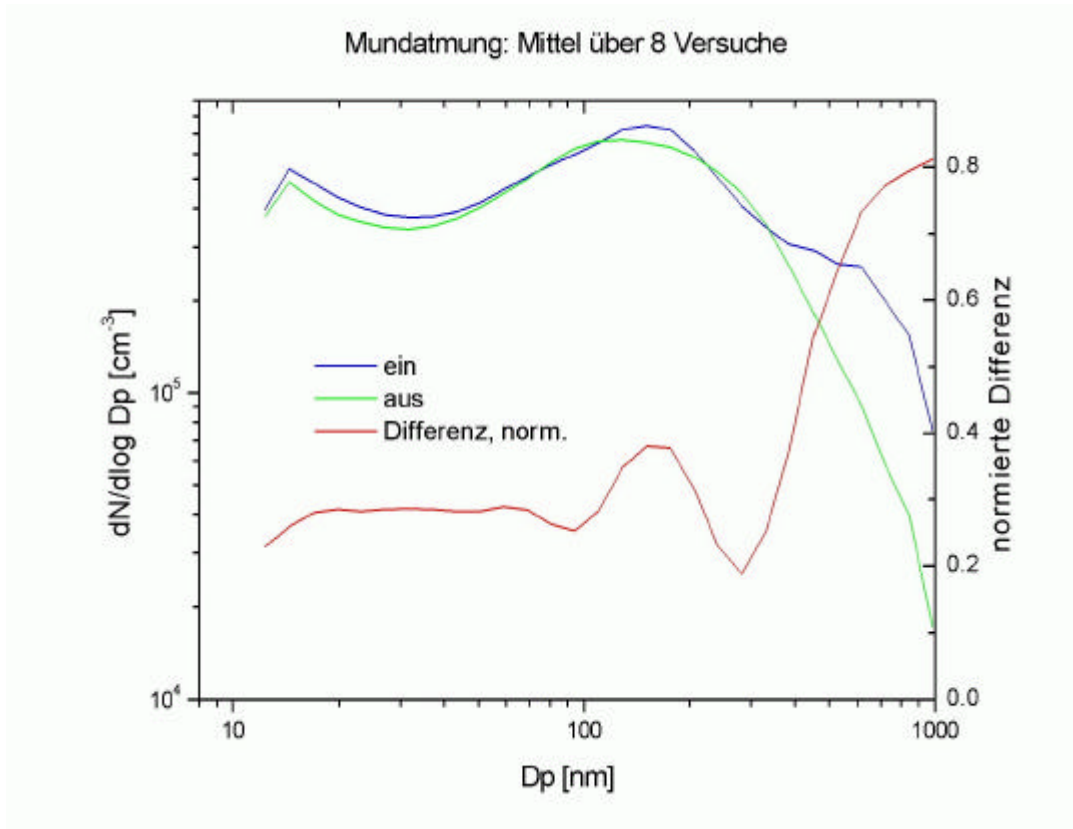


Abb. 6.9 In-/Exhalationsverhalten von Schweißrauchpartikeln bei Mundatmung (Mittel aus 8 Versuchen)

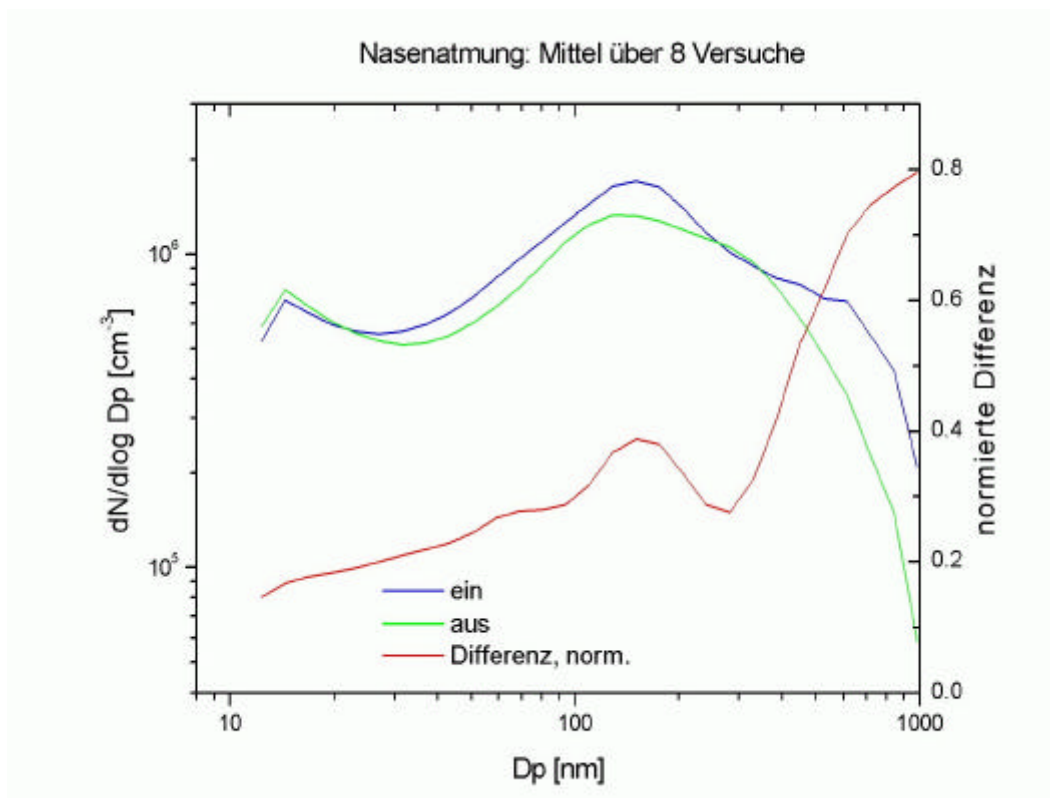


Abb. 6.10 In-/Exhalationsverhalten von Schweißrauchpartikeln bei Nasenatmung (Mittel aus 8 Versuchen)

Trotz wesentlicher Zwischenergebnisse zum BM bleiben etliche ungelöste Fragestellungen, die mehr oder weniger grundsätzlicher Natur sind:

- Ermittlung der biologisch wirksamen Partikelklasse
- Separierung der Partikel- von der Mn-Wirkung
- Personenbezogene Erfassung ultrafeiner Stäube
- Bestimmung des Agglomerationsgrades der Schweißrauchpartikel
- Wahl des Bezugsparameters der äußeren Mn-Belastung (unphysiologisches Leitmetall im Schweißrauch wie Ti; auch für BM ?)
- Wirkung der Partikel selbst
- Physiologischer Aufnahmeort (Lunge, olfaktorisches System) des Mangans in Abhängigkeit der Partikelgröße
- Nichtinvasiver BM-Parameter für Mn, der eine individuelle Belastungsbewertung zulässt

Weitere noch ungelöste Fragestellungen betreffen u.a. die Rolle des eisenstoffwechselregulierenden Hormons Heparin bei der Kinetik und Dynamik des Manganstoffwechsels, der/die Resorptionsorte für die Schweißrauche im Atemtrakt und das kompetitive Verhalten der im Schweißrauch vorkommenden Metalle. Hier ist noch wesentliche Forschungsarbeit zu leisten, die dem Praktiker bei der Bewertung inhalativer Mn-Belastungen durch Metallstäube hilft.

7 **Biomonitoring bei Beschäftigten in der Produktion von TDA (Toluylendiamin)**

W. Will / W. Matrisch

BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen
Amt für Arbeitsschutz und technische Sicherheit, Schwerin

Einführung

Aromatische Amine sind eine wichtige und aus vielerlei Hinsicht interessante Substanzklasse der industriellen organischen Chemie. Weil sie als Ausgangsmaterialien für eine ganze Palette unterschiedlichster Zwischen- und Endprodukte dienen, besteht beruflicher Umgang und damit potentielle Exposition bei einer großen Anzahl von Beschäftigten in den einschlägigen Betrieben. Ihre arbeitsmedizinisch-toxikologische Bedeutung beruht insbesondere auf dem krebserzeugenden Potential der primären Arylamino-Gruppe. So verursachen beispielsweise Benzidin und β -Naphthylamin erfahrungsgemäß bösartige Erkrankungen der ableitenden Harnwege beim Menschen. Weitere primäre aromatische Amine haben sich in Tierversuchen als eindeutig krebserzeugend erwiesen. Entsprechend wichtig ist es, die Menschen vor einer Belastung zu schützen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Stoffaufnahme nicht nur über die Atmung, sondern auch über die intakte Haut erfolgen kann.

TDA – Produktion und Expositionsüberwachung

Zur Vertiefung arbeitsmedizinischer und arbeitshygienischer Aspekte für aromatische Amine soll über entsprechende Erfahrungen mit Toluylendiamin (TDA) berichtet werden. TDA gehört zusammen mit Diaminodiphenylmethan oder Methylendianilin (MDA) zu den wirtschaftlich wichtigsten Arylaminen. Beide werden zu den entsprechenden Diisocyanaten TDI und MDI weiterverarbeitet und dienen so als Vorprodukte für die aus dem Alltagsleben überhaupt nicht mehr wegzudenkenden Polyurethane. Einzelne Produktionsstätten verfügen meist über Kapazitäten im Bereich von mehreren 10.000 Jahrestonnen. Die weltweiten jährlichen Produktionsmengen dürften eine Million Tonnen überschritten haben. Die Synthese von TDA verläuft in zwei Stufen ausgehend von Toluol über das Zwischenprodukt Dinitrotoluol (DNT). Die Weiterverarbeitung zum TDI erfolgt durch Phosgenierung. Die im Folgenden vorzustellenden Untersuchungen beziehen sich auf die zweite Stufe, als die Druckhydrierung von DNT zu TDA (Abbildung 7.1).

Da es sich bei TDA um einen krebserzeugenden Arbeitsstoff handelt, ist eine Überwachung der Exposition notwendig. Wegen der dermalen Resorption von TDA kann nur das Biomonitoring ein vollständiges Bild der Belastung ermitteln und zugleich die Wirksamkeit der persönlichen Arbeitsschutzausrüstung überprüfen. Als geeigneter Biomarker hat sich Gesamt-TDA im Urin (Summe von 2,4- und 2,6-TDA nach Hydrolyse der Konjugate) erwiesen, das mit HPLC und elektrochemischer Detektion vergleichsweise einfach analysiert werden kann. Mit dieser Technik werden ohne Deri-

vatisierung Bestimmungsgrenzen von 1-2 µg/l erreicht. Die Verwendung von Urin als Probenmaterial erlaubt eine einfach durchführbare und engmaschige Probennahme.

Der einzig wirklich gravierende Nachteil einer Expositionsüberwachung durch Biomonitoring-Untersuchungen liegt im Fehlen jeglicher gesetzlicher Biomonitoring-Grenzwerte für TDA. Ein wie auch immer gearteter Richtwert ist jedoch zur Bewertung der Ergebnisse unabdingbar. Nach unserer Auffassung sollten Biomonitoring-Untersuchungen in der Routine nur dann durchgeführt werden, wenn eine Aussage möglich ist, bis zu welcher Höhe eine Befund akzeptiert werden kann und wann Maßnahmen zur Expositionsminde rung ergriffen werden müssen. Fehlen gesetzliche Vorgaben, dienen uns für diese Entscheidung firmeninterne Aktionswerte als Richtschnur.

In Ermangelung ausreichender arbeitsmedizinisch-toxikologischer Grundlagen sind unsere Aktionswerte für aromatische Amine am Stand der Technik orientiert. So haben wir für das bereits erwähnte MDA, für das die Stoffwechselbilanz durch Tierversuche mit am besten erforscht ist, die Ausscheidung unter der Annahme rein inhalativer Exposition in Höhe des TRK-Wertes zu etwa 20 µg Gesamt-MDA/g Kreatinin im Urin kalkuliert. Dieses theoretisch ermittelte Expositionsäquivalent bildet zusammen mit dem später vorgeschlagenen „yardstick value“ der englischen „Health and Safety Executive“ (HSE) von 88 µg Gesamt-MDA/g Kreatinin die Basis unserer Aktionswerte für alle aromatischen Amine, die als krebserzeugend im Tierversuch eingestuft sind. Danach soll die innere Belastung im Normalbetrieb 20 µg/g Kreatinin nicht überschreiten. Spitzenbelastungen aufgrund außergewöhnlicher Betriebszustände sollen unter 100 µg/g Kreatinin bleiben.

Ergebnisse der Biomonitoring-Untersuchungen in der TDA-Produktion

Nach diesen ausführlichen Vorbemerkungen sollen nun die Biomonitoring-Untersuchungen in einer Anlage zur Produktion von TDA vorgestellt werden. Wir möchten mit den Jahren 1995/96 beginnen, in denen 109 Urinproben von 29 Beschäftigten gesammelt wurden. Die graphische Darstellung zeigt die Einzelberufe aller Personen, wobei der jeweilige individuelle Spitzenwert hervorgehoben ist (Abbildung 7.2). Es gab ein Expositionsmaximum von 152 µg Gesamt-TDA/g Kreatinin und insgesamt 10 Personen mit wenigstens einer Probe > 20 µg/g Kreatinin. Weitere 6 Personen hatten Spitzenwerte von 10-20 µg/g Kreatinin und 13 ausschließlich solche kleiner < 10 µg/g Kreatinin. Der Hauptgrund der TDA-Exposition über den Aktionswerten ist zweifellos im Alter der Anlage zu suchen. Die Lösung dieses Problems zeichnete sich aber bereits in dieser Zeit ab. Zur Umsetzung einiger Verfahrensänderungen sowie einer beträchtlichen Kapazitätenerweiterung wurde die Produktionsstätte bis Ende des Jahres 2000 grundlegend umgebaut, was eine völlige Neukonstruktion weiter Anlagenteile beinhaltete.

In der Hoffnung einer deutlich geringeren TDA-Belastung führten wir im Februar 2001 Nachuntersuchungen von 23 Personen mittels 135 Biomonitoring-Proben durch. Die Ergebnisse entsprachen jedoch nicht unseren Erwartungen (Abbildung 7.3): Bei insgesamt 4 Proben von 3 verschiedenen Mitarbeitern lag die TDA-Ausscheidung > 100 µg/g Kreatinin. Eine dieser Proben wies sogar einen Spitzen-

wert von 411 µg Gesamt-TDA/g Kreatinin auf. Ein Vergleich der Untersuchungen in den Jahren 1995/96 und im Februar 2001 zeigt, dass wir jetzt mehr und höhere Expositionsspitzen > 100 µg/g Kreatinin, aber auch einen höheren Anteil an Arbeitern mit sehr geringen Belastungen < 10 µg/g Kreatinin zu verzeichnen hatten. 1995/96 gab es dagegen mehr Personen mit Werten von 20-100 µg/g Kreatinin sowie mit moderater Belastung von 10-20 µg/g Kreatinin.

Trotz der letztgenannten Verbesserungen waren die Mitarbeiter und das Management angesichts der Expositionsspitzen stark beunruhigt und enttäuscht darüber, dass sich die Expositionsverhältnisse in der nahezu völlig neuen Anlage nicht nachhaltig gebessert haben. Zur Verringerung der TDA-Belastung wurde eine Reihe von Maßnahmen ausgearbeitet und verwirklicht. Hierzu zählen

- eine Verschärfung der Betriebsanweisungen zur Verwendung persönlicher Arbeitsschutzausrüstungen,
- periodisch durchgeführte gründliche Reinigungen des gesamten Betriebes zur Entfernung der zunächst gelblichen, später dunkelbraunen Beläge, die sich in allen TDA-Produktionsanlagen ausbreiten, wenn nicht Einhalt geboten wird,
- technische Verbesserungen, wie die Einrichtung
 - von Umkleide- und Duschräumen als „Schwarz-Weiß-Zone“ mit strenger Trennung von Privat- und Arbeitskleidung,
 - eines Reinigungsbadens für Werkzeuge zur Vermeidung dermalen Stoffaufnahme durch verschmutzte Instrumente und
 - eines Reinigungsplatzes für ausgebaute Anlagenteile außerhalb des Produktionsbetriebes.

Zur Überprüfung, ob diese Maßnahmen den gewünschten Erfolg hatten, erfolgte im August 2001 eine weitere Nachuntersuchung von jetzt 30 Personen und 201 Proben. Die höchste Belastung und zugleich einzige über dem unteren Aktionswert belief sich jetzt nur noch auf 24 µg Gesamt-TDA/g Kreatinin, also knapp 6 % des Spitzenwertes vom Februar (Abbildung 7.4). Die größere Anzahl der Personen hat seine Ursache darin, dass jetzt nicht nur die Produktionsmannschaft, sondern auch die Betriebs- handwerker eingeschlossen wurden, was das Endergebnis insgesamt aber nicht beeinflusste.

