

Biomonitoring von polycyclischen aromatische Kohlenwasserstoffen (PAH)

Scherenberg, M.; Seidel, A.

Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) entstehen bei unvollständigen Verbrennungsprozessen von organischem Material.

Entsprechend ihrer Häufigkeit und ihrer kanzerogenen Potenz hat die US-Umweltbehörde EPA 16 PAHs ausgewählt, die in dieser Zusammenstellung häufig bei Umgebungsuntersuchungen in der Arbeits- und Umweltmedizin bestimmt werden.

Die umweltmedizinische Belastung erfolgt vornehmlich über das Rauchen. Nahrung (z.B. Pflanzenfette und -öle, gegrilltes Fleisch, geräucherter Fisch), Passivrauchen, und Hausstaub bei Kindern stellen ebenfalls relevante Aufnahmewege dar. Teerhaltige Parkettkleber und Behandlung mit Teersalben stellen eine erhebliche Belastung dar, sind jedoch nur noch von historischem Interesse.

An bestimmten Arbeitsplätzen ist eine teils erhebliche Aufnahme möglich. Folgende Arbeitsplätze bzw. Tätigkeiten werden in der Literatur genannt: Kokerei, Aluminiumherstellung, Kohleelektrodenherstellung, Teertränkanlagen, Gießereien, Eisen- und Stahlerzeugung, Feuerfestbau, Gussasphaltverarbeitung, Motoremissionen – insbesondere von Dieselmotoren – und Arbeiten mit gebrauchten Motorschmierölen sowie Sanierung von PAH in Innenräumen.

Die akute Toxizität von PAH ist in arbeits- und umweltmedizinisch relevanten Konzentrationen gering. Die chronische Toxizität liegt in der Verursachung an der Bildung von bösartigen Tumoren, insbesondere der Lunge und der Haut. Voraussetzung für die Entstehung eines Malignoms ist die Wechselwirkung mit der Erbsubstanz DNA. Maßgröße für das Risiko der Krebsentstehung ist das unit risk. Gemeint ist das geschätzte zusätzliche lebenslange Krebsrisiko für eine Person, die

- lebenslang (70 Jahre)
- einer Einheitskonzentration

ausgesetzt ist. Als akzeptabel bei der Risikoabschätzung gilt ein zusätzliches Krebsrisiko von 1 : 10 000 bis 1 : 1 000 000.

Unterschiedliche PAHs besitzen unterschiedliche karzinogene Potenz. Zur Vergleichbarkeit und Bewertung von PAH-Gemischen wird der *Toxic Equivalence Factor* (TEF) eingeführt, der die krebserzeugende Wirkung auf Benzo[a]pyren bezieht, welches auf 1 normiert wird.

An unterschiedlichen Arbeitsplätzen ist das Spektrum der verschiedenen PAHs verschieden, jedoch können auch am gleichen Arbeitsplatz abhängig von den augenblicklichen Arbeitsbedingungen und den verwendeten Stoffgemischen unterschiedliche Profile von PAH auftreten. Dies ist beim Biomonitoring zu berücksichtigen.

Aufnahmepfade für PAH am Arbeitsplatz sind die Inhalation und die dermale Resorption. Im Intermediärstoffwechsel werden zur Entgiftung von PAH Phenole gebildet, die insbesondere nur von niedermolekularen überwiegend nichtkarzinogenen PAH gut im Urin ausgeschieden und daher zum Biomonitoring herangezogen werden. Zurzeit stehen zur Routinebestimmung 1-OH- und 2-OH-Naphthalin, 1-OH-Pyren sowie verschiedene isomere OH-Phenanthrene als Biomarker einer PAH Belastung zur Verfügung. Auch das 3-OH-Benzo[a]pyren, welches sich vom karzinogenen Benzo[a]pyren (BaP) ableitet, ist ein Belastungsmarker, der allerdings nur in äußerst geringen Mengen im Urin ausgeschieden wird.

Voraussetzung für die Krebsentstehung durch PAH ist die Wechselwirkung mit der Erbsubstanz DNA, die durch im Stoffwechsel gebildete reaktive Metaboliten zustande kommt und zu DNA-Addukten führt. Beim BaP, der Leitsubstanz für PAH-Gemische, stellt das BaP-7,8-diol-9,10-epoxid den entscheidenden Metaboliten dar. Die Hydrolyseprodukte dieser Metaboliten, die so genannten Tetrole, könnten daher als Beanspruchungsmarker für die biologisch effektive Dosis dienen. Da diese Metaboliten des BaP jedoch aufgrund der geringen Konzentration nicht leicht im Urin bestimmt werden können, wird als Surrogatmarker das Phenanthren-tetrol vorgeschlagen, das sich vom nichtkarzinogenen Phenanthren ableitet und aufgrund seiner Struktur analogie diesen Aktivierungsweg karzinogener PAH widerspiegelt.

Biomonitoring PAH

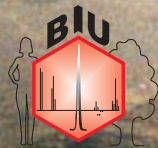
 Dr. Michael Scherenberg

www.workability.de

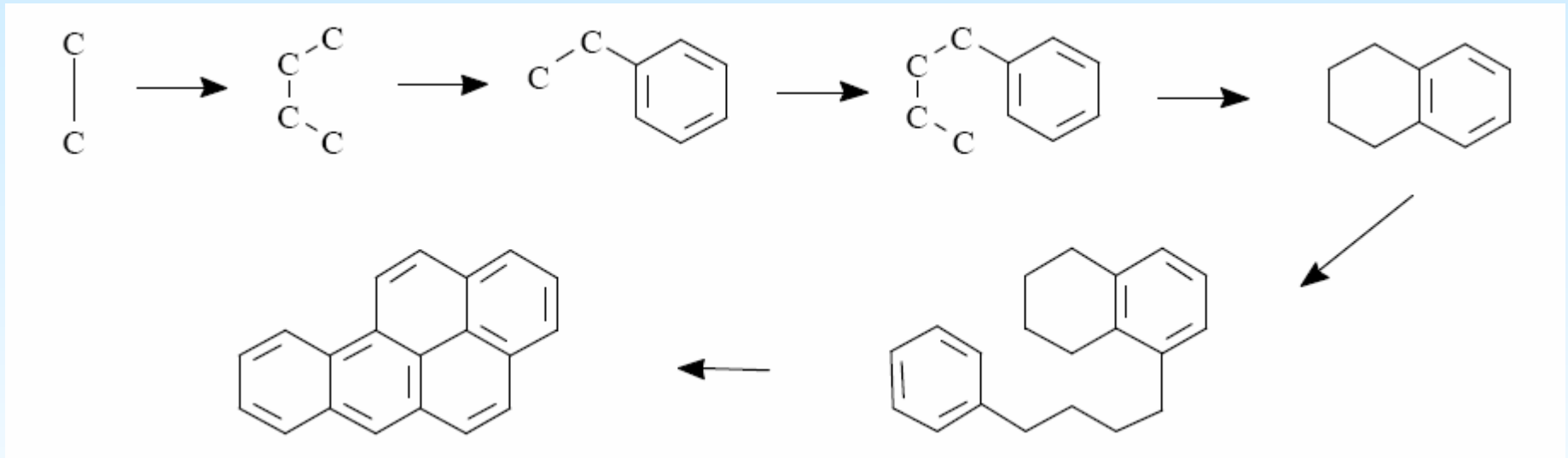
Velbert

Priv.-Doz. Dr. Albrecht Seidel

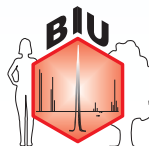
Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene,
Großhansdorf



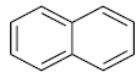
PAH - Entstehung



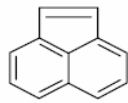
Entstehung von PAH im Rahmen unvollständiger Verbrennungsprozesse