Bewertung und Schlussfolgerungen

Viele nützliche Diskussionen mit allen Beteiligten, insbesondere mit jedem der untersuchten Mitarbeiter, ermöglichen eine Gesamtbewertung der 3 Untersuchungsreihen (Abbildung 7.5):

- Das Hauptproblem der alten TDA-Anlage war nicht der eine Spitzenwert > 100 µg Gesamt-TDA, sondern der Anteil von 31 % an Mitarbeitern mit mindestens einer Probe von 20-100 µg/g Kreatinin. Die Ursache lag darin, dass die Anlage aus heutiger Sicht nicht mehr dem Stand der Technik entsprach.

- Dieses Problem war im Februar 2001, also nach Inbetriebnahme der beinahe völlig erneuerten Anlage, zumindest teilweise gelöst. Jetzt lag der Anteil an Mitarbeitern mit Proben von 20-100 µg/g Kreatinin nur noch bei 13 %. Dieser Erfolg wurde jedoch angesichts der hohen Spitzenbelastungen > 300 µg/g Kreatinin nicht richtig erkannt. Nach unserem jetzigen Erkenntnisstand resultieren diese hohen Expositionswerte aber nicht aus normalen Betriebsbedingungen. Sie ergaben sich aufgrund von Betriebsstörungen in der neuen Anlage nach neuem Produktionsverfahren, die wohl zum Teil unter nachlässiger Anwendung der persönlichen Schutzausrüstungen behoben wurden.
- Die wirklich exzellenten Ergebnisse im August 2001 haben zwei Gründe: Zum einen waren die Maßnahmen zur Expositionsminderung erfolgreich, zum anderen läuft die Anlage nach Behebung der „Kinderkrankheiten“ jetzt weitgehend störungsfrei.

Abschließend sei festgestellt:

- Wir haben uns zur Einhaltung von firmeninternen Aktionswerten verpflichtet, die sich am Stand der Technik orientieren.
- Wir haben gezeigt, dass bei der Produktion von TDA eine innere Belastung < 20 µg Gesamt-TDA/g Kreatinin im Normalbetrieb mit seltenen Spitzenwerten < 100 µg/g Kreatinin erzielt werden kann.
- Auch wenn der derzeitige Kenntnisstand derzeit noch nicht für arbeitsmedizinisch-toxikologisch begründete TDA-Biomonitoring-Grenzwerte ausreicht, sind wir davon überzeugt, dass wir eine Belastung unserer Mitarbeiter bis zu diesen Aktionswerten verantworten können.

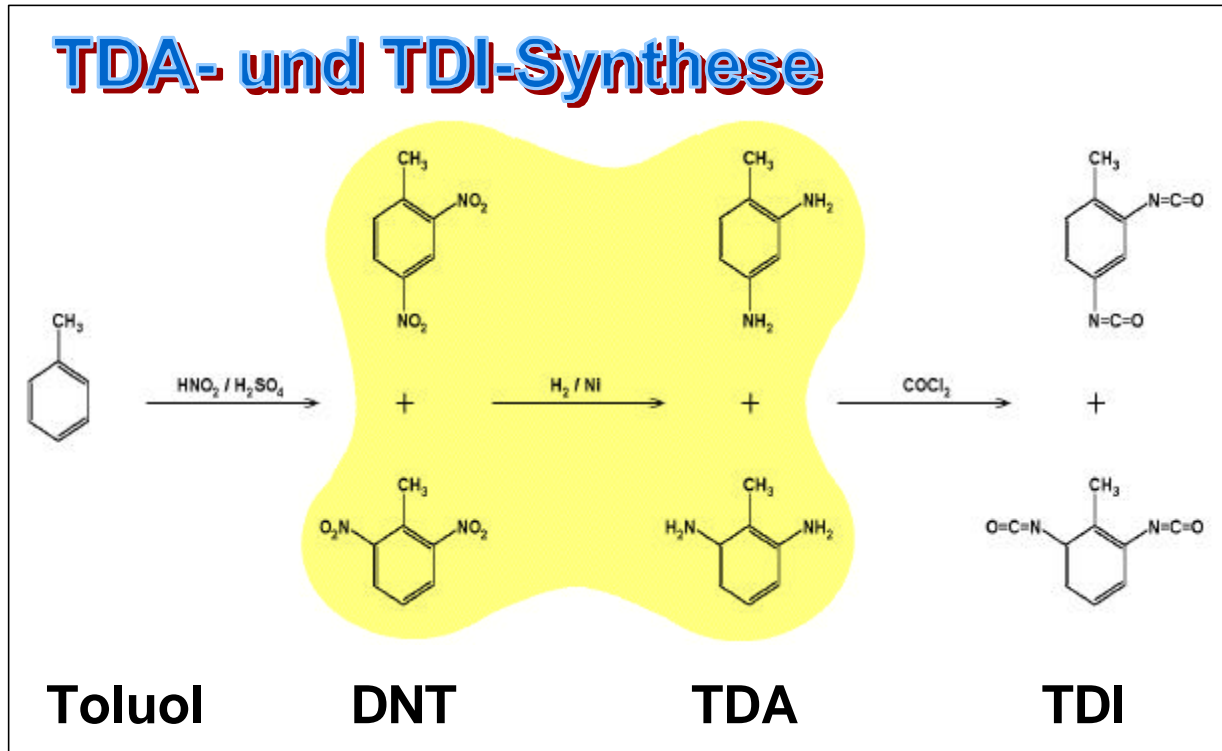


Abb. 7.1 TDA- und TDI-Synthese

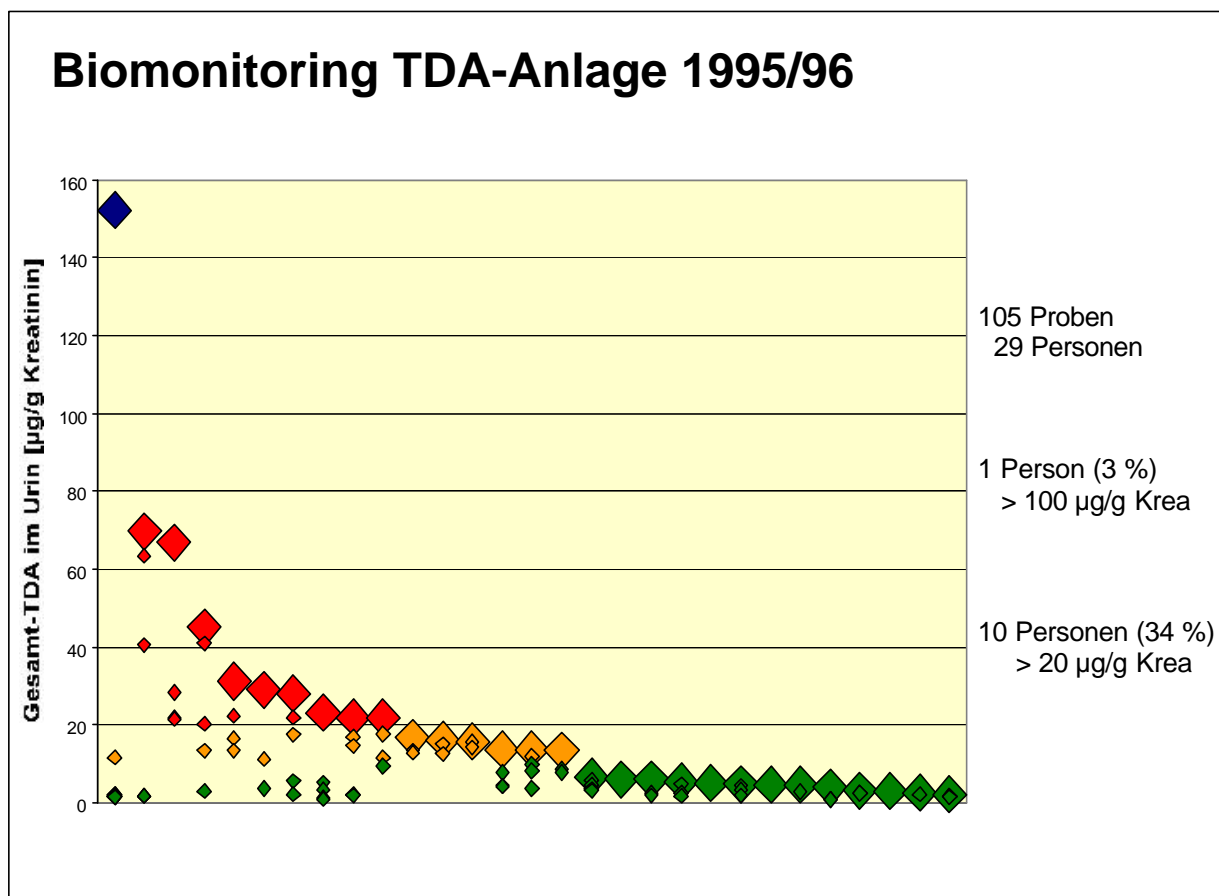


Abb. 7.2 Biomonitoring TDA-Anlage 1995/96

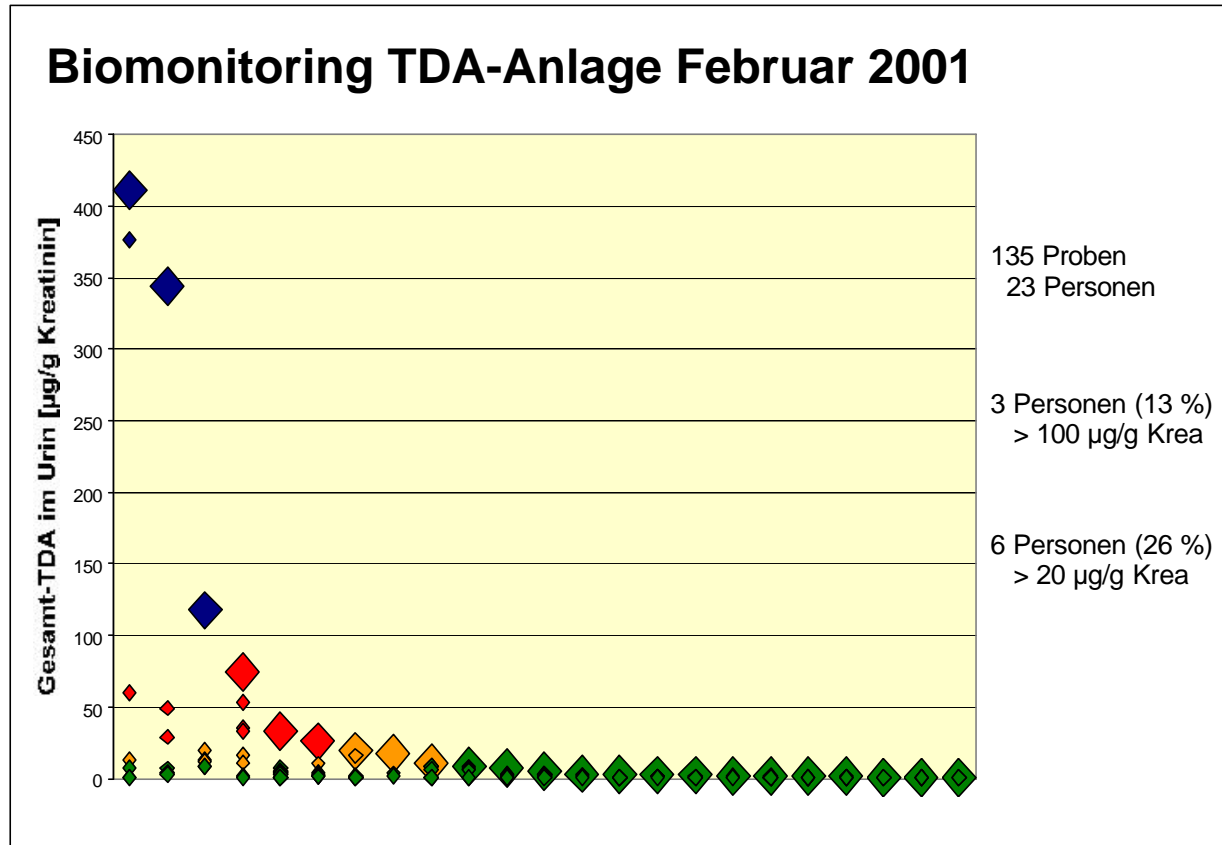


Abb. 7.3 Biomonitoring TDA-Anlage Februar 2001

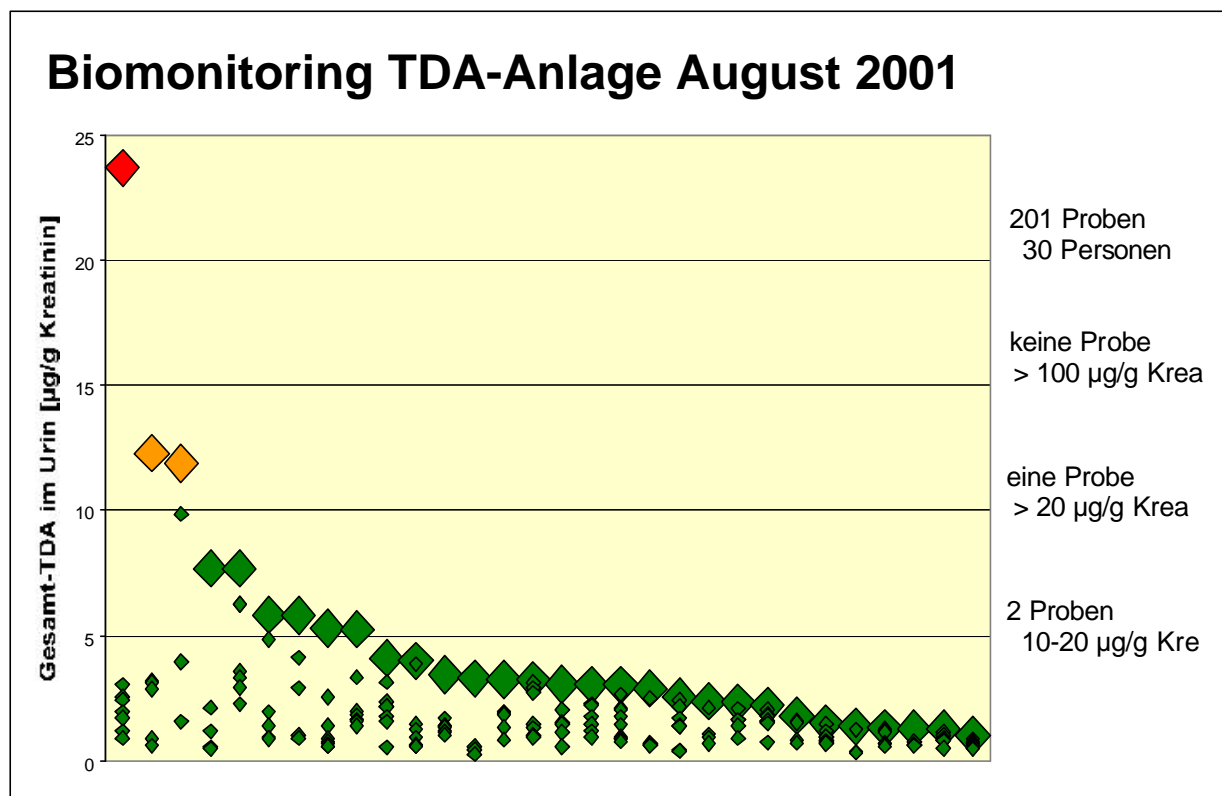


Abb. 7.4 Biomonitoring TDA-Anlage August 2001

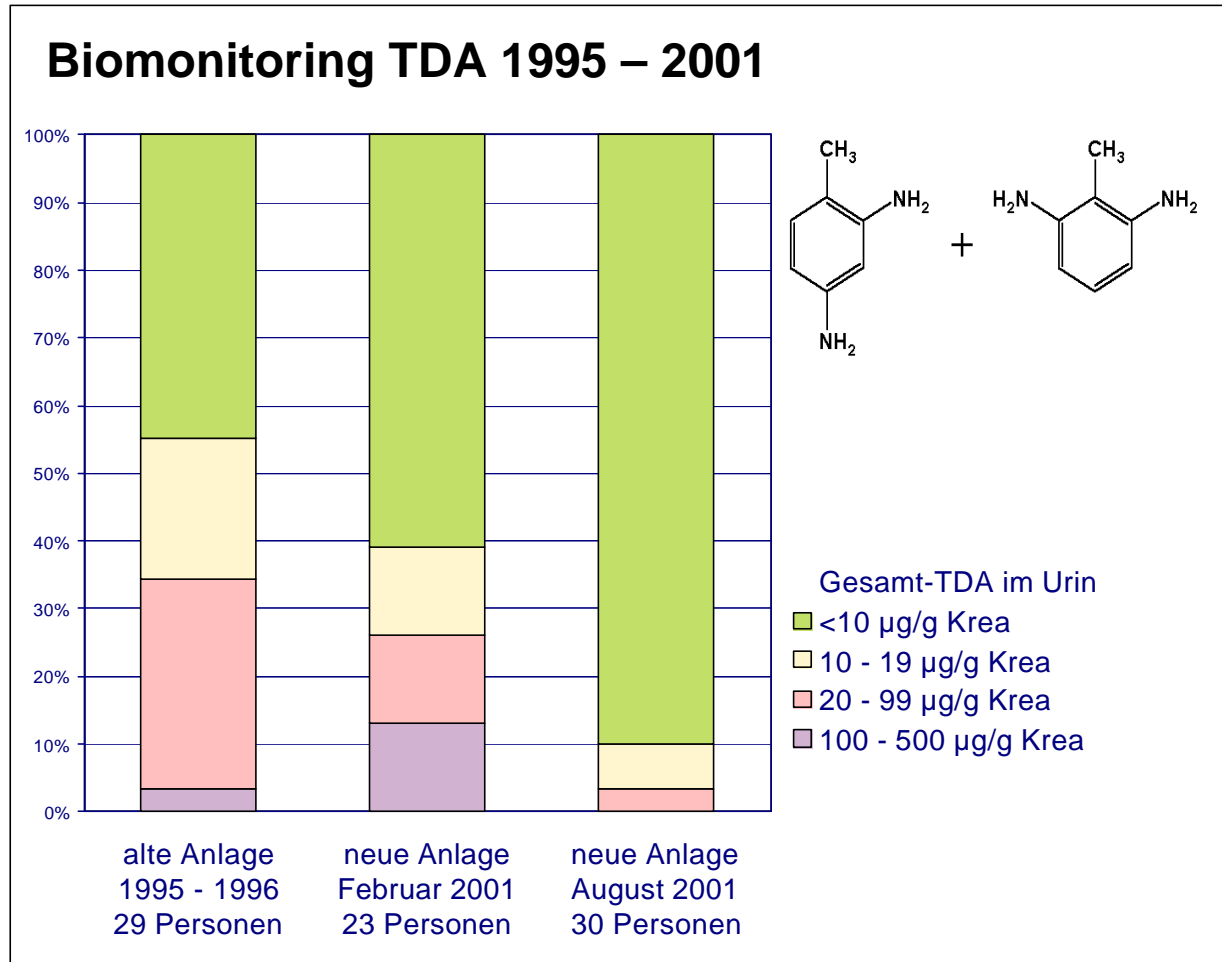


Abb. 7.5 Biomonitoring TDA-Anlage 1995-2001

8 Biomonitoring bei Blei-, Pestizid- und Quecksilberexponierten in der Bauwirtschaft – Praktische Erfahrungen und Konsequenzen

B. Gromadies / A. Geißler

Arbeitsmedizinischer Dienst der Bau-Berufsgenossenschaft Hannover, Berlin

Im Rahmen betriebsärztlicher Betreuung wurden bei Versicherten der Bauwirtschaft spezielle arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen mit Biomonitoring durchgeführt. Ziel dieser Untersuchungen ist das Erkennen und ggf. die Vermeidung von Gesundheitsgefährdungen.

Deshalb gilt es zu prüfen:

- ob Arbeitsschutzmaßnahmen bei Arbeiten mit toxischen Substanzen ausreichend sind, um Gefährdungen der Beschäftigten zu vermeiden,
- in welchen Zeitintervallen erforderliche Nachuntersuchungen durchzuführen sind,
- ob eine Fortsetzung der Tätigkeit unter den bestehenden Bedingungen am exponierten Arbeitsplatz arbeitsmedizinisch vertretbar ist und
- ab wann ggf. eine Wiederaufnahme der Tätigkeit mit Exposition möglich ist.

Ausgewertet wurden retrospektiv Biomonitoring-Daten von Exponierten, die in ihrer Tätigkeit Bleistäuben ausgesetzt waren. Dabei handelt es sich um 136 Männer und 9 Frauen, die als Maler (85 %), Sanierer (9 %) und Vorarbeiter/Projektleiter (6 %) eingesetzt wurden. In der Regel werden bei diesen genannten Tätigkeiten Staubschutzmasken (P 1) getragen. Als Biomonitoring wurden **Blutbleibestimmungen** vorgenommen. Die am stärksten exponierte Gruppe waren Maler, die Schleifarbeiten ausführten und bei denen Mittelwerte für Blutblei von 14,4 µg/dl (maximal 53,4 µg/dl) ermittelt wurden. Ihr folgten die Sanierer mit 6 µg/dl (maximal 12 µg/dl) und die Vorarbeiter/Projektleiter mit 3,7 µg/dl (maximal 10 µg/dl). Die BAT-Werte (Männer 70 µg/dl, Frauen 15 µg/dl) wurden bei keinem der Versicherten erreicht oder überschritten.

Bei der Sanierung von Dachstühlen, die früher mit **Pestiziden** u.a. mit Hylotox behandelt wurden, ist nach vorliegenden Staubanalysen mit den Kanzerogenen DDT (Dichlordiphenyltrichloräthan) und PCP (Pentachlorphenol), neben dem Lindan (Gamma-Hexachlorcyclohexan) in unterschiedlichen Konzentrationen zu rechnen. Während der Sanierungsarbeiten werden Atemschutz (P2-Maske) und Schutzanzüge getragen. Bei den Analysen des Staubes auf Dachböden erwies sich PCP als Hauptkomponente, während DDT teilweise unter der Nachweisgrenze lag.

Die **DDT**-Blutkonzentration erreicht bei den 28 Versicherten nicht den Referenzwert von 9,2 µg/l. Die mittlere Konzentration lag bei 1,47 µg/l, die maximale Konzentration bei 8,6 µg/l.

Die **PCP**-Blut- und Urinkonzentration wurde bei 47 bzw. 21 Versicherten, darunter bei körperlich arbeitenden Sanierern und Projektleitern analysiert. Die Expositionswerte der letzteren Gruppe lagen mit $< \frac{1}{5}$ unter denen der Sanierer. Auch die Mittelwerte für PCP im Blut und Urin lagen bei den Sanierern deutlich unter dem Referenzwert von 20 µg/l. Hingegen erreichten die Maximalwerte bei Sanierern im Blut 46,8 µg/l und 42,4 µg/l im Urin. Im Vergleich zwischen der Höhe der PCP-Konzentrationen im Blut und Urin ergaben sich im Untersuchungskollektiv keine diskrepanten Unterschiede.

Der gemessene Mittelwert für **Lindan** im Blut bei 44 Beschäftigten lag bei 0,4 µg/l und damit 4-fach über dem Referenzwert von 0,1 µg/l. Der Maximalwert erreichte 4,8 µg/l. Der zulässige BAT-Wert von 20 µg/l wurde damit jedoch deutlich eingehalten.

Das durchgeführte Biomonitoring auf **Quecksilber** erfolgte bei Sanierern bei Abriss von Gebäuden, Erdsanierungen und bei Demontage von Industrieanlagen. Diese Arbeiten wurden unter Atemschutz und Schutzanzug durchgeführt.

Bei Sanierern/Entsorgern (82 %), Maschinenführern – wie Bagger-, Kran- und Kraftfahrern – (10 %) und Projektleitern wurden Blut- und Urinuntersuchungen auf Quecksilber vorgenommen.

Die Gesamtgruppe der Quecksilberexponierten umfasst 222 Versicherte, bei denen die Analysen durchgeführt wurden. Bei 214 Versicherten erfolgte eine Blutanalyse und bei 131 Versicherten wurde der Urin analysiert. Die Analysen erfolgten in 4 Labors. In einigen Fällen wurden Paralleluntersuchungen veranlasst.

Der Quecksilbermittelwert im Blut der Gruppe erreichte 5,9 µg/l und lag damit leicht oberhalb des Referenzwertes von 5 µg/l. Der Maximalwert von 44,0 µg/l überschreitet somit den BAT-Wert von 25 µg/l.

Der Mittelwert der Quecksilberkonzentration im Urin erreicht 24 µg/l, der Maximalwert liegt bei 160 µg/l und überschreitet auch hier den BAT-Wert von 100 µg/l.

Bei der Erdsanierung stellten sich im Vergleich der Sanierer zu den Maschinenführern bei letzteren höhere Quecksilberwerte im Urin und Blut heraus. Als eine Ursache hierfür konnte das Verschleppen von Quecksilber über das Schuhwerk festgestellt werden.

Bei einer Längsschnittstudie über mehrere Monate wurde bei dem Arbeitskollektiv eines Betriebes parallel zur Blutanalyse auf Quecksilber auch Quecksilber im Urin und Quecksilber im Urin bezogen auf Kreatinin bestimmt. Grund hierfür waren widersprüchliche Analyseergebnisse. Dabei fiel bei Exponierten der Anstieg der Urinquecksilberkonzentration nach Abbruch der Tätigkeit, ohne gleichzeitiges Ansteigen der Werte im Blut auf. Bei gleichzeitig durchgeführten Kontrollanalysen bestätigten sich diese Ergebnisse. Während Blutquecksilberwerte deutlich unter dem BAT-Wert lagen, stiegen die Urinkonzentrationen zum Teil deutlich über den entsprechenden

BAT-Wert. Die Beobachtung ist bei > 10 Beschäftigten dieses Betriebes registriert worden (Verlauf bei 6 Versicherten siehe Abbildungen 8.1 - 8.6).

Die Suche nach einer Quelle für eine höhere Exposition am Arbeitsplatz blieb ohne Erfolg. Körperschutzmittel wurden konsequent getragen.

Es bleibt zu diskutieren, wie diese unterschiedlichen Konzentrationen im Blut und Urin zu interpretieren sind.

Unter diesem Gesichtspunkt und aus Kostengründen ergibt sich die Frage, welches Biomonitoring sinnvoll und objektiv ist. Ferner muss beachtet werden, dass die Folge für die Betriebe durch Expositionspausen bei den Versicherten mit BAT-Wert-Überschreitungen existentiell sein kann.

Zusammenfassung

In der Bauwirtschaft wird bei speziellen arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen Biomonitoring u.a. bei Blei-, Pestizid- und Quecksilberexponierten im Blut und Urin zum Erkennen und Vermeiden von Gesundheitsgefährdungen durchgeführt. Es ergeben sich Konsequenzen bezüglich der Überwachung von Expositionsbelastungen sowie für den Einsatz persönlicher Schutzausrüstungen und ggf. für das Einlegen von Expositionspausen.

Bei der Interpretation des Biomonitorings bei Pestizid- (PCP, DDT, Lindan) und Bleiexponierten werden keine Probleme gesehen. Die prophylaktischen Maßnahmen durch Tragen von Körperschutzmitteln, als letztes Mittel zur Vermeidung von Gesundheitsgefahren, wird in der Bauwirtschaft als ausreichend angesehen. Andererseits ergeben sich bei unserem Untersuchungskollektiv der in der Sanierung tätigen Quecksilberexponierten eines Betriebes Probleme bei der Bewertung der Exposition anhand des Biomonitorings. Die diskrepanten Untersuchungsergebnisse bei diesem Kollektiv zwischen ermittelten niedrigen Quecksilberkonzentrationen im Blut und hohen Urinkonzentrationen und dem Anstieg nach Expositionspause stellen einen Interpretationsbedarf dar.

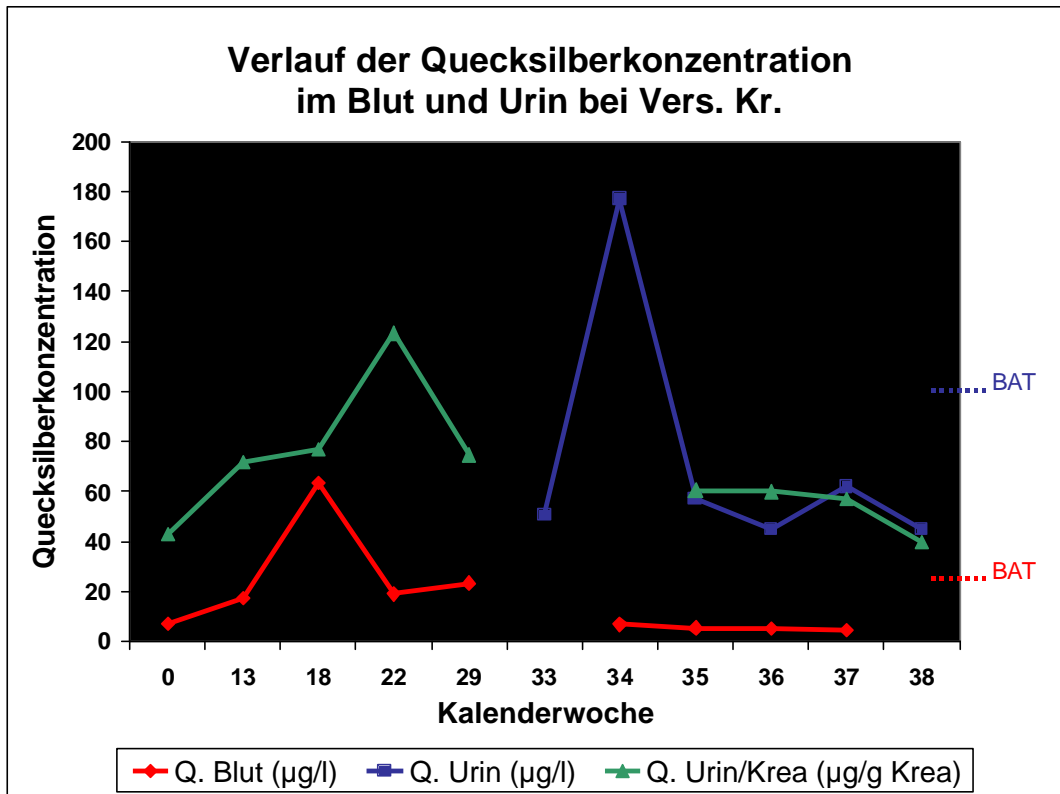


Abb. 8.1 Verlauf der Quecksilberkonzentration im Blut und Urin bei Vers. Kr.

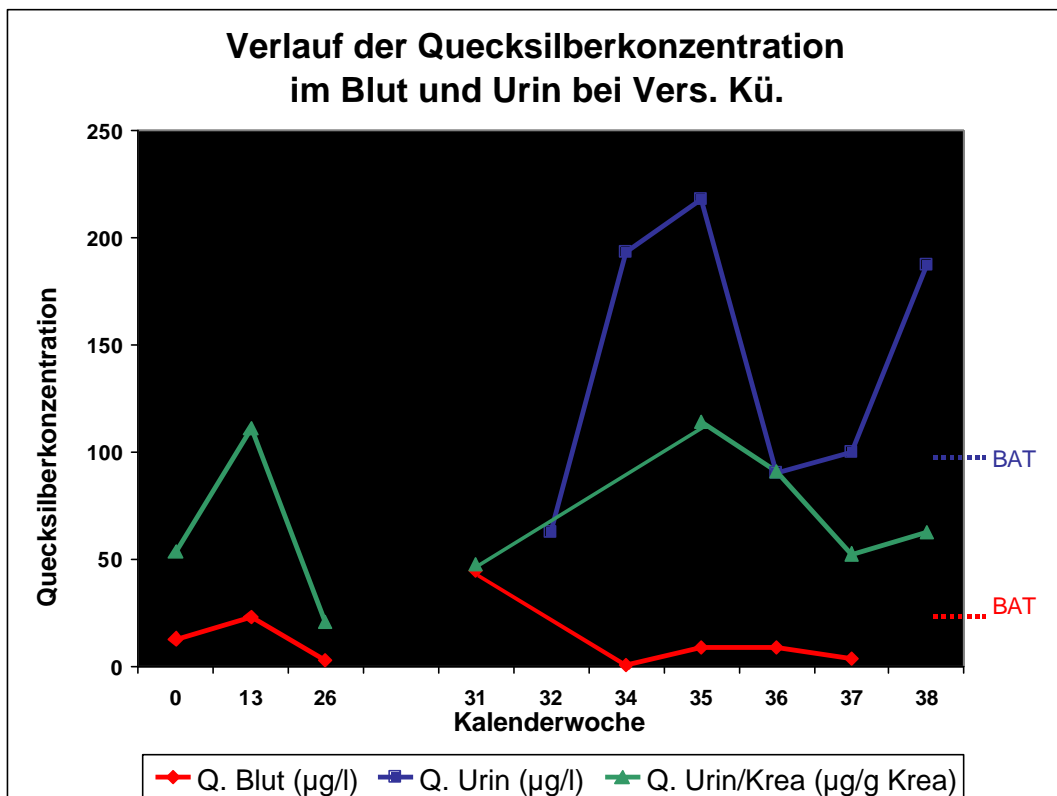


Abb. 8.2 Verlauf der Quecksilberkonzentration im Blut und Urin bei Vers. Kü.