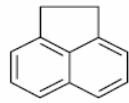
EPA - PAH



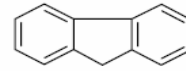
Naphthalin



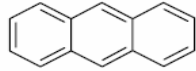
Acenaphthylen



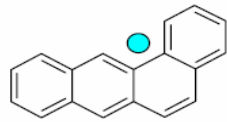
Acenaphthen



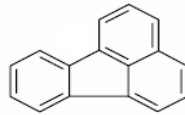
Fluoren



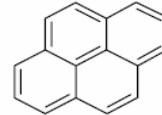
Anthracen



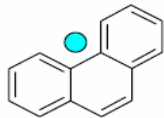
Benzo[a]anthracen



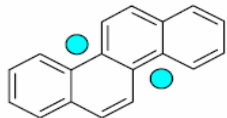
Fluoranthen



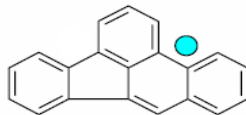
Pyren



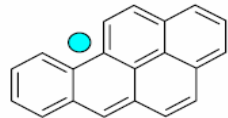
Phenanthren



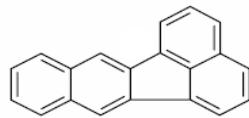
Chrysen



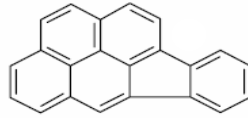
Benzo[b]fluoranthen



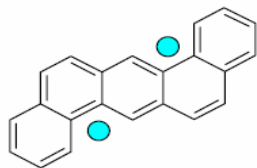
Benzo[a]pyren



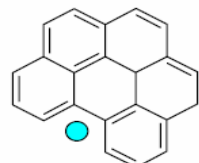
Benzo[k]fluoranthen



Indeno[1,2,3-cd]pyren



Dibenzo[a,h]anthracen



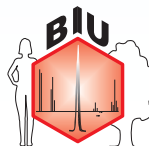
Benzo[g,h,i]perylene

● = BAY-Region

Auswahl nach:

→ Vorkommen

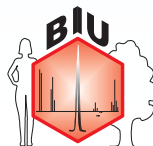
→ Karzinogenität



unit risk – Konzept (EPA)

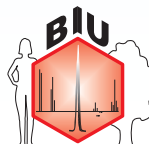
unit risk:

- geschätztes zusätzliches lebenslanges Krebsrisiko für eine Person, die
 - lebenslang (70 Jahre)
 - einer Einheitskonzentration ausgesetzt ist.
- Als akzeptabel gilt ein zusätzliches Krebsrisiko von 1 : 10 000 bis 1 : 1 000 000



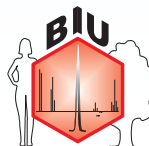
unit risk für PAH

- unit risk der WHO:
 - Benzo(a)pyren in einer Spanne von 8 bis 10×10^{-2} pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ BaP.
- Der EU-Zielwert für PAH beträgt **1 ng/m³ BaP.**
 - Dies entspricht einem Risiko von $8,7 \times 10^{-5}$.



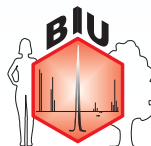
Akute Toxizität von PAH

- In arbeits- und umweltmedizinisch vorkommenden Mengen geringe akute Toxizität
- Bekannt sind:
 - Photosensibilisierung
 - Einige PAH: Einfluss auf das lymphatische System
 - Atrophie von Milz und Lymphknoten
 - Leukopenie
 - Einfluss auf Wechselgewebe
 - Hämatopoiese
 - Intestinale Epithelien
 - Nebenniere

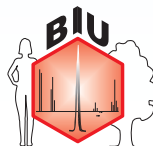
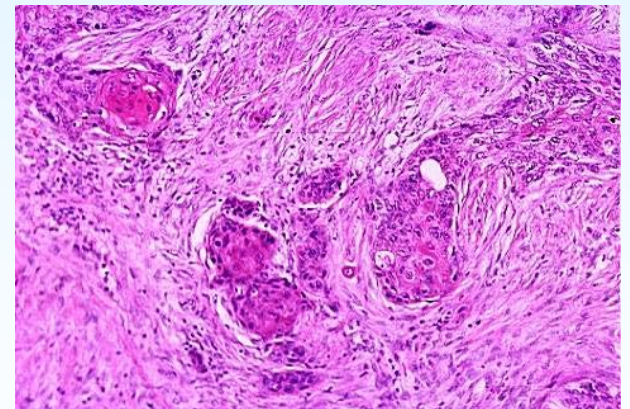
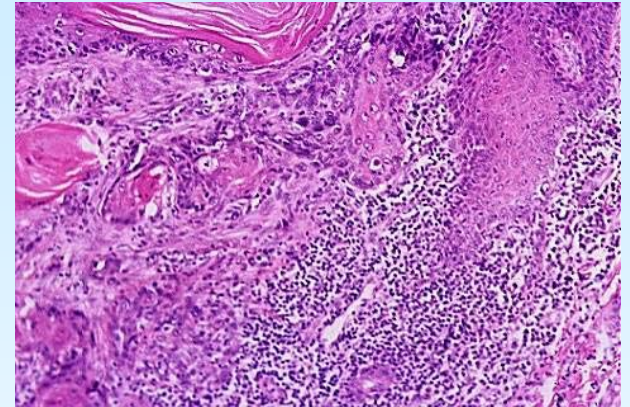
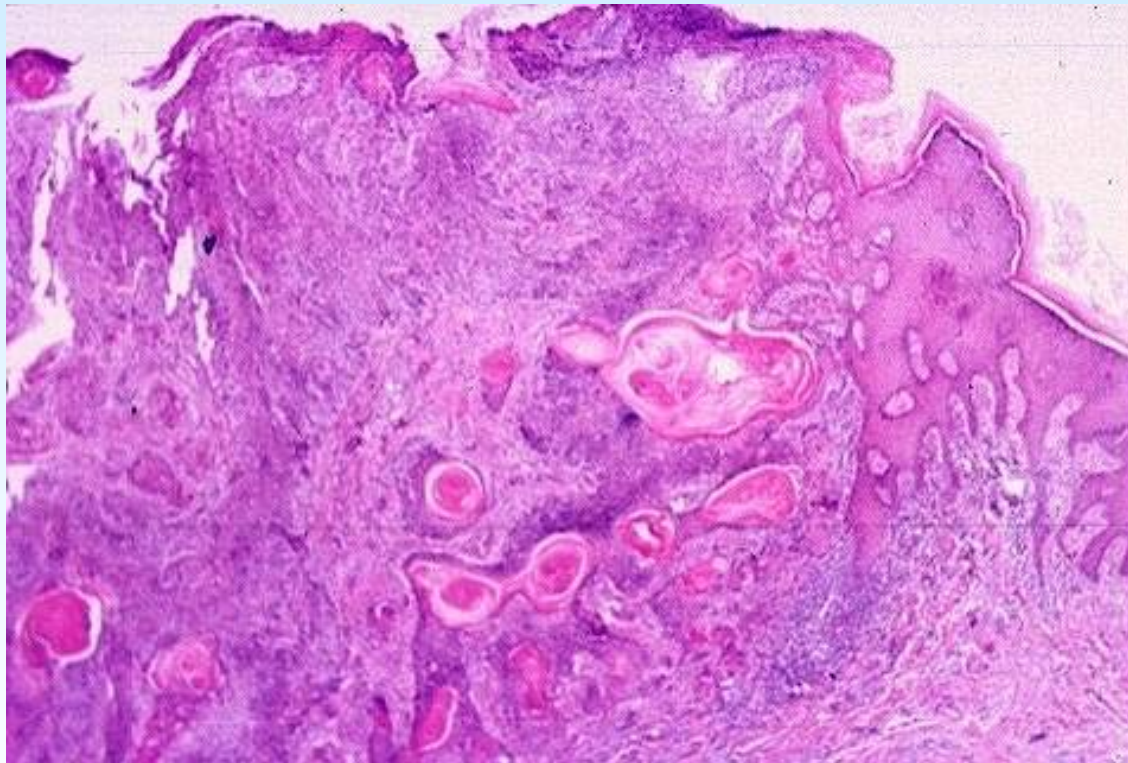