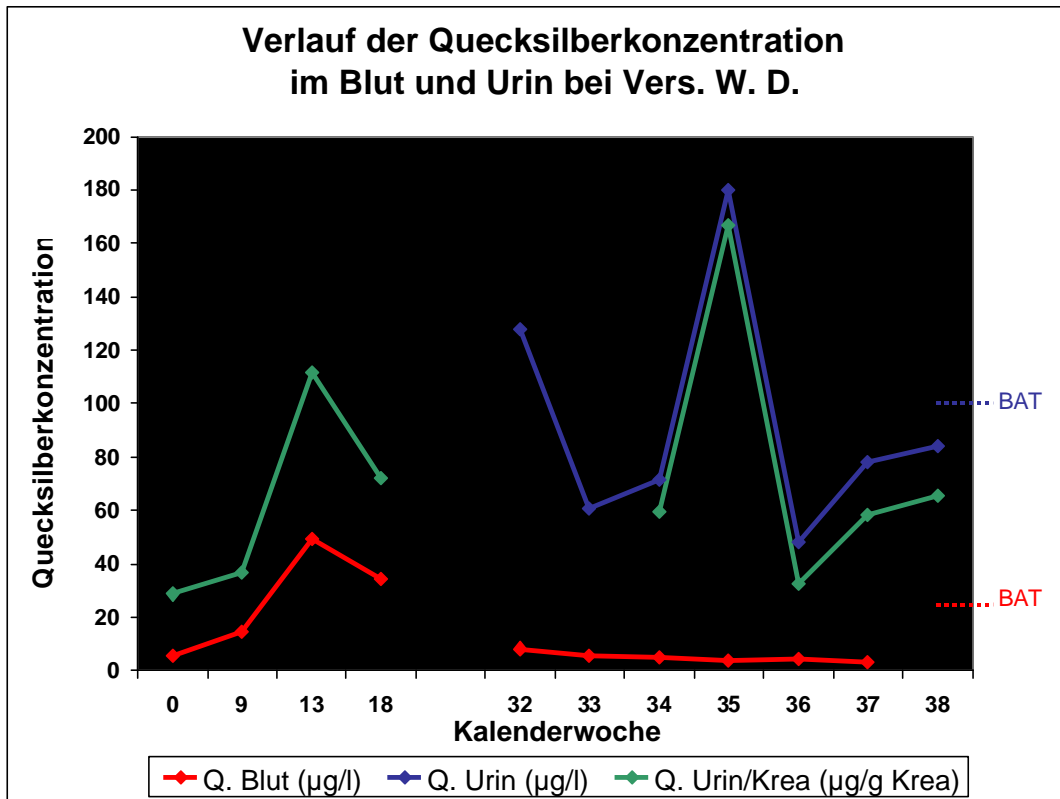


Abb. 8.3 Verlauf der Quecksilberkonzentration im Blut u. Urin bei Vers. W. D.

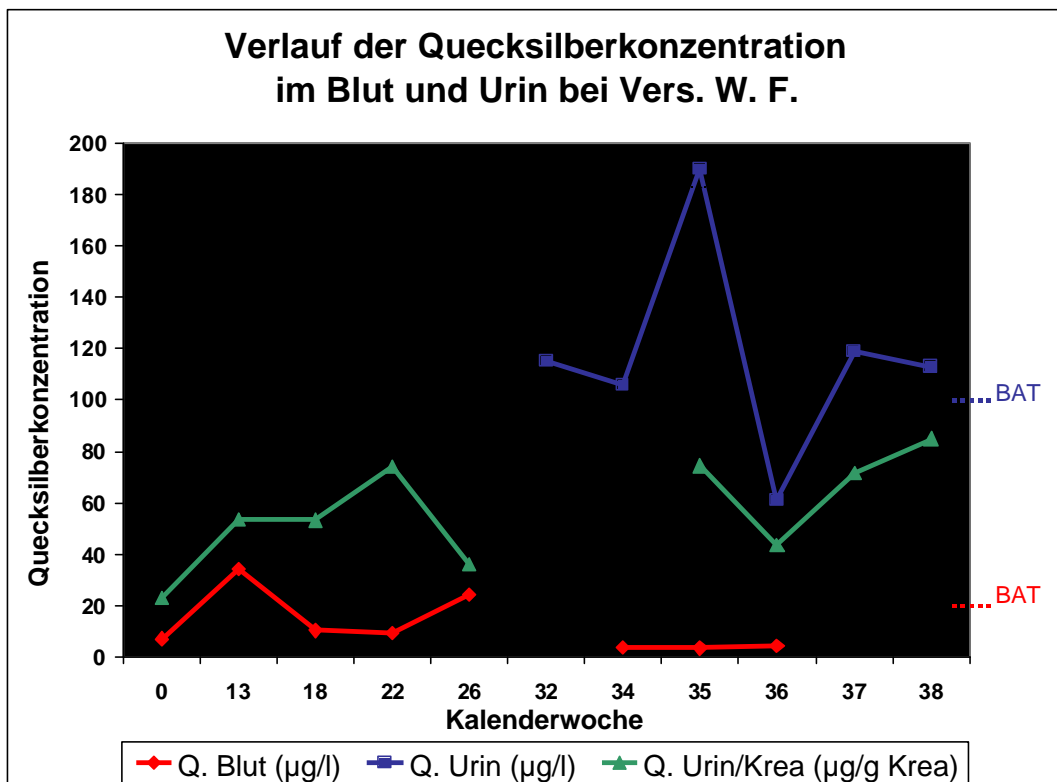


Abb. 8.4 Verlauf der Quecksilberkonzentration im Blut u. Urin bei Vers. W. F.

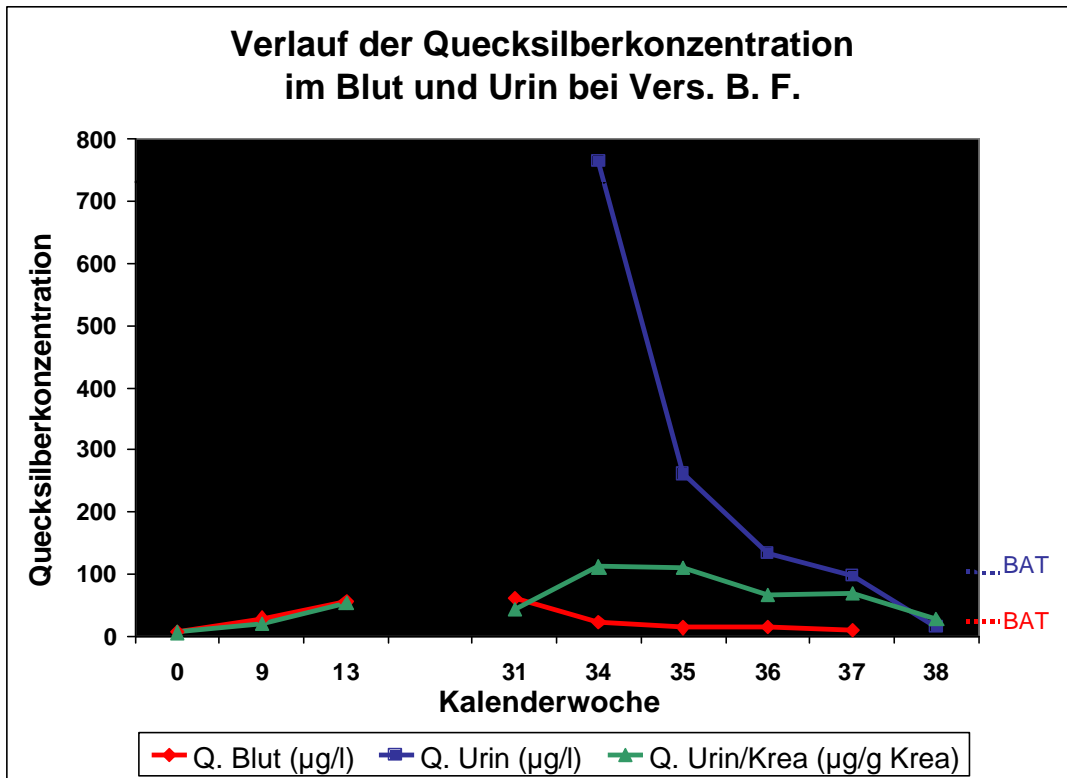


Abb. 8.5 Verlauf der Quecksilberkonzentration im Blut und Urin bei Vers. B. F.

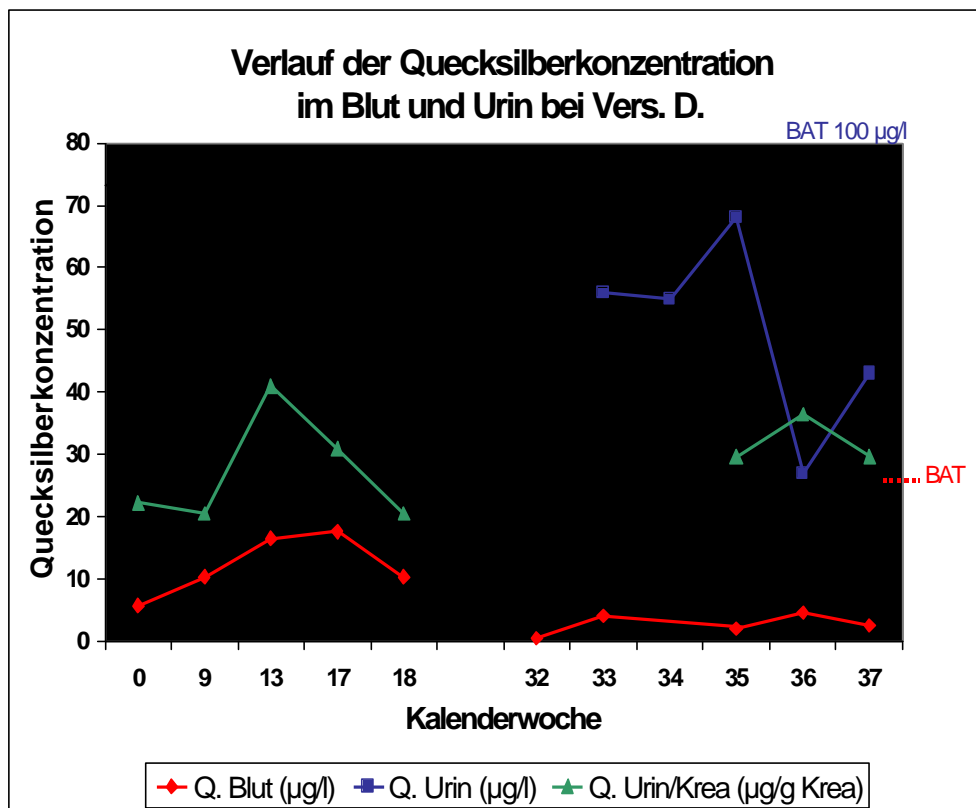


Abb. 8.6 Verlauf der Quecksilberkonzentration im Blut und Urin bei Vers. D.

9 **Biomonitoring als Methode zur Validierung der Arbeitsplatzsituation an Hand praktischer Beispiele**

F. Sladeczek

DOW Olefinverbund GmbH, Schkopau

Biomonitoring ist eine sehr probate Methode, die persönlichen Belastungen im Umgang mit Gefahrstoffen zu erfassen.

Gefährdungsanalysen haben eine Gültigkeit von Jahren, stationäre Messsysteme erfassen generell den Zustand der Anlagen/Arbeitsplätze, personengebundene permanente Gefahrstoffmessungen sind eher die Ausnahme, so dass nur sehr selten zuverlässige Daten über die tatsächliche Belastung von Mitarbeitern vorliegen.


Dieser Zustand kann Arbeitgeber, Behörden und Berufsgenossenschaften in falscher Sicherheit wiegen und behindert langfristig die Evaluierung von Grenzwerten.

Als Endpunkt einer solchen Entwicklung könnten Berufskrankheitenverdachtsmeldungen stehen, deren Kausalität sich durch die („falsch negativen“) Messwerte nicht verifizieren lässt.

Die nachfolgenden Informationen sollen illustrieren, welche Restrisiken an nach Gefährdungsbeurteilungen als sicher eingestuften Arbeitsplätzen durch Verhalten und riskante Tätigkeiten noch bestehen können.

Sie machen auch deutlich, dass der derzeitige Entwurf der Novelle der Gefahrstoffverordnung in § 2 diesen Tatsachen nicht gerecht wird.

TRGS 710 BIOMONITORING



notwendig (verbindlich)


- Vorsorgeuntersuchung nach § 28 GefStoffV
- wenn ein BAT-Wert in TRGS 903 aufgeführt ist

sinnvoll (freiwillig)

- Hautkontakt bei Gefahrstoffen nach TRGS 900 mit „H“
- Möglichkeit zur oralen Aufnahme
- Gefahrstoffe mit langen biologischen HWZ (R 33)
- falls Luftmessungen nicht zuverlässig bei
 - kanzerogenen, mutagenen u. teratogenen Substanzen
 - Reparaturarbeiten (Stördienste)
 - Arbeiten im Freien
 - stark schwankenden Raumlufkonzentrationen
 - Chargenbetrieb
 - modifizierte innere Gefahrstoffbelastung durch körperliche Aktivität
- nach Unfällen/Havarien
- auf Wunsch des Versicherten

Abb. 9.1 TRGS 710 Biomonitoring

Beispiele für Grenzwertüberschreitungen




Tätigkeit	Baggerfahrer I./II./III.	Laborantin	Operator I./II.
Substanz	Hg	Benzol	Benzol
Wert BIMO	Hg Blut I. 58,5 µg/l II. 55,8 µg/l III. 86,6 µg/l	Phenylmercaptursäure im Urin 60 mcg/g Kre	I. 86 mcg/g Kre II. 33 mcg/g Kre
Ursachen	Filterwechsel Dichtung zerstört	Probennahme keine Schutzhandschuhe	Filterreinigung Produktreste .Topf
Festlegungen	APL-Wechsel für 3 Wochen Filter überprüfen an allen Fahrzeugen	Schutzhandschuhe tragen Auffangen v. Flüssigkeit unter Abzug	Atemschutz Freispülen Behälter mit Deckel Entsorgung durch Saugwagen