Chronische Toxizität von PAH

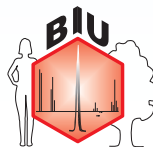
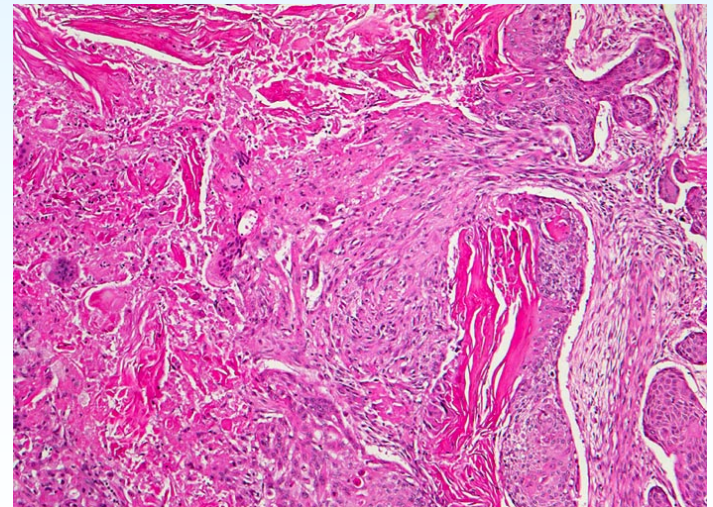
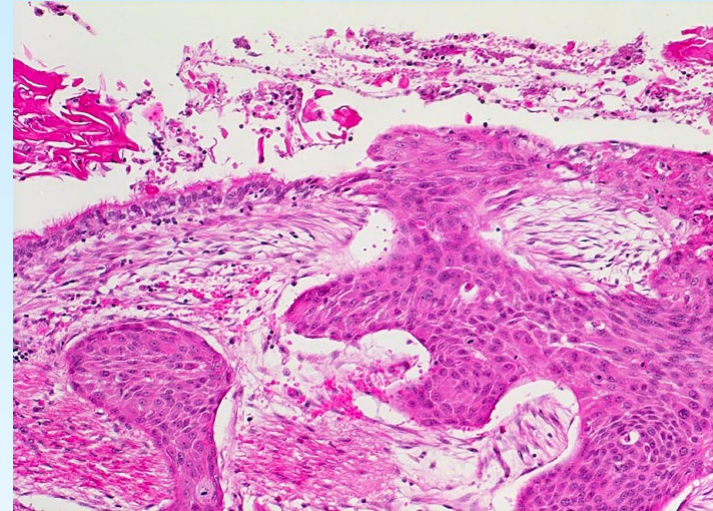
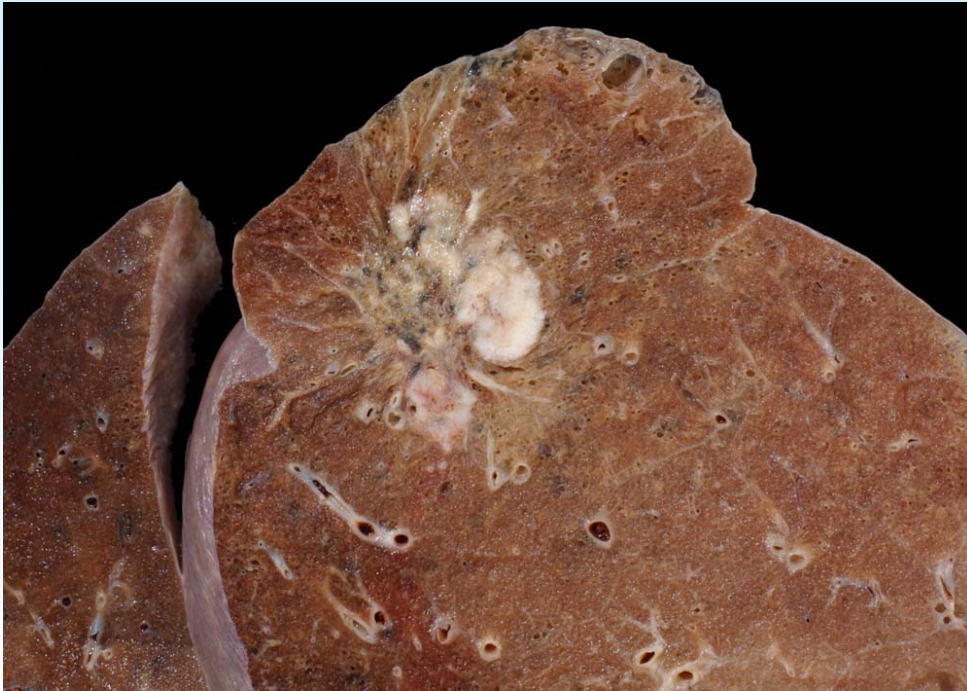
- Kanzerogenität
 - Haut
 - Lunge
 - Blase (zusammen mit aromatischen Amininen)



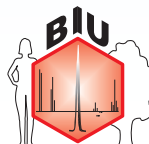
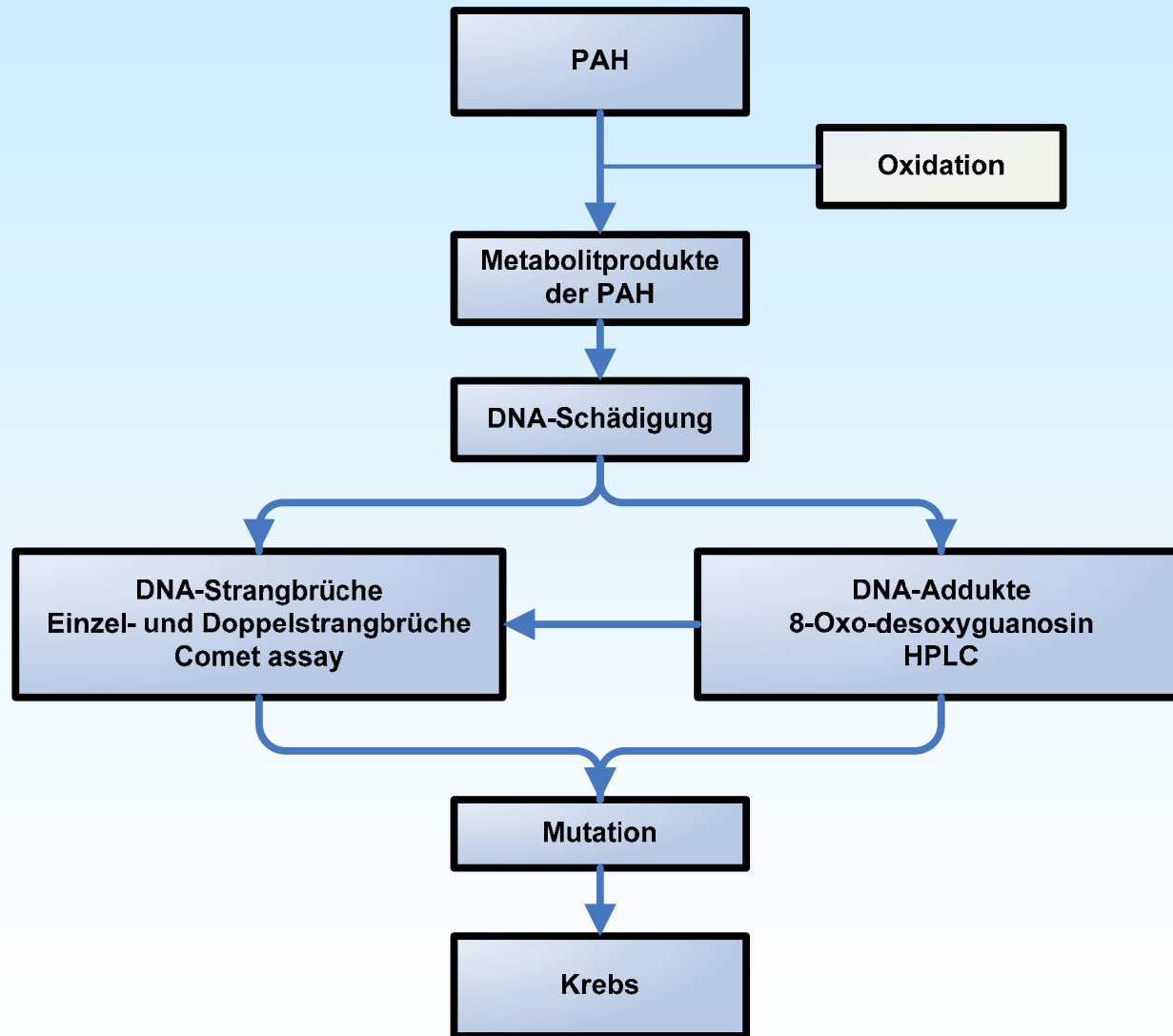
Plattenepithelcarcinom der Haut