Abb. 9.2 Beispiele für Grenzwertüberschreitungen

Tab. 9.1 Biomonitoring


Nr.	BG-Grundsatz für arbeitsmed. Vorsorgeuntersuchungen	Untersuchungsparameter	Durchführung im Rahmen der Nachuntersuchung
G 2	Blei oder seine Verbindungen (ohne Bleialkyle)	Blei im Vollblut und Delta-Aminolävulinsäure im Urin	erforderlich
G 3	Bleialkyle	Blei im Urin	bei unklaren Fällen
G 6	Kohlendisulfid (Schwefelkohlenstoff)	2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure im Urin	alternativ zum EKG
G 7	Kohlenmonoxid	CO-Hämoglobin (CO-Hb)	bei Verdacht auf Intoxikation
G 8	Benzol	Benzol im Vollblut oder S-Phenylmercaptursäure im Urin oder t,t-Muconsäure im Urin	erwünscht
G 9	Quecksilber oder seine Verbindungen	Hg im Urin oder Hg im Vollblut (metallisches Hg u. anorganische Verbindungen) Hg im Vollblut (organische Verbindung)	erforderlich
G 13	Tetrachlormethan	Tetrachlormethan im Vollblut Tetrachlormethan in der Alveolarluft	bei unklaren Fällen
G 14	Trichlorethen	Metabolite im Urin	erwünscht
G 15	Chrom-VI-Verbindungen	Chrom im Urin u. Erythrozyten	erwünscht
G 16	Arsen oder seine Verbindungen (ohne AsH ₃)	Arsen im Urin	erwünscht
G 17	Tetrachlorethen	Tetrachlorethen im Vollblut Tetrachlorethen in der Alveolarluft	bei unklaren Fällen
G 29	Benzolhomologe (Toluol, Xylol)	Toluol i. Vollblut bzw. Xylol im Vollblut oder Methylhippursäure im Urin	erwünscht
G 32	Cadmium oder seine Verbindungen	Cadmium im Vollblut	erwünscht
G 33	Aromatische Nitro- oder Aminoverbindungen	Methämoglobin als Indikator für eine akute Exposition	erwünscht
G 34	Fluor oder seine anorganischen Verbindungen	Fluorid im Urin	erforderlich
G 36	Vinylchlorid	Thiodiglykolsäure i. Urin (Metabolit)	bei unklaren Fällen
G 38	Nickel oder seine Verbindungen	Nickel im Urin	erwünscht
G 40	krebserzeugende Gefahrstoffe allgemein	für das Biologische Monitoring validierte, spezifische Parameter der inneren Belastung oder inneren Beanspruchung	erwünscht
G 45	Styrol	Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure im Urin	erforderlich



**Kritische Arbeiten mit möglichen Expositionen
TRK EDC 20 mg/m³**

Tätigkeit	Messwerte ambient Monitoring	Dauer
Tausch Rückschlagfilter	18,3 mg/m ³	17'
Pumpentausch	31,4 mg/m ³ 366 mg/m ³	45' 61'
Hochdruckreinigen	17,5 mg/m ³	125'
Demontage	278 mg/m ³ Hautkontakt	30'
Probennahme	37,1 mg/m ³	14'
Arbeiten am Leerlassbehälter	20,6 mg/m ³	15'

Abb. 9.3 Kritische Arbeiten mit möglichen Expositionen
TRK EDC 20 mg/m³




Weitere Beispiele

Tätigkeit	Instandhalter Pumpenwechsel	Operator Probennahme	Operator Probennahme
Substanz	VC / EDC	VC / EDC	VC / EDC
Wert TDES / Urin	6,0 mg/l	4,8 mg/l	30,3 mg/l
Ursachen	Kolonnenentspannung	kontaminierte Schuhe u. Kleidung	

TRK 2ml/m³ entspricht etwa 3,5mg/24h TDES

Abb. 9.4 Weitere Beispiele

Problem: Hautkontakt



Kritische Substanzen:

- Dimethylformamid (DMF)
- Alkohole
- Anilin
- Benzol
- Ethylenoxid
- Nitrobenzol
- Lösemittel

Resorption:

1. 1g DMF (ca. 20 Tropfen) innerhalb weniger Minuten dermal aufgenommen
2. Inhalative Aufnahme: Um die gleiche Menge über die Atemwege aufzunehmen, muss eine ganze Woche (40 h) bei MAK-Wert gearbeitet werden (10 ppm)

Abb. 9.5 Problem: Hautkontakt



Beispiele für Ursachenermittlung von positiven Biomonitoringsbefunden im Zuge einer Anlagenabstellung der VC-Anlage

PSA/KSM	Bemerkungen
<ul style="list-style-type: none"> - Verwendung von Bügelbrille/Lederhandschuhen, Einwegschutzanzug Tyvek - keine CSA, Chem.handschuhe, Vollatemschutz 	<ul style="list-style-type: none"> - da hohe Geruchsbelästigung, hätte Vollatemschutz verwendet werden müssen - keine Absperrung des Ortes
<ul style="list-style-type: none"> - Verwendung von Bügelbrille/Korbbrille/Lederhandsch. (1 MA)/Chem.schutzahndschuhe (1 MA) - Keine CSA/Vollatemschutz 	<ul style="list-style-type: none"> - Nach Arbeitsschein waren erforderliche Chemikalienschutzhandschuhe, Vollschutzmaske, CSA - Beim 2. Betreten der Anlage wurde nur noch Bügelbrille verwendet
<ul style="list-style-type: none"> - Verwendung von Bügelbrille/Lederhandschuhen - Keine CSA/Chem.handschuhe 	<ul style="list-style-type: none"> - Beide Angest.rechneten mit dem austreten von EDC-R, trotzdem wurde Atemvollschutz erst verwendet, als EDC austrat - 1 MA legte Handschuhe beim Arbeiten am offenen System ab


Abb. 9.6 Beispiele für Ursachenermittlung von positiven Biomonitoringsbefunden im Zuge einer Anlagenabstellung der VC-Anlage

DOW	
PSA/KSM	Bemerkungen
<ul style="list-style-type: none"> - Verwendung von Bügelbrille/Lederhandschuh/ Vollatemschutz - Keine CSA/Chem.handschuhe - Verwendung von Bügelbrille - Keine Handschuhe/CSA/Vollatemschutz - Verwendung von Bügelbrille/1MA mit Lederhandschuhe - Keine Chem.schutzhandschuhe/CSA/Vollatemschutz 	<ul style="list-style-type: none"> - Vollatemschutz wurde nur bis zum Entfernen der Blindflansche verwendet. Falsche Einschätzung der Situation - PSA nicht laut Arbeitsschein verwendet - MA säuberte Pumpenstand mit Tuch, dabei Hände stark kontaminiert - Während der Arbeiten verblieben Handschuhe und Fluchfilter im geparkten Auto - Nach eigenen Angaben wurde damit gerechnet, dass EDC austritt, trotzdem wurde vorgeschriebene PSA nicht getragen. - Beim Entfernen der Blindscheiben trat EDC aus. - 1MA verletzte sich während Montage. Da Blutungen wegen Einnahme gerinnungshemmender Stoffe nicht stoppte, wurden Arbeiten vorzeitig abgebrochen

Abb. 9.6 Fortsetzung

DOW	
PSA/KSM	Bemerkungen
<ul style="list-style-type: none"> - Verwendung von Bügelbrille/1MA Lederhandschuhe/1MA CS-handschuhe - Keine CSA/Atemvollschutz - Verwendung von Bügelbrillen/2MA Lederhandschuhe/§ MA CS Handschuhe - Keine CSA/Atemvollschutz - Verwendung von Bügelbrillen/CS-Handschuhe/Atemvollschutz - Keine CSA 	<ul style="list-style-type: none"> - der laut Arbeitsschein vorgeschriebene Atemschutz und CSA wurden nicht verwendet. - Bis zum Setzen der Blindscheibe war VC augetreten (Flemmern der Luft), MA entfernten sich ca. 5min unter Beachtung der Windrichtung - Trotzdem keine Verwendung von CSA/Atemschutz - Keine Verwendung eines CSA, Arbeitsanzug eines MA dürfte stark kontaminiert gewesen sein, da er sich unmittelbar an Emissionsquelle aufgehalten hat

Abb. 9.6 Fortsetzung



Fazit:

- Gefährdungsermittlungen widerspiegeln nur den Zustand zum Zeitpunkt der Analyse
- Vielzahl der Gefährdungen tritt bei Abweichungen vom Regelbetrieb (Anlagenstörung, Reparatur etc.) auf
- Stationäre Messsysteme messen nicht repräsentativ bei Arbeiten an Störstellen
- Erhöhte Biomonitoringswerte sind stets zu eruieren → positive Lerneffekte!

→ Servicepersonal sollte unabhängig von der Gefährdungsanalyse stets die G-Untersuchung + Biomonitoring für den/die Stoffe erhalten, mit denen umgegangen wird

Abb. 9.7 Fazit

10 Rundtischgespräch

Schiele: Liebe Kolleginnen und Kollegen, vor allem liebe Referenten, ich darf Sie jetzt zum Rundtischgespräch bitten. Primär sollen hier zwar die Referenten untereinander diskutieren. Das soll aber nicht ausschließen, dass Sie sich im Auditorium nicht auch mit Ihren Fragen und Kommentaren daran beteiligen können.

Ich hoffe, dass aus den Vorträgen schon allgemein klar geworden ist, dass das Biomonitoring ein tolles Verfahren ist. Aber für jede Methode gibt es eben Indikationen und auch gewisse Kontraindikationen. Außerdem finden natürlich auch immer wieder neue Entwicklungen statt, die noch eine Zeitlang brauchen, um in die Praxis Eingang zu finden. Die Diskrepanz zwischen dem, was im Augenblick machbar ist oder etwa auch in der Forschung große Bedeutung hat, und dem, was in der Praxis tatsächlich im Augenblick verwendet wird, ist doch sehr groß. Das ist, glaube ich, eine Feststellung, die man hier als ein Resümee der Vorträge schon machen kann. Wir sollten in der Diskussion anfangen mit dem, was sich bereits bewährt hat, mit Verfahren, die sozusagen bereits „klassisch“ und in der Praxis für unsere Tätigkeit eigentlich unentbehrlich geworden sind. Wie sehen Sie das aus der Perspektive der Praxis Herr Kollege Sladeczek? Welche Methoden des Biomonitorings möchten Sie nicht mehr missen?

Sladeczek: Das ist nicht einfach zu beantworten. Insbesondere in meiner Situation nicht, weil wir eigentlich für die Stoffe, mit denen wir umgehen, wie ich es schon sagte, konsequenterweise das Biomonitoring machen. Insofern bin ich eigentlich fast der falsche Adressat. Da ich ein glühender Verfechter des Biomonitorings bin, muss ich also die Antwort bzw. die Frage weitergeben.

Schiele: Wie sieht es bei Ihnen aus Herr Kollege Gromadies?

Gromadies: Bei uns ist das so, dass es jedem Betriebsarzt überlassen ist, welches Biomonitoring er durchführt. Das ist von unserem Arbeitgeber, der Bau-Berufsgenossenschaft, nicht vorgeschrieben, dass man etwa das eine macht, das andere aber nicht macht. Wenn man es für erforderlich hält, dann wird das akzeptiert. Wenn wir Exponierte haben, die sagen, wir arbeiten mit diesen oder jenen Stoffen, und der Betriebsarzt interessiert sich dafür, dann hat er die Möglichkeit, das Biomonitoring einzusetzen. Da gibt es keine Reglementierung, es gibt keine Einschränkungen diesbezüglich, auch wenn wir zur Kosteneinsparung angehalten sind. Wenn das das Argument ist, dass man sagt, ich will hier eine Exposition, eine Gefährdung einschätzen, dann werden da keine Einschränkungen vorgenommen.

Schiele: Dann gibt es natürlich gewisse Zufälligkeiten bei der Auswahl der Probanden, wer nun in den Genuss kommt, entsprechend überwacht zu werden und wer nicht. Welche Auswahlkriterien geben Sie vor oder an welche Regeln halten Sie sich?

Gromadies: Es ist so, dass bei uns im Rahmen des ASiG die Leute vorgestellt werden oder die Arbeitgeber stellen uns die Leute vor, weil sie spezielle arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen haben wollen, und dann fragt jeder untersuchende Arzt nach den Gefährdungen. Nur von einigen Betrieben bekommen wir ausführliche Informationen, welche Expositionen da sind. Bei uns handelt es sich ja weitestgehend nicht um stationäre, sondern um ambulante Arbeitsplätze. Das heißt, wir haben z.B. Maler oder Dachdecker, deren Arbeitsplatzsituation sich von Woche zu Woche ändert. Wir fragen dann immer: Was haben Sie in den letzten Wochen und Monaten gearbeitet? Danach entscheidet dann der Arzt, was sinnvoll zu machen ist und was nicht. Wir haben beispielsweise Maler, die monatelang keinerlei Abschleifarbeiten durchgeführt haben, sondern etwa Tapezierarbeiten. Da braucht man natürlich kein Bleimonitoring. Und wir haben andere, wo wir dann feststellen: „Aha, Sie haben in den letzten Wochen mit diesen und jenen Stoffen gearbeitet. Haben Sie einen Atemschutz getragen?“ Danach legt dann im Prinzip der einzelne Arzt fest, was untersucht wird. Nur in Ausnahmefällen, wenn etwa die Betriebe von Behörden Auflagen erteilt bekommen, stellen sich Versicherte unter Umständen mit dem konkreten Wunsch bei uns vor: „Bitte machen Sie noch das und das!“ Aber dadurch, dass wir nicht die Kosten an die Arbeitgeber weitergeben, sondern diese aus dem Sammeltopf der BG beglichen werden, sind wir da nicht reglementiert.

Schiele: Sie stellen die Indikation relativ großzügig nach der Anamnese und würden auch im Zweifelsfall lieber eine Analyse zu viel als eine zu wenig in Auftrag geben?

Gromadies: So wird das bei uns gehandhabt. Und wenn wir im Rahmen der Arbeitsbesprechung dann hinterher die Ergebnisse mit den übrigen Kollegen diskutieren, tauschen wir auch unsere Erfahrungen aus, was lohnt sich und was lohnt sich nicht. Dann sagen wir eventuell intern in unserem Zentrum, das können wir in Zukunft sein lassen oder wir sagen, da müssen wir in Zukunft noch wachsamer sein und müssen zusätzliche Untersuchungen starten.

Schaller: Wir waren an und für sich sehr angetan, wie die TRGS 710 erschienen ist. Die TRGS 710 enthält auch ein Kapitel, wo Biomonitoring erforderlich, sinnvoll und wünschenswert ist. Herr Sladeczek hat das z.T. auch schon kritisiert, wo Einschränkungen bestehen, wo es keine Mussvorschriften, sondern nur Kannvorschriften gibt. Meine Frage geht eigentlich so ein bisschen an die Praxis. Hat dem Betriebsarzt im Felde diese TRGS 710 eigentlich weitergeholfen, seine Entscheidungen leichter zu treffen, sowohl in der Großindustrie als auch in den kleineren Betrieben? Das war ja ein bisschen der Sinn und Zweck dieser TRGS 710, Vorschläge dazu zu machen, was wir gerade diskutieren: Wer soll untersucht werden? Und bei welchen Parametern soll vorrangig untersucht werden? Dass das natürlich ganz klar ist bei Stoffen, die gut dermal aufgenommen werden, bei Stoffen, die akkumulieren usw., und ich hätte ganz gern gewusst, in wie weit die Praxis uns da informieren kann, ob es sinnvoll war, diese TRGS zu erstellen?

Schiele: Ich glaube, dass ist vor allem für die Bau-BG interessant, wo sie da so unterschiedliche Voraussetzungen haben.

Gromadies: Wenn ich ehrlich sein soll, hat das uns aus meiner Sicht nicht viel gebracht. Weil wir sowieso auf einer weiten Strecke waren und da selbst als kompetent angesehen wurden und für uns nicht drauf steht „fakultativ“ oder „obligatorisch“, sondern wir das schon relativ großzügig gehandhabt haben.

Sladeczek: Aus meiner Erfahrung und auch aus Gesprächen mit anderen Kollegen aus der Praxis steht die TRGS 710 eher im Hintergrund. Die primäre Orientierung, gerade bei der Absprache von Betreuungsverträgen jedweder Couleur, zielt doch auf die Berufsgenossenschaftlichen Grundsätze ab. Das liegt ganz einfach daran, dass als praktische Basis nach wie vor das Einsatzzeitenkonzept gilt, wo über den § 3 ASiG definiert wird, was die Aufgaben sind. Bei der Kalkulation der Einsatzzeiten findet die TRGS 710 in keiner Weise Berücksichtigung.

Hat man einen Betrieb, der zur BG-Chemie gehört, dann hat man Glück, dass man einen Sockelbetrag bekommt und dann für jeden Grundsatz noch etwas zusätzlich. Aber solche Dinge wie Biomonitoring werden dann nicht explizit genannt und Biomonitoring, wenn man es dann zusätzlich auf der Basis der TRGS 710 macht, bedeutet zusätzliche Arbeit, bedeutet Analyse, bedeutet Gespräch, bedeutet Aufklärung, bedeutet Auswertung. Das wird mit dem klassischen Einsatzzeitenkonzept in keiner Weise abgedeckt. Deshalb kann ich mir vorstellen, dass das auch bei einem Großteil der hier anwesenden praktischen Kollegen ähnlich sein wird, dass es erst bei weiterer Lektüre ins Bewusstsein tritt, dass es noch eine weitere Vorschrift gibt, die Biomonitoring untersetzt. Aber primär denke ich, besteht die Orientierung bezogen auf die G-Grundsätze.