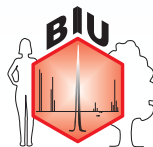
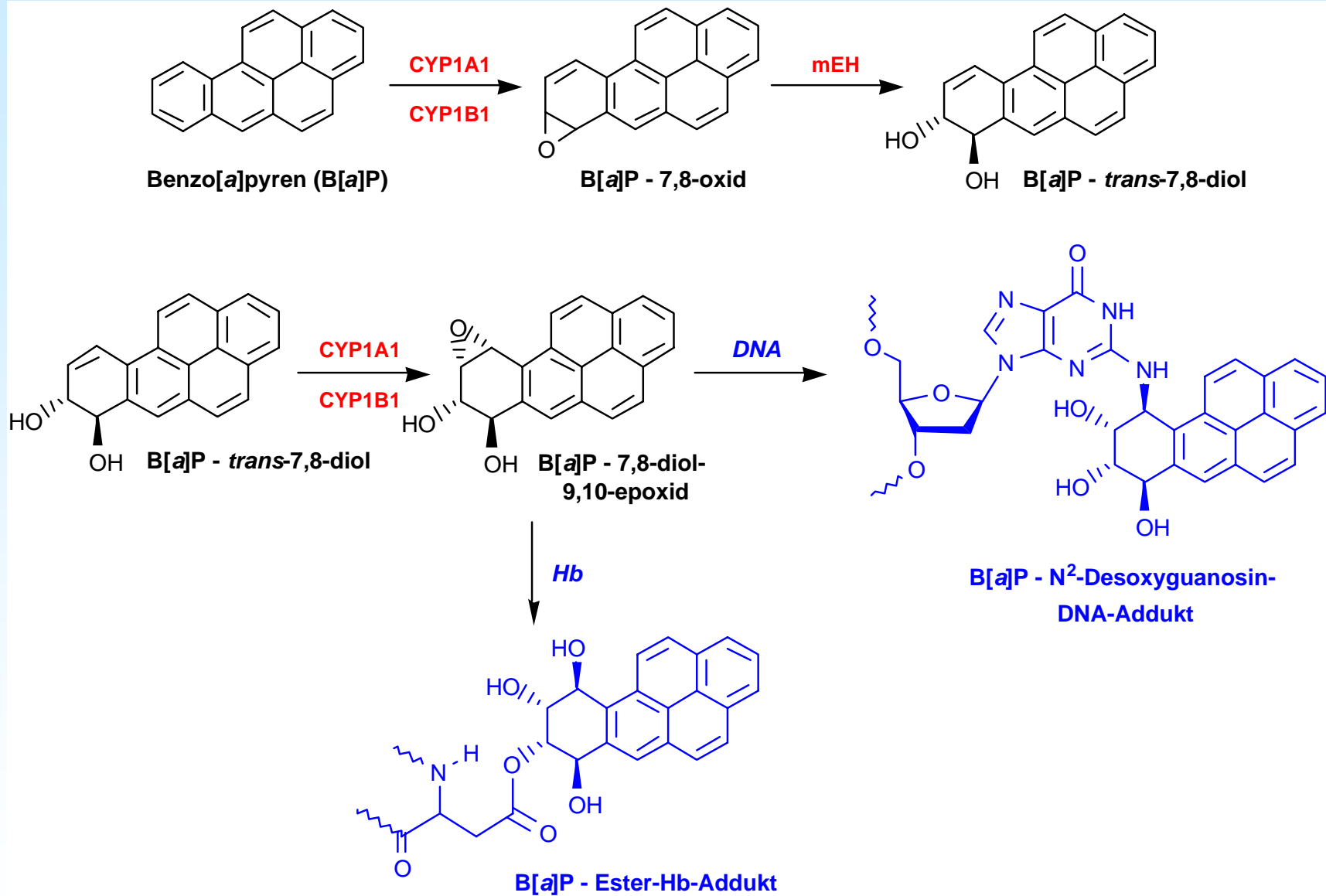


Plattenepithelcarcinom der Lunge



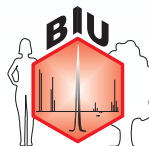
DNA-Schädigung durch PAH und Metabolite



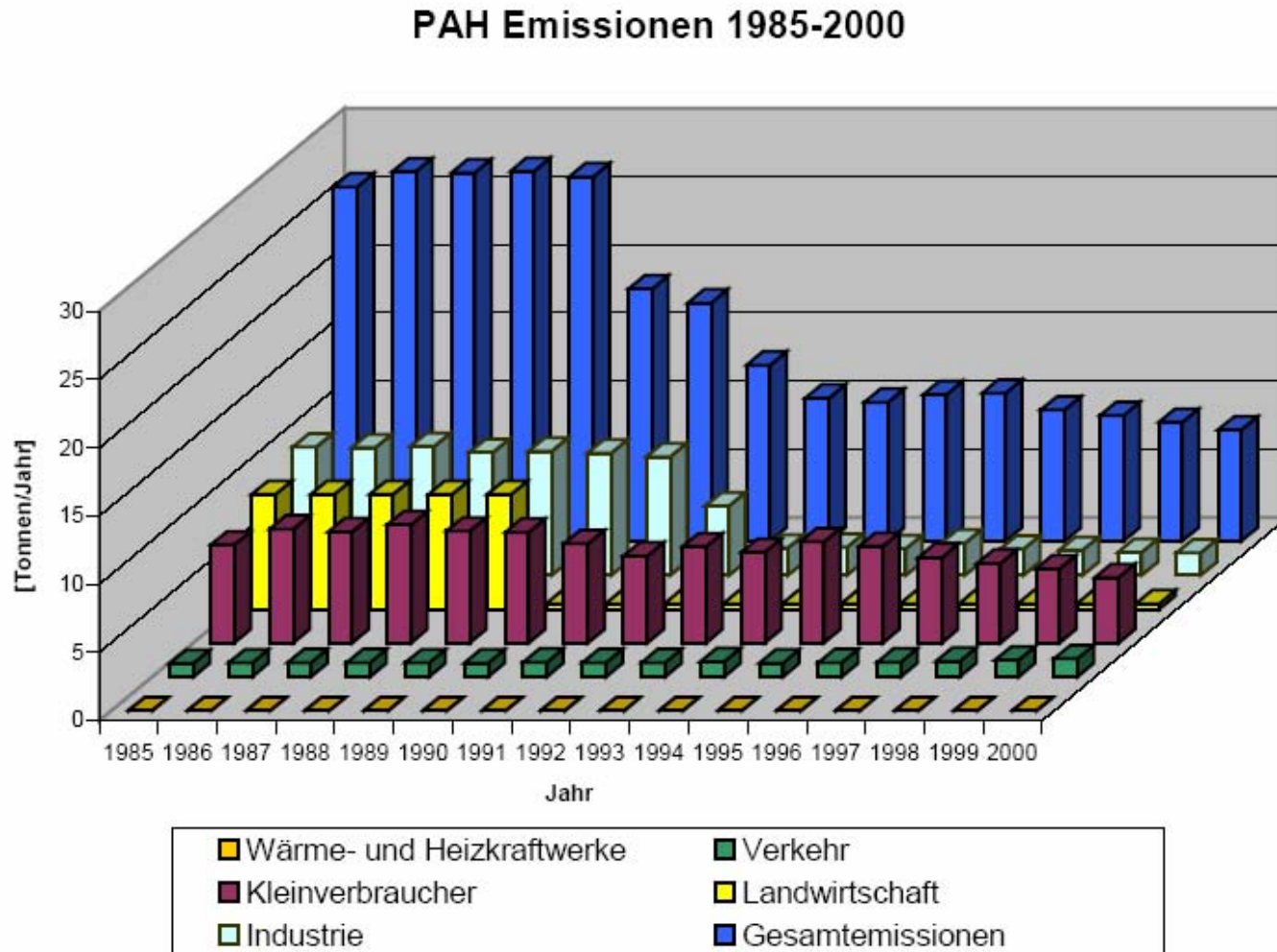


Belastung aus der Umwelt

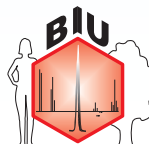
- Nahrung
 - Pflanzenfette und -öle
 - Gegrilltes Fleisch
 - Geräucherter Fisch
 - Babynahrung
 - Grillen
 - Rauchen
 - Passivrauchen
 - Hausstaub bei Kindern
 - Teerhaltige Parkettkleber
 - Behandlung mit Teersalben
- Grenzwerte für Nahrungsmittel
- 2 ppb
 - 5 ppb
 - 1 ppb