Schiele: Das ist, glaube ich, eine wichtige Feststellung aus der Praxis, die auch erklärt, weswegen wir beim Biomonitoring im Augenblick noch so eine Lastigkeit zugunsten der G-Sätze vorfinden.

Gartzke: Wir hatten eigentlich einen Kollegen eingeladen, der heute leider nicht kommen konnte. Dieser wendet sich strikt gegen das Biomonitoring, und deswegen hatte ich eigentlich gehofft, dass er kommen würde. Aber ich will wenigstens seine Argumente rüber bringen. Einmal ging es um eine Toluol-Belastung im Bereich eines Kfz-Betriebes, wo er nicht genau wusste, wo sie herkam. Da ist er sehr frustriert gewesen. Da hab ich ihm dann noch die Muconsäure zur Überprüfung der Luftbelastung angeboten. Das hat ihm offensichtlich aber auch nicht sehr gefallen. Wie das so ist, wenn man sich nicht richtig abspricht nach dem Motto „ich mach das mal“. Dann hat er aber Analysen in verschiedene Laboratorien gegeben, und da bin ich jetzt wieder bei der Qualitätskontrolle von Herrn Schaller und bei diesem schönen Spruch „Wer viel misst,...“. Er hat dann nämlich unterschiedliche und z.T. sogar gegensätzliche Werte bekommen, höchste Werte bei denen, die nicht belastet waren, was an sich auch noch nicht falsch sein muss, wenn der Mitarbeiter z.B. stark raucht. Aber er sagte, er habe dann in den Laboratorien nachgefragt und die hätten geantwortet, dass sie die Qualitätskontrolle immer so machen, dass sie ihre Ringversuche noch woanders hingeben. Ich will jetzt nur noch einmal darauf zurückkommen, was ich eingangs in meinem ersten Vortrag schon sagte: Es ist ganz wichtig, dass sich der Betriebsarzt das Labor anschaut, nicht nur auf die Zertifikate guckt, sondern sich

auch einmal direkt darum kümmert. Wenn man das einmal gemacht hat und das Labor seines Vertrauens gefunden hat, kann man mit denen auch wunderbar zusammenarbeiten und zu zuverlässigen Ergebnissen kommen.

Schiele: Das ist sicher der Idealfall, den Sie beschreiben, dass man sich der Mühe unterzieht, selbst hin zu fahren und ein Labor persönlich „unter die Lupe zu nehmen“.

Matrisch: Das sind erst mal die wichtigsten Argumente, die wir schon gehört haben. Das A und O ist sicherlich immer wieder das Finanzielle, das Geld beim Biomonitoring. Wir haben da zunächst einmal die Preise – in einem Vortrag wurden sie mal genannt. Dabei ist das nur die reine Laboruntersuchung. Da sind noch nicht die biologischen Dinge enthalten, die bei der Vorbereitung zu berücksichtigen sind, auch nicht, dass das biologische Material abgenommen und transportiert werden muss und auch nicht die Nachbereitung der Analysen. Wenn wir jetzt auch noch davon sprechen, das Labor anzusehen, müssen wir berücksichtigen, dass Arbeitsmediziner und nebenberufliche Betriebsärzte zunächst einmal die normale Laborpalette abdecken müssen und damit bereits Kontakte zu einem Labor haben. Wenn die jetzt zusätzlich mit Biomonitoring anfangen müssen, haben sie schon ein Problem, überhaupt ein entsprechendes Labor zu finden, geschweige denn, dass sie es überhaupt noch schaffen, sich das anzusehen. Wenn ich mir das Labor angucke, ist ja auch die Frage, was hilft mir das, wenn ich nicht sehr viel davon verstehe. Das wird in dem Moment nicht sehr viel bringen. Und dann gibt es sicherlich auch viele Sachen, ich will nicht Unwissenheit sagen, aber eben auch Fragen, die wissenschaftlich zu diskutieren wären, wenn man so etwas anfängt: Was muss man beachten? Was muss man nicht beachten? Spielt z.B. auch die Ernährung etc. eine Rolle? Da ist auch eine gewisse Angst oder eine Schwelle vorhanden. Wenn man sich dann überhaupt schon einmal dazu entschließen würde bzw. es in der Firma schafft durchzukriegen, dass Biomonitoring gemacht wird, dann sind da auch immer noch eine ganze Menge Hemmnisse oder Schwellenängste mit bei, um sich überhaupt diesem Thema zu widmen und sich zu entschließen, das durchzuführen.

Wenn wir jetzt von der chemischen Industrie sprechen, wo man alltäglich mit diesen Stoffen umgeht und die Überwachung zur Unternehmenskultur gehört, darüber, brauchen wir nicht so groß zu sprechen, da liegt insgesamt nicht die große Schwierigkeit. In diesem Bereich steht natürlich auch die Frage, wie weit treibt man das, was kriegt man klar vereinbart und wie wertet man die Ergebnisse aus. Da sehe ich aber die Probleme nicht. Gefährdeter sind die sogenannten Leiharbeiter, die, wie ich auch schon mal sagte, von Fremdfirmen kommen, oder die Leasingleute, die in gefährdete Bereiche kommen. Werden die dort mit in die Vorsorge eingebunden, ist dieser große Betrieb bereit, die da mit rein zu nehmen? Die arbeiten doch häufiger an den gefährdetsten Stellen und dann oft auch noch alleine.

Noch gefährlicher als die chemische Industrie ist häufig das verarbeitende Gewerbe mit oft nur fünf oder zehn Leuten, wo ich vielmehr Gefährdungen sehe als in der reinen Produktion, bis hin zur Bauindustrie. Da haben wir nun gehört, läuft es allerdings schon recht gut. In vielen anderen Betrieben lautet aber die Frage, sind die denn überhaupt arbeitsmedizinisch betreut? Da sag ich mal einfach, beim Großteil dieser kleinen Betriebe ist es überhaupt noch nicht der Fall und dann brauchen wir erst gar

nicht anzufangen, uns über Biomonitoring zu unterhalten. Deswegen ist das sicherlich für einen Großteil der Arbeitnehmer realistisch, die in großen Betrieben beschäftigt sind, aber in der Breite ist das noch nicht das, was üblicherweise stattfindet. Das ist mein persönlicher Eindruck und das, was ich auch persönlich mitbekommen habe, aber ich lasse mich gerne eines Besseren belehren.

Wir sind gerade dabei aufzuarbeiten, wie viele Betriebe überhaupt arbeitsmedizinisch betreut werden. Ich hab das auch noch einmal versucht, über die BG-Chemie Berlin zu eruieren. Die Zahlen, die dabei herauskommen, sind erschreckend. Da brauchen wir auch gar nicht erst anfangen, uns über Biomonitoring zu unterhalten. Aber das sind eigentlich die Bereiche, die wirklich gefährdet sind und wo wir mit am meisten herausbekommen würden.

Schiele: Das ist gut möglich, dass gerade kleine Handwerksbetriebe unter ganz anderen Bedingungen arbeiten und wesentlich schlechter betreut sind. Das ist wohl leider die traurige Realität in diesem Zusammenhang. Aber wir sollten uns an den positiven Beispielen orientieren und nicht über Dinge philosophieren, die wir so schnell nicht werden ändern können.

Was mir noch wichtig erscheint, es wurde hier auch schon mehrfach angesprochen, ist, dass die Akzeptanz der Biomonitoring-Untersuchungen sehr stark von den Konsequenzen abhängt, die in den Betrieben daraus gezogen werden. Und da könnte ich mir durchaus unterschiedliche Modelle vorstellen. Im einfachsten Falle etwa so, wie wir das ursprünglich angefangen haben: Wenn der Grenzwert, z.B. für Blei, überschritten wird, muss der Arbeitnehmer raus aus der Exposition bzw. muss pausieren. Wir haben natürlich auch früher schon immer versucht, die Nachteile möglichst zu minimieren, haben mit den Berufsgenossenschaften quasi Stillhalteabkommen geschlossen, dass dadurch keine Lohneinbußen entstehen, selbst wenn es für den Betroffenen keinen anderen Arbeitsplatz gab, diese unter Umständen sogar arbeitsunfähig waren und aufgrund ihrer Belastung zu Hause bleiben mussten. Das sind teilweise schwierige Dinge und nur Großbetriebe, die Alternativen haben, können das so ohne weiteres neutral regeln. Ansonsten gibt es unter Umständen größere Probleme. Sie, Herr Kollege Sladeczek, haben gesagt, dass Sie auch eine Vereinbarung im Betrieb haben, dass niemand schlechter gestellt sein darf, wenn er durch hohe Belastungen auffällt. Wie können Sie das realisieren und garantieren?

Sladeczek: Zunächst einmal wird das Biomonitoring bei uns auch als Anreiz für den Arbeitgeber verstanden, sich Gedanken um Verbesserungen zu machen. Das heißt, es geht gar nicht primär darum, ihm zu beweisen, dass seine Anlagen nicht in Ordnung sind, sondern ihm einen Startpunkt zu geben und zu sagen, hier müssen wir gemeinsam etwas tun. Wenn man diesen Hintergrund hat, dann sieht auch der Arbeitgeber das zunächst positiv, dass Biomonitoring gemacht wird. Und wir können ihm dann neben dem Ambientmonitoring nachweisen, dass seine Bemühungen Erfolge zeigen. Er wird auch geneigt sein vor diesem Hintergrund, wenn man ihm das als Philosophie übermittelt, bei vorübergehenden Konsequenzen aus Biomonitoring, nämlich der Expositionsfreiheit, diese mitzutragen. Das hat natürlich je nach Betriebsgröße, das brauche ich jetzt nicht noch einmal zu wiederholen, bestimmte Toleranzgrenzen. Wenn es gelingt, sehr frühzeitig zu reagieren, bei diesem 50%-Modell

gleich den Betroffenen zu informieren und auch den Betriebsrat und den Unternehmer mit ins Boot zu kriegen, dann vermeiden wir auch in einer Vielzahl dieser Fälle, dass direkt restriktiv vorgegangen werden muss. Damit kriegen wir eine große Akzeptanz auch bei Klein- und Mittelbetrieben.

Eine weitere Sache ist, dass man sich eben dann gemeinsam hinsetzt und versucht zu retten, was zu retten ist. In dem Fall, wenn die tatsächlichen Grenzwerte überschritten wurden, kann man nur empfehlen, und es gibt erste Ansatzpunkte wohl auch im Entwurf der neuen Gefahrstoffverordnung, dass eine sogenannte arbeitsmedizinische Beratung erfolgt, in der die Ergebnisse der arbeitsmedizinischen Untersuchung diskutiert werden sollen und zwar mit denen, die die Verantwortung im Betrieb tragen. Wir machen das seit mehr als 12 Jahren in unserem Unternehmen: Im Falle gesundheitlicher Bedenken, und das ist es ja eigentlich, setzen sich der Versicherte, der Vorgesetzte, der Betriebsarzt und der Betriebsrat zusammen und beschließen nun gewissermaßen als Ad-hoc-Gruppe, was zu tun ist; einerseits zum Schutz des Versicherten und andererseits zum Schutz seiner Beschäftigung, und welche Dinge sind technisch, z.B. bezogen auf die persönliche Schutzausrüstung, sofort zu realisieren. Ich überblicke über diese Zeit mehr als 150 solcher Verhandlungen und es ist in keinem Fall zu irgendwelchen Arbeitsplatzverlusten gekommen, und das zeigt wiederum auch, dass man mit entsprechendem verantwortungsbewusstem Handling hier doch Kompromisse für alle Seiten herstellen kann und das hat zur Folge, dass das Biomonitoring weiterhin akzeptiert wird. Ich kann es nur als Idee übergeben.

Ein solches Modell lässt sich auch in Klein- und Mittelbetrieben realisieren, dass man versucht, nicht unmittelbar und ganz konsequent auf gesetzlichen Vorschriften dem Buchstaben nach zu beharren, sondern Spielräume ausnutzt, auch noch einmal Zeit zu geben, z.B. den Laborwert zu validieren, da vergehen dann auch noch mal 14 Tage, und vor diesem Hintergrund gewinnt man doch eine Reihe von Partnern, die primär vielleicht etwas ablehnend oder skeptisch waren.

Schiele: Vielen Dank Herr Sladeczek für diese klare Stellungnahme. Herr Schaller möchte sich auch noch äußern.

Schaller: An und für sich haben wir im Moment eine sehr interessante Diskussion und da möchte ich noch einen Punkt ansprechen, mit dem ich sehr häufig konfrontiert werde, meist am Telefon: Der Betriebsarzt erhält den Biomonitoringwert, es gibt eine Überschreitung des BAT-Wertes und dann ist natürlich logischerweise die nächste Frage, wie lange muss ich den jetzt vom Arbeitsplatz wegnehmen? Und dann steh ich da und denke mir, was mach ich denn jetzt, was sag ich dem Anrufer. Denn es geht natürlich fast nach Gefühl, dass man sagt, das ist ein Stoff der akkumuliert, da würde ich sagen, das dauert länger und bei einem anderen Stoff ist es wieder anders. Man orientiert sich an den biologischen Halbwertszeiten. Aber das erscheint mir ein ganz entscheidender Punkt zu sein, den wir alleine vom Institut oder von der Forschung her nicht lösen können, sondern wir brauchen dazu natürlich schon die Information aus der Praxis, welche Empfehlungen und welche Erfahrungen dort gemacht werden, damit man den Arbeitsmedizinern draußen im Felde konkretere Hinweise geben könnte.

Schiele: Dies ist in der Tat sowohl für die Praxis als auch für die Wissenschaft eine nicht einfach zu lösende Frage. Das kann man letztlich wirklich nur auf der Basis der Toxikologie, der klinischen Toxikologie, entscheiden, und da wissen wir ja, dass es beim Blei und beim Quecksilber mit einigen Wochen relativ lange dauert, beim Blei sogar noch wesentlich länger als beim Quecksilber beispielsweise. Bei den Lösemitteln vermindert sich die Belastung hingegen relativ schnell.

Aber ich habe jetzt noch die Mitarbeiter vor Augen, die beim Biomonitoring immer wieder auffällig werden, wo man an Schutzmaßnahmen letztlich schon alles ausgeschöpft hat. Die Fälle werden Sie, Herr Kollege Sladeczek, wahrscheinlich auch so haben. Da kann man eigentlich gar nicht anders entscheiden, als dass man sagt, der muss aus diesem Gefährdungsbereich ganz raus, weil er nicht in der Lage ist, mental – oder wie auch immer man das erklären mag – die Hygienebedingungen so einzuhalten, wie es die Arbeit erfordert. Kann man es wirklich garantieren, dass es im Einzelfall keine Nachteile für den Betroffenen geben wird?

Sladeczek: Ich würde das schon so sagen. Ja, wir haben natürlich solche Fälle, wo Mitarbeiter immer wieder „eintappen“ und doch über unserer internen 50%-Grenze liegen, und dann läuft immer wieder das gleiche Procedere ab, das heißt, es wird der Betriebsleiter und die Sicherheitsfachkraft gefragt: Ist bei euch wirklich alles sicher? In einem Drittel der Fälle gab es dann schon Unzulänglichkeiten, das muss man wirklich so sagen. Es ist ganz leicht, jemanden als schwarzes Schaf irgendwo abzustempeln und zu sagen, na bei dem ist das so, der geht nachlässig mit den Substanzen um, der trägt nachlässig seinen Körperschutz. Und für die anderen Fälle haben wir es dann doch so gemacht, dass der Mitarbeiter mal einen Mentor mitbekommt, der ganz einfach mit ihm geht und ein bisschen guckt. Das kann ein Vorarbeiter sein, das kann ein Meister sein, das kann jemand mit langer Erfahrung sein, der ihm dann ganz einfach sagt: So, jetzt habe ich was gesehen, das ist nicht in Ordnung! Das ganze läuft bei uns unter dem Programm „*gekonnt intervenieren*“, d.h. bei uns ist jeder Mitarbeiter geschult, dass er sicherheitswidrige, gefährliche und riskante Dinge erkennt. Das ist auch Bestandteil der periodischen Trainings- und Sicherheitsunterweisungen in den Schichtteams und damit ist das recht effizient, dass über Mentoring – das sind zwar alles Amerikanismen, aber es bewährt sich offenbar – hier die Mitarbeiter, die sich eigentlich selbst gefährden, geschützt werden. Das ist immer der Ansatzpunkt. Es geht nicht darum, dass wir ihn auf normale Werte bringen wollen, damit die Statistik stimmt, sondern dass für die, die sich selbst gefährden, die persönlichen gesundheitlichen Risiken minimiert werden. Ich denke mir, das ist ein Schlüsselpunkt.