PAH – Studie Umweltbundesamt Österreich



Dr. Michael Scherenberg
 Arzt für Arbeitsmedizin – Umweltmedizin
www.workability.de

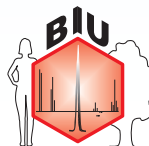


PD Dr. Albrecht Seidel
 Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene
www.biu-grimmer.de

PAH – Studie Umweltbundesamt Österreich

Rückgang der Emissionen durch

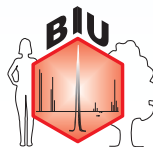
- Verbot des Verbrennens von Stroh in der Landwirtschaft
- Einstellung der Primärproduktion von Aluminium in Österreich



PAH – Kleber für Parkettböden



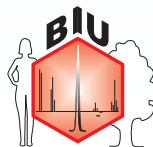
Dr. Michael Scherenberg
Arzt für Arbeitsmedizin – Umweltmedizin
www.workability.de



PD Dr. Albrecht Seidel
Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene
www.biu-grimmer.de



Dr. Michael Scherenberg
Arzt für Arbeitsmedizin – Umweltmedizin
www.workability.de

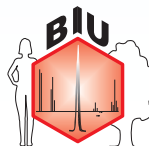


PD Dr. Albrecht Seidel
Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene
www.biu-grimmer.de

Berufliche Belastung mit PAH

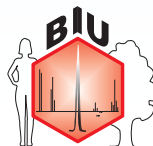


- Hautkrebs an der Skrotalhaut
- Erstbeschreibung von Percival Pott bei Kaminkehrern 1775



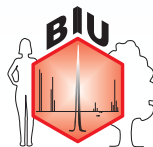
Berufliche Belastung mit PAH

- Kokerei
- Aluminiumherstellung
- Kohleelektrodenherstellung
- Teertränkanlagen
- Gießereien
- Eisen- und Stahlerzeugung
- Feuerfestbau
- Gussasphalt
- Motoremissionen, insbesondere Dieselmotoren
- Gebrauchte Motorschmieröle
- Sanierung von PAH in Innenräumen





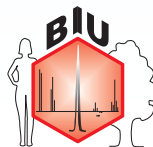
Dr. Michael Scherenberg
Arzt für Arbeitsmedizin – Umweltmedizin
www.workability.de



PD Dr. Albrecht Seidel
Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene
www.biu-grimmer.de



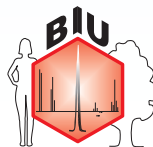
Dr. Michael Scherenberg
Arzt für Arbeitsmedizin – Umweltmedizin
www.workability.de



PD Dr. Albrecht Seidel
Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene
www.biu-grimmer.de

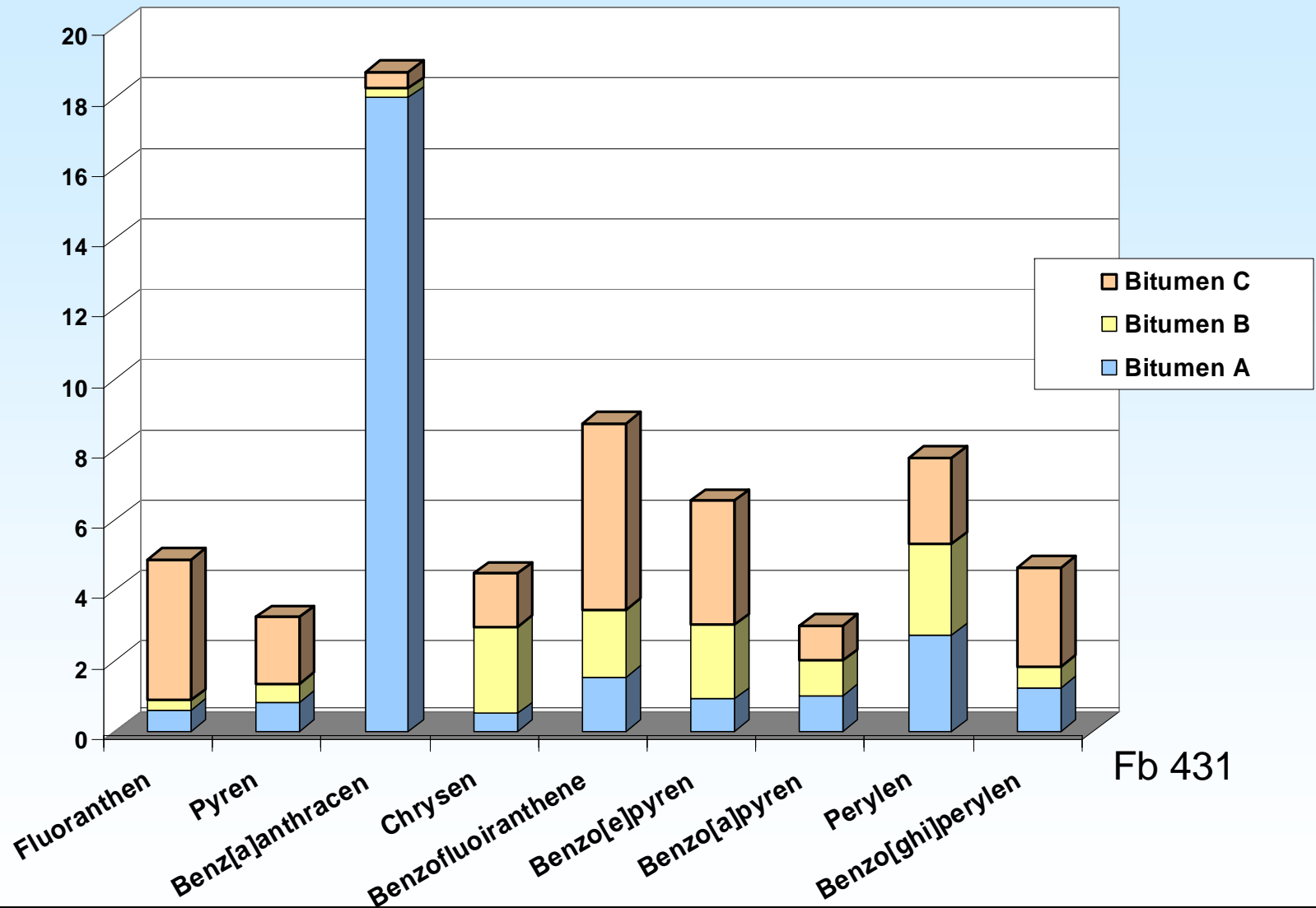


Dr. Michael Scherenberg
Arzt für Arbeitsmedizin – Umweltmedizin
www.workability.de



PD Dr. Albrecht Seidel
Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene
www.biu-grimmer.de

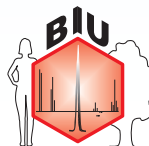
PAH – Profile bei Gussasphaltverarbeitung