Schiele: Es ist in der Praxis offenbar machbar, wenn auch mit einigem Aufwand, den man betreiben muss.

Ich würde hier gerne noch das Thema Latenzschäden aufgreifen. Sie, Herr Kollege Will, haben letztlich Einwirkungen beschrieben, die sich auf potenzielle Latenzschäden der aromatischen Amine beziehen. Wie können wir die doch mehr punktuellen Werte des Biomonitorings zum Schutz vor Spätfolgen wirksam einsetzen, und wie können wir sicher sein, dass solche Grenzen, die Sie als Aktionswerte oder Spitzen-

werte bezeichnet haben, tatsächlich dem Ziel, Tumorerkrankungen zu verhindern, entgegen kommen?

Will: Bei den aromatischen Aminen ist es sehr schwer möglich. Unsere Aktionswerte sind nicht arbeitsmedizinisch toxikologisch begründet und auch die in der Literatur angegebenen nicht, auch die 100 Mikrogramm, die Herr Schaller erwähnt hat, sind nicht toxikologisch begründet: Es sind einfach nur technisch begründete Grenzwerte. Letztendliche Sicherheit, ob das vor Erkrankungen schützt, kann niemand geben. Wenn sie jemand geben könnte, dann wäre das ein BAT-Wert. Es wird aber keiner mehr sagen können, als dass wir ein gutes Gefühl bei den Werten haben, so unbefriedigend es auch sein mag.

Schiele: Die gesamte Expositionsdauer des Betreffenden wird als Summe hier sicher eine große Rolle spielen. Es wird einen entscheidenden Unterschied machen, ob jemand nur für einige Monate beschäftigt ist oder sein ganzes Arbeitsleben hindurch.

Will: Im Wesentlichen sind es wirklich Dauerarbeitsplätze.

Matrisch: Das Gleiche wird auch der Grund dafür gewesen sein, warum das bei der Fa. Dow mit 50 % festgesetzt wurde. Man muss irgend etwas haben, was feststehend ist, um mit den Mitarbeitern darüber sprechen zu können und etwas zu haben, auf dem man aufbauen und eine Auswertung für das Biomonitoring vornehmen kann. Ein Biomonitoring zu machen, ohne irgendwelche gültigen Zahlen stehen zu haben, ob es 50 % sind oder ein Aktionswert, das ist egal, wie man es nennt. Jedenfalls wird es schwierig, ohne diese eine Auswertung zu machen und mit den Mitarbeitern darüber zu sprechen, Maßnahmen festzulegen und auch jemandem zu erklären, dass die Werte durchgesetzt werden müssen. Dann sollte man sich überlegen, ob man es überhaupt macht, weil die Konsequenzen dann schwerer erklärbar und schwerer durchzusetzen sind. Es ist egal, wie man das nennt, ob man das jetzt mit 50 % ansetzt oder einen Aktionswert daraus macht. Wichtig ist, dass irgendwo etwas Absolutes dasteht und man damit auch erklärt, was es bedeutet. Dann gibt es eine Grundlage, mit den Mitarbeitern oder auch mit dem Management darüber zu sprechen. Es sollte auf jeden Fall aber vorher geklärt sein, dass diese Sachen anerkannt sind und dass man damit auch arbeiten kann.

Sladeczek: Ich wollte zu den Latenzschäden noch etwas sagen. Viele von uns kennen das berufsgenossenschaftliche Nachsorgesystem, ODIN. Dieses Nachsorgesystem basiert auf der Arbeitsplatz einschätzung, auf den gemessenen Risiken im Rahmen der Arbeitsplatzevaluierung. Das, was aber in keiner Weise berücksichtigt wird, und wir haben es heute im Rahmen des Workshops hier und dort ansprechen können, ist, dass die gemessene Arbeitsplatzsituation sehr oft differiert von der tatsächlichen Belastung, der gesundheitlichen Gefährdung oder internen Belastung, wie man das auch immer definieren will. Deshalb wäre es eigentlich ein probates Mittel, um Latenzschäden besser zu erfassen, dass man die Auswahlkriterien für diese

Nachsorgesysteme nicht allein an den Arbeitsplatzverhältnissen festmacht, sondern durchaus auch an den Ergebnissen des Biomonitorings. Das wäre ein Appell an die Berufsgenossenschaften.

Will: Die meisten dieser Fälle sind wirklich im wahrsten Sinne des Wortes "Altlasten" und die Leute, die sie da drin haben, waren in einer Zeit belastet, als es einfach noch keine entsprechenden Werte gegeben hat. Wie man damit in der Zukunft weiter verfährt, ist sicher was anderes.

Sladeczek: Das Problem ist, dass wir zukünftig kaum noch Zugänge zu ODIN haben werden, oder zumindest gehen diese Zugänge bei dieser Auswahlkriteriendefinition ständig zurück.

Schneider: Darf ich das vielleicht einmal aufgreifen? Wir hatten letzte Woche eine Sitzung des Unterausschusses Arbeitsmedizin des AGS und genau das Thema ist dort auch besprochen worden im Rahmen der Novellierung der Vorsorgevorschriften in der neuen Gefahrstoffverordnung. Wenn es zukünftig mehr Angebots- und weniger Pflichtuntersuchungen gibt, dann wird der Zugang zu ODIN noch schlechter, als er ohnehin schon ist, wie man hört und gesagt bekommt. Wir waren uns eigentlich einig, die Vertreter des Hauptverbandes und des Unterausschusses III, dass das irgendwie geregelt werden muss, dass man neue Zugangsvorschriften finden muss. Das ist natürlich im Moment BG-liches Recht, aber in Form von Kooperationsmodellen usw. soll das besprochen werden. Das Problem liegt auf dem Tisch, es ist eigentlich so dringend, wenn wir soundso viel kanzerogene Stoffe im Verkehr haben, und wir haben heute wiederholt gehört, selbst für alte bekannte Stoffe kennen wir die echten Risiken, die mit diesen TRK-Werten oder mit Biomonitoring-Aktionswerten verknüpft sind, nicht. Also muss das System ODIN auf ein Niveau gebracht werden, dass die Erfassung besser wird, idealerweise komplett wird, und dass es auch wissenschaftlich ausgewertet wird. Bislang ist ja die Zielstellung von ODIN nur eine administrative gewesen, wenn man offiziell angefragt hat. Das ist wirklich nicht mehr hinnehmbar, dass in einem so entwickelten Land, wie wir es doch sein wollen, eine solche breite Anwendung von kanzerogenen Stoffen ohne ein Survey auf Latenzschäden passiert. Wir können eben nicht sicher sein, dass wir mit den TRK-Werten auf der sicheren Seite liegen. Aber das Thema ist wirklich im Gespräch, es ist im UA III angesprochen worden und dort ist auch – zumindest mündlich – eine gemeinsame Aktion abgesprochen worden.

Sladeczek: Ich möchte noch eine Bemerkung machen unter dem Aspekt Berufskrankheiten. Das, was uns als worst case passieren kann, ist jetzt, dass wir als sicher eingestufte Arbeitsplätze haben, wie wir immer mal wieder punktuell feststellen, Mitarbeiter aber doch gesundheitlich gefährdet sind. Dann steht irgendwann die Frage nach Ablauf der Latenzzeit bezüglich der Entwicklung einer Berufskrankheit. Dann besteht zum einen das Problem der Beweislast. Gesetzt den Fall, diese könnte geklärt werden, würde im Umkehrschluss daraus erfolgen, dass die derzeit festgelegten Grenzwerte für die Arbeitsplätze offenbar nicht dazu angetan sind, Berufskrankheiten zu verhindern. Das ist aber nur scheinbar so, weil wir eben die Grenzwerte nicht aus-

reichend validiert haben. Hier könnten wir uns in einem Teufelskreis bewegen und uns selbst eine Fußschlinge legen, dass wir selber Grenzwerte, die eigentlich ausreichend sind, runter regulieren müssen, weil eben scheinbar immer noch Berufskrankheiten bei diesen Grenzwerten auftreten. Fakt ist aber, dass nur einzelne Mitarbeiter aufgrund unsicheren Handlings und unsicherer persönlicher Arbeitsplatzsituation Berufskrankheiten entwickelt haben. Ich weiß nicht, ob ich mich da jetzt so verständlich ausgedrückt habe, wie ich das eigentlich meine.

Schiele: Ja, es sind zwei Dinge die beim Berufskrankheitengeschehen zusammenspielen, gerade wenn es um kanzerogene Latenzschäden geht. Bei diesen handelt es sich um stochastische Schädigungen, und deswegen ist es natürlich auch ohne weiteres plausibel, dass selbst bei Einhaltung der üblichen technisch akzeptierten Bedingungen trotzdem noch entsprechende Erkrankungen auftreten. Es gibt außerdem häufig auch zusätzliche Expositionen, speziell aus früherer Zeit, die dann auch nicht hinreichend dokumentiert sind, die aber zur Entstehung derartiger Erkrankungen beitragen, selbst wenn im Rahmen der offiziellen Ermittlungen erst einmal alles sehr gut und sehr ordentlich ausgesehen hat. Das werden wir nie völlig ausschließen können.

Was ich in der Praxis aber auch zunehmend beobachte, und was mir bezüglich der Zukunft des Biomonitorings auch Sorge macht, ist, dass es speziell bei jungen Leuten, die zu uns zur Vorsorge kommen, eine generelle unterschwellige Angst gegen die Abgabe von biologischem Material gibt. Die fragen uns häufig ganz konkret: "Was macht ihr mit unserem Blut oder Urin? Was wird eigentlich untersucht? Gibt es ein Drogenscreening? Gibt es ein genetisches Screening?" Selbst wenn man das alles guten Gewissens verneint, bleibt doch ein gewisses Misstrauen. Da hat es mich gefreut, Herr Will, als sie sagten, dass Sie Belastungen aus dem außerberuflichen Bereich eigentlich gar nicht interessieren, und Sie die Bedingungen so gestalten wollen, dass sie für jedermann gut verträglich sind. Wird das ganz allgemein so gesehen, bei Ihnen auch Herr Kollege Sladeczek, oder gibt es evtl. doch Überlegungen, das man vielleicht resistenter Leute beschäftigt, um das Risiko von Berufskrankheiten weiter zu reduzieren? Das könnte ja durchaus ein Ziel sein, und es wurde ja früher auch schon in einigen Industrien angedacht, dass man z.B. die schnellen Acetylierer für die aromatischen Amine bevorzugen könnte.

Sladeczek: Das wird nun doch ein recht heißes Thema. Grundsätzlich lehnen wir, und das ist auch Philosophie des Unternehmens, irgendwelche Selektionsmechanismen ab, die sich vor allen Dingen ins Genetische bewegen und auch ethisch fragwürdig sind. Teilweise sind diese Dinge, die da hinein spielen, auch rassistisch bedingt. Was wir aber bei jungen Leuten durchaus machen, ist eine Auszubildenden-Bewerber-Untersuchung. Wenn sich jemand um einen Ausbildungsplatz bewirbt, dann bekommt er eine Eingangsuntersuchung und wird bezogen auf die Anforderungsprofile des zukünftigen Berufes, meistens Chemikant, ganz allgemein untersucht und beraten. Da geht es nicht um spezifische Laboruntersuchungen, sondern um eine Berufseignungsuntersuchung. Wer zu DDR-Recht noch untersucht hat, der wird das auch kennen, dass es in größeren Betrieben solche Untersuchungen durchaus gab. Dann ist es bei uns Voraussetzung, dass zuerst der Arztkontakt stattfindet und dann die Blutentnahme. Das ist gerade bei solchen Mitarbeitern, die Vor-

behalte haben, ganz wichtig, dass man ihnen aufgrund der vorliegenden Arbeitsplatzdaten oder Berufsbildanforderungen erklärt, was gemacht wird und ihm das dann übergibt. Damit ist auch gleich die Möglichkeit gegeben, auf solche Fragen zu antworten. Was machen wir und was machen wir nicht? Und nach diesem Gespräch erübrigt sich dann fast die schriftliche Einwilligung zur Blutentnahme, wie das manche Kollegen noch praktizieren. Die erübrigt sich, weil, wenn der Untersuchte mit dem Blutschein zur Blutentnahme geht, er konkludent sein Einverständnis demonstriert, und damit kann man sich das sparen. Um es noch einmal auf den Punkt zu bringen, es bekommt jeder gesagt, was bei ihm analysiert wird. Es gibt durchaus einige Parameter, die wir zur Abrundung von Risikoprofilen machen, solche Sachen wie Blutfette oder Leberwerte. Für diese wird aber ausdrücklich betont, dass sie nicht in die Urteilsfindung einbezogen werden, sondern lediglich der Beratung des Arbeitnehmers dienen. Das ist auch ganz wichtig, dass man klarstellt, was ist zur Beurteilung erforderlich und was ist zur Beratung sinnvoll.

Schiele: Ist das bei Ihnen in gleicher Weise Standard Herr Gromadies?

Gromadies: Unter uns wird generell nichts geheim gehalten. Wir nehmen im Ausnahmefall auch ein Drogenscreening ab, aber nur wenn die Versicherten damit einverstanden sind. Es gibt manchmal Situationen, dass Arbeitgeber uns Versicherte schicken mit der Frage: „Der soll auf das Dach oder soll diese oder jene Tätigkeit machen, und wir haben den Eindruck, der nimmt was“. Dann stehen wir natürlich immer vor der Frage, wie verhalten wir uns. Im günstigsten Fall ist es so, dass wir mit dem Probanden natürlich erst einmal sprechen, und wenn der uns dann schon sagt, er nimmt was, dann sparen wir uns eigentlich die Untersuchung. Wir machen das aktenkundig und sagen, der Arbeitgeber hat die und die Frage gestellt, und der Arbeitgeber kriegt von uns in der ersten Variante eine ausweichende Information. Denn wenn wir dem Arbeitgeber mitteilen würden, gelegentlich nimmt der Haschisch, dann bedeutet das für den Untersuchten, dass er „weg vom Fenster“ ist. Für uns ist das Hauptziel einfach die Schweigepflicht, das ist das oberste Gebot. Und das ist auch das erste, was ein Arbeitnehmer von uns zu hören bekommt, wenn er zur Beratung zu uns kommt. Wir besprechen vorher mit ihm, was der Arbeitgeber bekommt und nur, wenn er zustimmt, bekommt der das auch. Wir haben geschickte Formulierungen, wo wir den Arbeitgeber, ich will nicht sagen hinhalten, denn wir müssen auch im Interesse der Arbeitnehmer aufpassen, dass nicht irgendwelche Unfälle passieren. Wir erteilen aber auch dem Arbeitnehmer bestimmte Auflagen und sagen etwa: „Passen Sie mal auf, wir sehen uns in vier Wochen wieder und kontrollieren das dann noch mal; wir wollen hoffen bzw. davon ausgehen, dass sich dann die Werte deutlich gebessert haben, oder dass wir dann im negativen Bereich sind“. So setzen wir auch die Probanden ein bisschen unter moralischen Druck. Aber bei uns gilt auch als oberstes Gebot die Schweigepflicht.

Schiele: Von der wissenschaftlichen Seite spielt z.Z. gerade die Feststellung genetischer Suszeptibilitäten – der Empfindlichkeit für bestimmte Schädigungen – eine sehr große Rolle. Aber Sie würden von der betriebsärztlichen Praxis wohl eher sagen, dass wir zur Zeit keine Anwendung dafür haben, vielleicht abgesehen von einigen speziellen Ausnahmen. Bei einigen Berufskrankheitenfällen könnte man z.B. im

Nachhinein feststellen, dass für den Betroffenen eine besondere individuelle Risikokonstellation vorlag. Aber in die Vorsorge sehen Sie im Augenblick wohl keine Möglichkeit der direkten Einbeziehung und die wäre sicher auch arbeitsrechtlich sehr schwierig. Man müsste sich da schon eine ganz besondere Prozedur überlegen, um nach besonderer Aufklärung mit Einverständnis und auf ausdrücklichen Wunsch des Betroffenen entsprechende Untersuchungen zu machen. Das ist ein schwieriges Thema.

Sladeczek: Das halte ich für sehr bedenklich. Ich bevorzuge dann, dass wir die Arbeitsplätze sicherer machen und nicht die Mitarbeiter selektieren.

Schiele: Sie wissen aber auch, dass das in der Realität technische Grenzen hat.