Fb 431

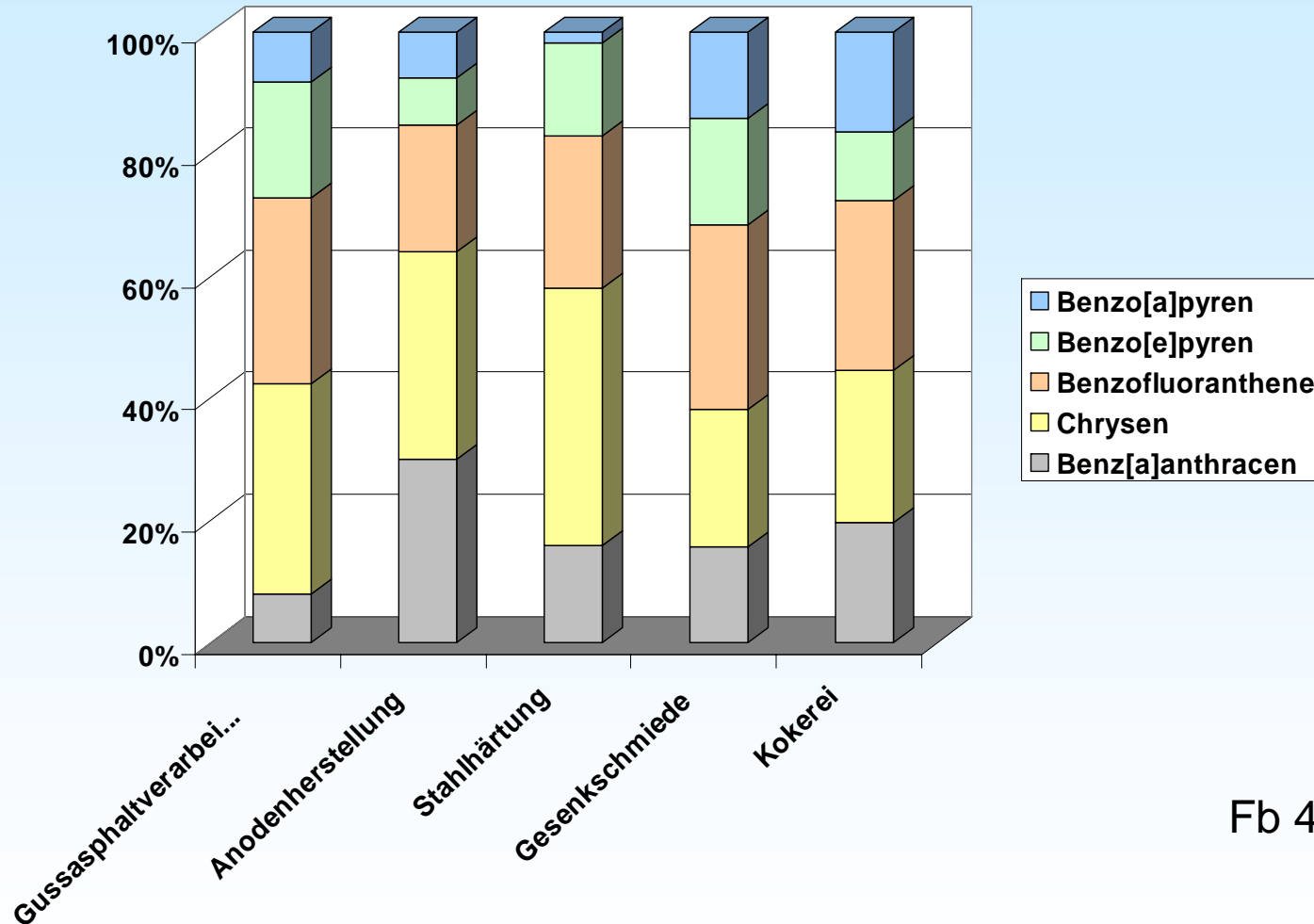


Dr. Michael Scherenberg
 Arzt für Arbeitsmedizin – Umweltmedizin
www.workability.de



PD Dr. Albrecht Seidel
 Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene
www.biu-grimmer.de

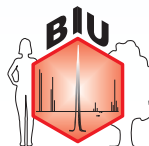
PAH – Profile in % an verschiedenen Arbeitsplätzen



Fb 431

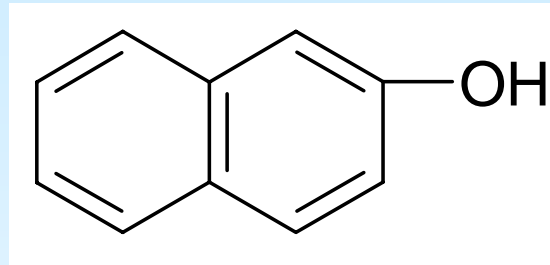
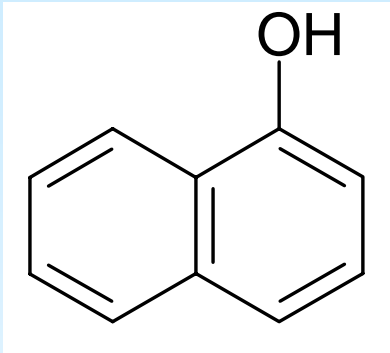


Dr. Michael Scherenberg
 Arzt für Arbeitsmedizin – Umweltmedizin
www.workability.de

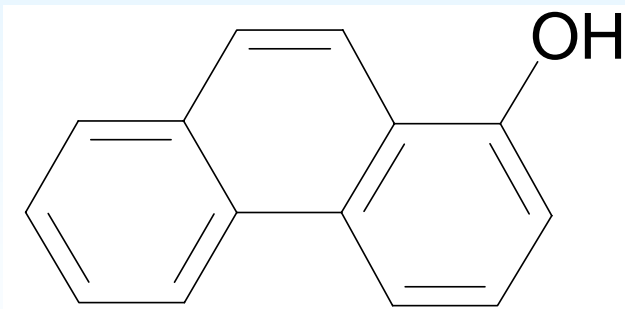


PD Dr. Albrecht Seidel
 Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene
www.biu-grimmer.de

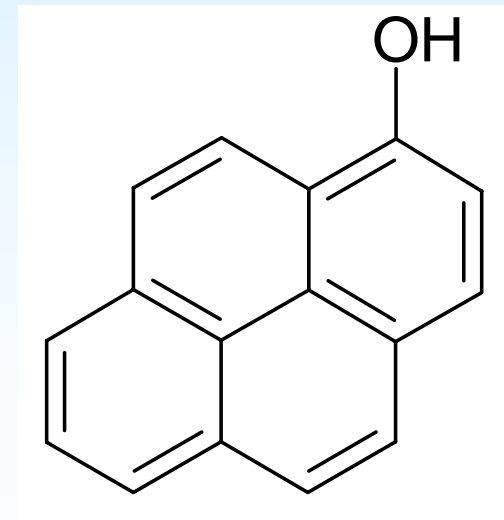
Für das Biomonitoring stehen zur Verfügung:



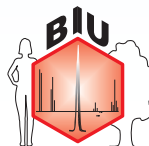
1-OH- und 2-OH-Naphthalin



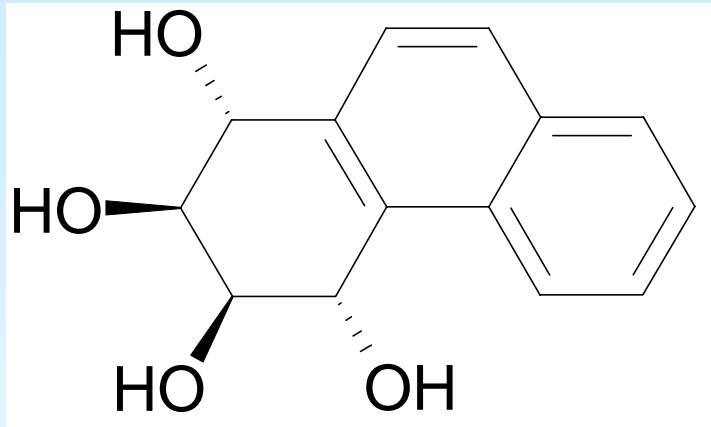
1-OH-Phenanthren



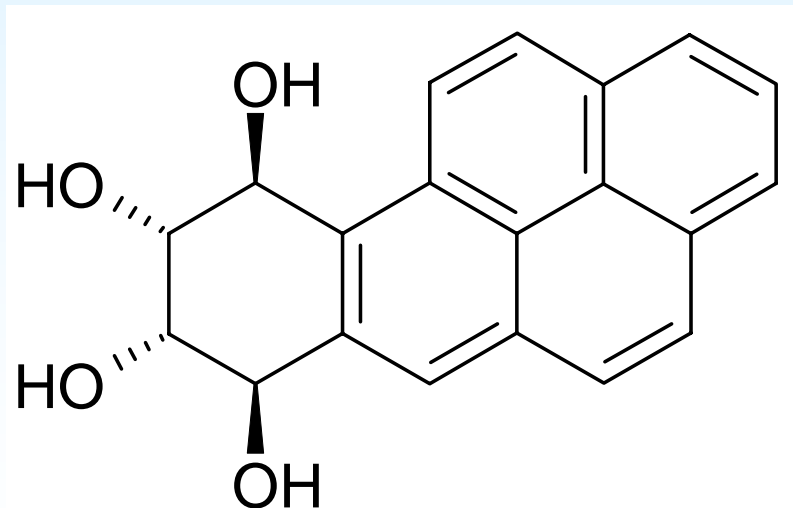
1-OH-Pyren



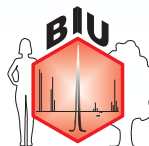
Tetrole

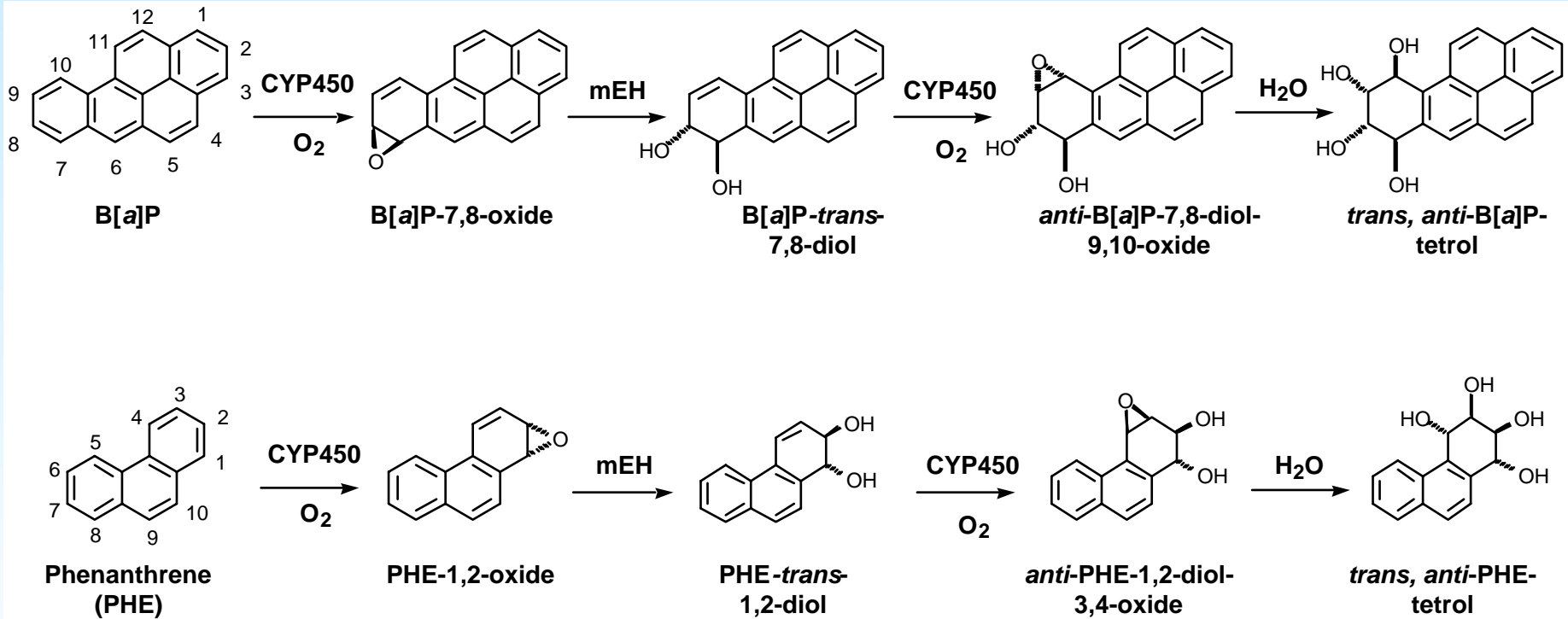


1,2,3,4 Tetrol des Phenanthrens

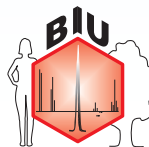


7,8,9,10 Tetrol des Benzo[a]pyrens



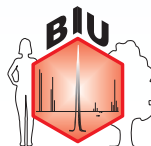


Hecht et al (2003) *Cancer Epidemiol Biomark & Prev*, 12, 1501-1508



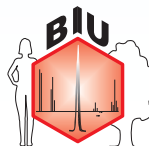
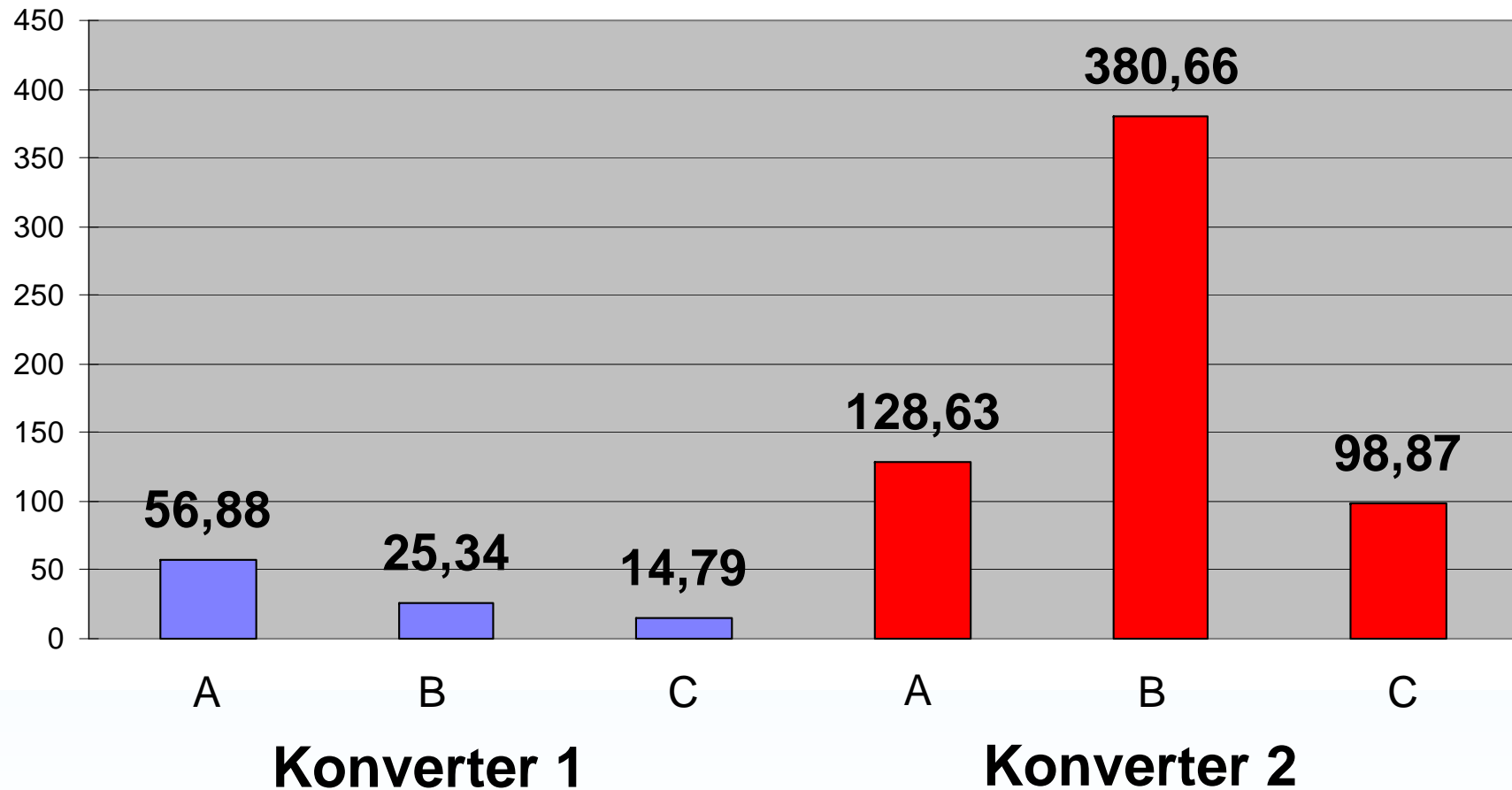
Toxic Equivalence Factors (TEF) für PAH