Will: Wir können uns natürlich rein theoretisch überlegen, wenn es wirklich ganz kleine betroffene Personenzahlen gibt, irgendwelche Gedanken anzuknüpfen. Es ist bei uns aber absolut nichts konkret, muss ich sagen. Aber wenn es natürlich so ist wie bei den Acetylierern, dass man sagt, etwa $\frac{2}{3}$ sind so und $\frac{1}{3}$ sind so, ist es völlig indiskutabel, da irgend eine Auswahl zu treffen. Ich kann nicht $\frac{2}{3}$ der Bevölkerung von irgend etwas ausschließen. Man könnte evtl. darüber nachdenken, wenn man mal irgendwann in einen Bereich käme, dass vielleicht nur ein Prozent oder ein Promille der Bevölkerung betroffen wären.

Schiele: Noch ein Thema, das mir für die Diskussion interessant erscheint, wurde angesprochen. Wir haben das früher immer als einen großen Vorteil angesehen, dass wir mit dem Biomonitoring nicht nur Belastungen objektivieren können, sondern gelegentlich auch schon frühe Wirkungen. Ein typisches Beispiel dafür war die Delta-Aminolävulinsäure im Urin bei erhöhter Bleibelastung. Diese wurde auch hier heute noch einmal erwähnt, spielt aber eigentlich keine Rolle mehr, weil die Bleibelastungen nach den aktuellen BAT-Werten jetzt so niedrig sein sollen, dass man eigentlich nichts mehr erwarten kann, überhaupt keine Erhöhungen der Aminolävulinsäure mehr eintreten dürften. Mit der allgemeinen Abnahme der Grenzwerte und Belastungen werden wir uns zunehmend auf das Belastungsmonitoring konzentrieren müssen. Als Effektmonitoring wird heute aber gerne auch die DNA-Addukt-Bildung bezeichnet, die aktuell in vielen wissenschaftlichen Studien untersucht wird. Ich habe Schwierigkeiten, diese Werte für die Praxis sinnvoll zu interpretieren. Mich würde interessieren, in welchem Umfang Sie derartige Parameter im Moment bereits in der Praxis nutzen.

Will: Wir machen kein DNA-Addukt-Monitoring. DNA-Addukt-Monitoring ist eine äußerst schwierig interpretierbare Geschichte. Vielleicht gehe ich noch einmal einen Schritt zurück. Auch Protein-Addukte sind angesprochen worden. Ich glaube, dass in das Protein-Addukt-Monitoring zu hohe Erwartungen gestellt werden. Meiner ganz persönlichen Meinung nach ist ein Protein-Addukt nichts anderes als ein Metabolit.

Schiele: Das ist dann eigentlich kein Effekt.

Will: Ich erinnere mich an ein ähnliches Round-table-Gespräch, an dem Prof. Lutz, jetzt Würzburg, teilgenommen hat. Der hat sogar gesagt „DNA-Addukt-Monitoring ist Dosismonitoring, kein Effektmonitoring“. Die Korrelation, die immer im Hintergrund angestellt wird, dass das Hämoglobinaddukt ein Surrogat für das DNA-Addukt wäre, möchte ich mit mehr als einem Fragezeichen dahinter versehen und zwar schon aus rein statistischen oder kinetischen Überlegungen heraus: Ein Protein-Addukt oder ein Hämoglobinaddukt hat eine Lebensdauer wie der Erythrozyt, 120 Tage, natürlich unter der Voraussetzung, dass der Erythrozyt noch ganz jung war, wenn der Erythrozyt schon alt war, dann weniger lang, aber maximal 120 Tage. Ein DNA-Addukt an irgendwelchen weißen Blutkörperchen hat eine Lebensdauer von, die Experten streiten sich noch, Stunden bis maximal Tagen. Eine Korrelation kann dann eigentlich entweder nur stattfinden, wenn ich eine einmalige Exposition habe oder wenn ich eine chronische Exposition habe. In den beiden Fällen muss es aber schon sehr unterschiedlich sein. Ich glaube, da werden einfach zu hohe Anforderungen gestellt. Beim Ethylenoxid, was sehr oft berechnet worden ist, da ist das Adduktmonitoring eigentlich die einzige Möglichkeit der Expositionserfassung. Was man berücksichtigen muss ist, dass es einen langen Zeitraum beschreibt. Das kann von Vorteil sein, das kann aber auch von Nachteil sein. Für die Gesamtbelastung ist es sicher von Vorteil, weil man sagt, die akkumulierte Dosis ist akzeptabel oder nicht. Für die Beurteilung irgendwelcher Betriebssituationen ist es aber von Nachteil, weil sie mit Adduktmonitoring einzelne Betriebssituationen überhaupt nicht einschätzen können, weil es so eine lange Halbwertszeit hat.

Schiele: Das Adduktmonitoring kann etwas aussagen über die kumulative Gesamtbelastung des Betreffenden über einen längeren Zeitraum, so gesehen kann es schon sinnvoll sein, aber die Erwartungen, dass man jetzt indirekte Aussagen über Tumorrisiken machen kann, erfüllen sich wohl eher nicht.

Will: Selbst bei den DNA-Addukten gibt es viele Schritte zwischen DNA-Addukt und Krebsgeschehen. Nach dem heutigen Stand wäre es vermessen, da irgendwie ein Risiko ableiten zu wollen. Und dann besteht da noch die Schwierigkeit, was sage ich einem Mann, bei dem ich ein DNA-Addukt gefunden habe. Einfach zu sagen, das ist nichts anderes als ein Metabolit, so leicht kann man sich das nicht machen. Es ist unheimlich schwierig kommunizierbar. Wir lassen derzeit noch die Finger davon. Dann besteht auch noch die Frage nach dem Probematerial, für das uns eigentlich nur Blutzellen zur Verfügung stehen. Alles andere ist rein theoretisch möglich, aber praktisch nicht, und da muss ich natürlich die ernsthafte Frage stellen, sind weiße Blutzellen überhaupt ein geeignetes Probematerial, weil sie mit Sicherheit nicht das Target-Organ sind.

Schiele: Ich glaube das war ein sehr wichtiges Statement zu dieser aktuellen Thematik. Gibt es aus Ihrem Kreis noch Anfragen an uns?

Anscheinend haben wir dann alles erschöpfend behandelt, und Sie haben das Schlusswort, Herr Kollege Schneider.

Schneider: Mir bleibt nur Dank zu sagen, vor allem den Referenten und den Teilnehmern des Rundtischgesprächs, aber auch allen Teilnehmern des Workshops. Referate wie Diskussion haben uns eine Reihe interessanter Anwendungen des Biomonitorings aufgezeigt, aber auch bislang unbeantwortet gebliebene Fragen deutlich werden lassen.

Die Auswirkungen der TRGS 710 sind offenbar noch eher bescheiden. In Großbetrieben weiß man sich zu helfen. Aber für die kleinen und mittleren Unternehmen müssen mehr Hilfen, als sie die G-Sätze mit ihren Hinweisen zum Biomonitoring bieten, entwickelt werden.

Vor allem wurde auf die Bedeutung der Kontrolle der individuellen Belastung bei Umgang mit kanzerogenen Stoffen hingewiesen und die Einbeziehung solcher Daten in das System ODIN gefordert. Diese Probleme sind auch Gegenstand von Diskussionen im Unterausschuss Arbeitsmedizin des AGS gewesen und es bleibt zu hoffen, dass diese Diskussion nach Neukonstituierung des AGS in konkrete Schritte, wie z.B. zu einer leicht zugänglichen Sammlung anerkannter Verfahren (über die BAT-Werte hinaus) münden.

Auch für den Gefahrstoffbereich der BAuA wird das Thema Biomonitoring ein Schwerpunkt der nächsten Jahre sein. Für heute möchte ich mit einem Dankeschön an die Organisatoren und die technischen Helfer den Workshop schließen und allen eine gute Heimreise wünschen.

Referenten und Autoren

Dr. rer. nat. Joachim Gartzke
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin
Nöldnerstraße 40-42, 10317 Berlin

Annette Geißler
Bau-Berufsgenossenschaft Hannover; Arbeitsmedizinischer Dienst
Pasedagplatz 3-4 Aufgang B, 13088 Berlin

Dr. med. Bernd Gromadies
Bau-Berufsgenossenschaft Hannover; Arbeitsmedizinischer Dienst
Pasedagplatz 3-4 Aufgang B, 13088 Berlin

Dr. med. Werner Matrisch
Amt für Arbeitsschutz und technische Sicherheit, Schwerin
Lankower Straße 11-15, 19057 Schwerin

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, Berlin
Nöldnerstraße 40-42, 10317 Berlin

Dr. med. Frank Sladeczek
Leitender Werksarzt
DOW Olefinverbund GmbH, 06258 Schkopau

Dr. rer. nat. Wolfgang Will
Abteilung Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz
BASF Aktiengesellschaft, 67056 Ludwigshafen

Stoffverzeichnis

Aceton	22
Acetylcholinesterase (Acetyl ChE)	12, 40
Acrylamid	10, 41, 42
Acrylnitril	41, 42
Albuminaddukte	16, 17, 40
Alkohole	21, 22, 74
Alkohol (Ethanol)	13
Alkylierende Substanzen	41
Alkylphosphate	23
Aluminium (Al)	22, 25, 28, 30
4-Aminobiphenyl (-addukte)	41, 42
Aminolävulinsäure (ALA)	22, 25, 40, 88
δ -Aminolävulinsäure (Delta-Aminolävulinsäure)	12, 72, 88
Anilin	74
Antimon (Sb)	22
aromatische Amino-/Nitroverbindungen	32, 41, 72
Arsen (As)	22, 23, 26, 27, 29, 30, 72
Arsenspezies (As ⁺³ , As ⁺⁵ , MMA, DMA)	22
Benzaldehyd	44
Benzidin (-addukte)	41, 42, 57
Benzo-a-pyren	41
Benzoessäure	47
Benzol	22, 26, 29, 71, 72, 74
Benzolhomologe	72
Benzylalkohol	44
Beryllium (Be)	22, 29
Blei (Pb)	2, 16, 22, 23, 25, 26, 27, 29, 30, 33, 34, 37, 64, 66, 72, 78, 81, 83, 88
Bleialkyle	72
Brommethan	42
1,3-Butadien (Epoxybuten)	41, 42
Butoxyessigsäure (BAA)	22
Cadmium (Cd)	16, 22, 23, 25, 29, 30, 72
Calcium (Ca)	48
CC16-Prot.	51, 52
Chrom (Cr)	22, 23, 25, 28-30, 72
Chrom-VI-Verbindungen	72
Cobalt (Co)	22, 25, 28, 29, 30, 72
Coeruloplasmin (Coerulopl.)	51, 52
CO-Hämoglobin (CO-Hb)	36, 40, 72
Cotinin	23, 25, 27, 30
Cyanethylvalin	42
4,4-Diaminodiphenylmethan (-addukte)	42
Dichlordiphenyltrichloräthan (DDT)	22, 29, 64-66
1,2-Dichlorethan (EDC)	73, 74, 75
Dichlormethan (CH ₂ Cl ₂)	16, 22
2,5-Dichlorphenol (2,5-DCP)	23
Diethyldithiophosphat (DEDTP)	23

Diethylphosphat (DEP)	23
Diethylthiophosphat (DETP)	23
Dimethyldithiophosphat (DMDTP)	23
Dimethylformamid (DMF)	74
Dimethylphosphat (DMP)	23
Dimethylsulfat	41, 42
Dimethylthiophosphat (DMTP)	23
Dinitrotoluol (DNT)	57, 61
Dioxin	8, 16, 37
DMPS (Dimaval [®] oder Mercuval [®])	37
Eisenbindungskapazität (EBK)	51, 52
Eisen (Fe)	22, 30, 48, 51, 52
Ethoxyessigsäure (EAA)	22
Ethylbenzol	22, 29
Ethylen	41, 42
Ethylenoxid	42, 74, 89
Ferritin	51, 52
Fluor (F)	22, 72
Fluorid	72
Glucuronide	47
Gluthation-S-Transferasen (GST)	40
Hämoglobin (-Addukte)	17, 36, 39, 40, 41, 42, 72, 89
Hexachlorbenzol (HCB)	22, 23, 25, 30, 31
Hexachlorcyclohexan (HCH)	26
α -Hexachlorcyclohexan (α -HCH)	22, 23, 29, 31
β -Hexachlorcyclohexan (β -HCH)	22, 23, 29, 30, 31
γ -Hexachlorcyclohexan	22, 23, 25-27, 29, 30, 31, 64, 65, 66
(γ -HCH, Gamma-Hexachlorcyclohexan, g-HCH, Lindan)	
2,5-Hexandion (2,5-HD)	22
Hippursäure (HA)	22, 29, 44, 45, 46, 47, 50
8-Hydroxy-2-Deoxyguanosin	41
Hydroxyethylvalin	42
1-Hydroxypyren (1-HP)	22, 23, 26, 27, 29, 30, 31
Kalium (K)	48
Kohlendisulfid (Schwefelkohlenstoff)	72
Kohlenmonoxid	36, 72
Kohlenwasserstoffe	21, 34
Kohlenwasserstoffe, aromatische	22
Kohlenwasserstoffe, chlorierte	22
Kreatinin (Krea)	36, 58-63, 65, 71
Kupfer (Cu)	22, 25, 28-30, 37, 48, 51, 52
Lösemittel	22, 34, 35, 36, 74, 83
Mandelsäure (MA)	17, 22, 47, 72
Mangan (Mn)	16, 22, 25, 29, 30, 44, 47-54, 56
Metalle	20-23, 25, 28-30, 37, 47, 48, 52, 56
Methämoglobin	72
Methanol	22, 26, 29
Methylendianilin (MDA)	41, 57, 58
Methylethylketon	22
Methylhippursäure (MHA)	22, 25, 29, 72

N-Acetyltransferase.....	40
2-Naphthylamin (β -Naphthylamin) (-addukte).....	41, 42
N-(2-Carbonamidethyl)-valin.....	42
Nickel (Ni)	22, 23, 25, 29, 30, 48, 72
Nicotin	23, 30
Nitrobenzol	74
N-Methylformamid (NMF)	22
N-Methylvalin	42
o-Kresol	22, 29, 44
Organochlorverbindungen.....	21-23, 29-31
PAH	41
p-Cresol	44
Pentachlorphenol (PCP)	22, 23, 25, 30, 31, 64-66
Phenol	22
Phenyglyoxylsäure (PGA).....	12, 47
Phenylethandiol	47
Platin (Pt)	22, 23, 30
Polychlorierte Biphenyle (PCB)	22, 23, 25, 29-31, 34
p,p'-Dichlordiphenyl-dichlorethen (DDE)	22, 23, 25-27, 29-31
Propylenoxid	41
Pyrethroidmetabolite (Br ₂ -CA, Cis-Cl ₂ -CA, trans-Cl ₂ -CA, 3-PBA)	23
Quecksilber (Hg).....	22, 23, 25-27, 29, 30, 33, 37, 64-69, 72, 83
Schweißrauche (SWR)	44, 47-49, 51-56
Selen (Se)	22, 25, 28
Silizium (Si)	48
S-Methylcystein-Albumin	42
S-Phenylmercaptursäure (S-PMA)	22, 71, 72
Styrol (Styren)	16-17, 41, 42, 47, 72
Styrol-7,8-oxid (Styren-7,8-oxid).....	42, 47
t-Cl ₂ CA (trans-Cl ₂ CA, t-Permethrin-Metabolit)	23
Thallium (Tl)	22, 48, 56
Thioether	40, 47
t,t-Muconsäure (t,t-MCA)	22, 26, 29, 72
Totale Eisenbindungskapazität (TEBK).....	51
Tetrachlorethen (Per, Perchlorethylen)	16, 22, 26, 29, 36, 72
Tetrachlormethan.....	72
Thiodiglykolsäure	72
2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure (TTCA)	22, 29, 72
Titan (Ti)	48
Toluolepoxide (Toluenepoxide)	44
Toluol (Toluen)	16, 22, 29, 44-47, 57, 61, 72, 79
Toluyldiamin (TDA).....	57-60, 61-63
Toluyldiisocyanat (TDI).....	57, 61
Transferrinsättigung (Transf.-Sätt.).....	51
Transferrin	51, 52
Trichloressigsäure (TCA).....	22
Trichlorethen	22, 72
2,4,6-Trichlorphenol (2,4,6-TCP).....	23
Vanadium (V)	22
Vinylchlorid (VC)	72-74

2-Vinylphenol	47
4-Vinylphenol	47
Xylol	22, 29, 47, 72
Zink (Zn)	22, 25, 30, 48, 51, 52
Zink-Protoporphyrin (ZnPP)	51