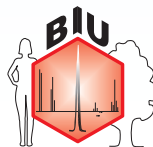
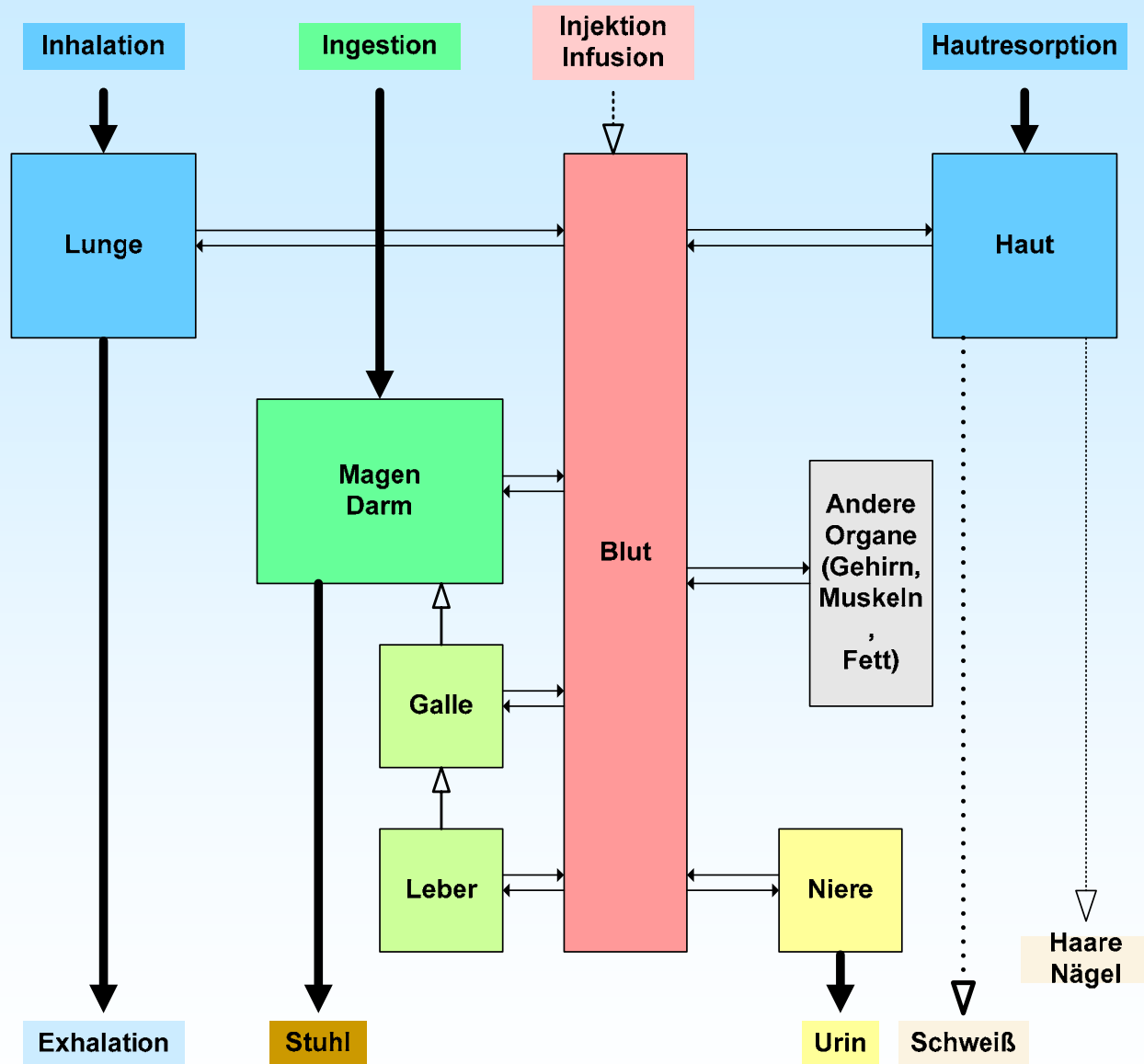
EPA	TEF	EPA/EFSA	TEF	EFSA	TEF
Naphthalin	0,001	Benzo[a]anthracen	0,1	Benzo[c]fluoren	
Acenaphthylen	0,001	Benzo[a]pyren	1	5-Methylchrysen	
Acenaphthen	0,001	Benzo[b]fluoranthen	0,1	Dibenzo[a,l]pyren	10
Fluoren	0,001	Benzo[k]fluoranthen	0,1	Dibenzo[a,h]pyren	10
Phenanthren	0,001	Benzo[ghi]perylen	0,001	Dibenzo[a,i]pyren	10
Pyren	0,001	Chrysen	0,001	Dibenzo[a,e]pyren	1
Fluoranthen	0,001	Indeno[1,2,3-cd]pyren	0,1	Benzo[j]fluoranthen	0,1
Anthracen	0,01	Dibenzo[a,h]anthracen	1	Cyclopenta[cd]pyren	0,1

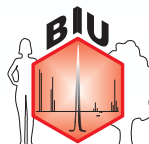
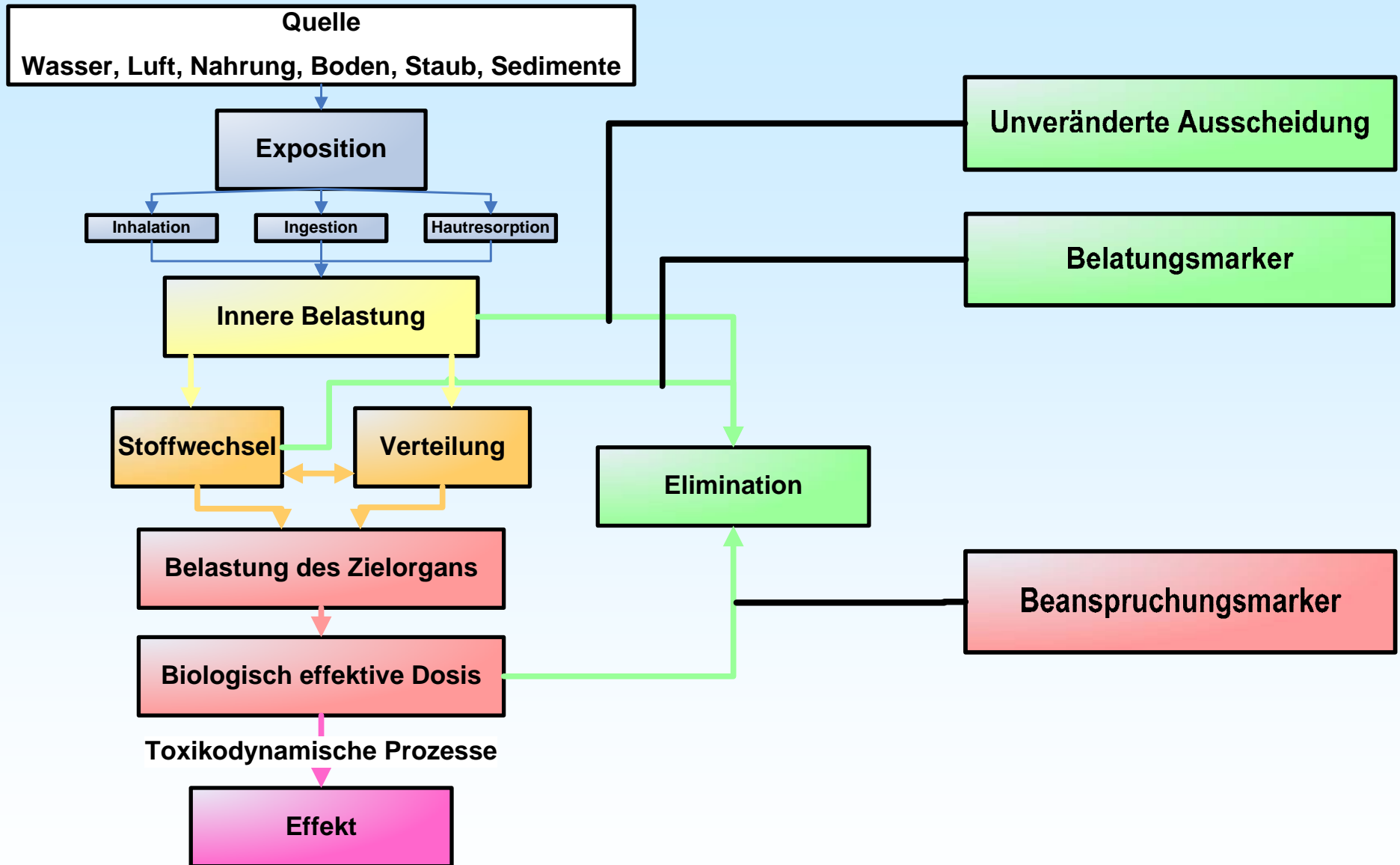


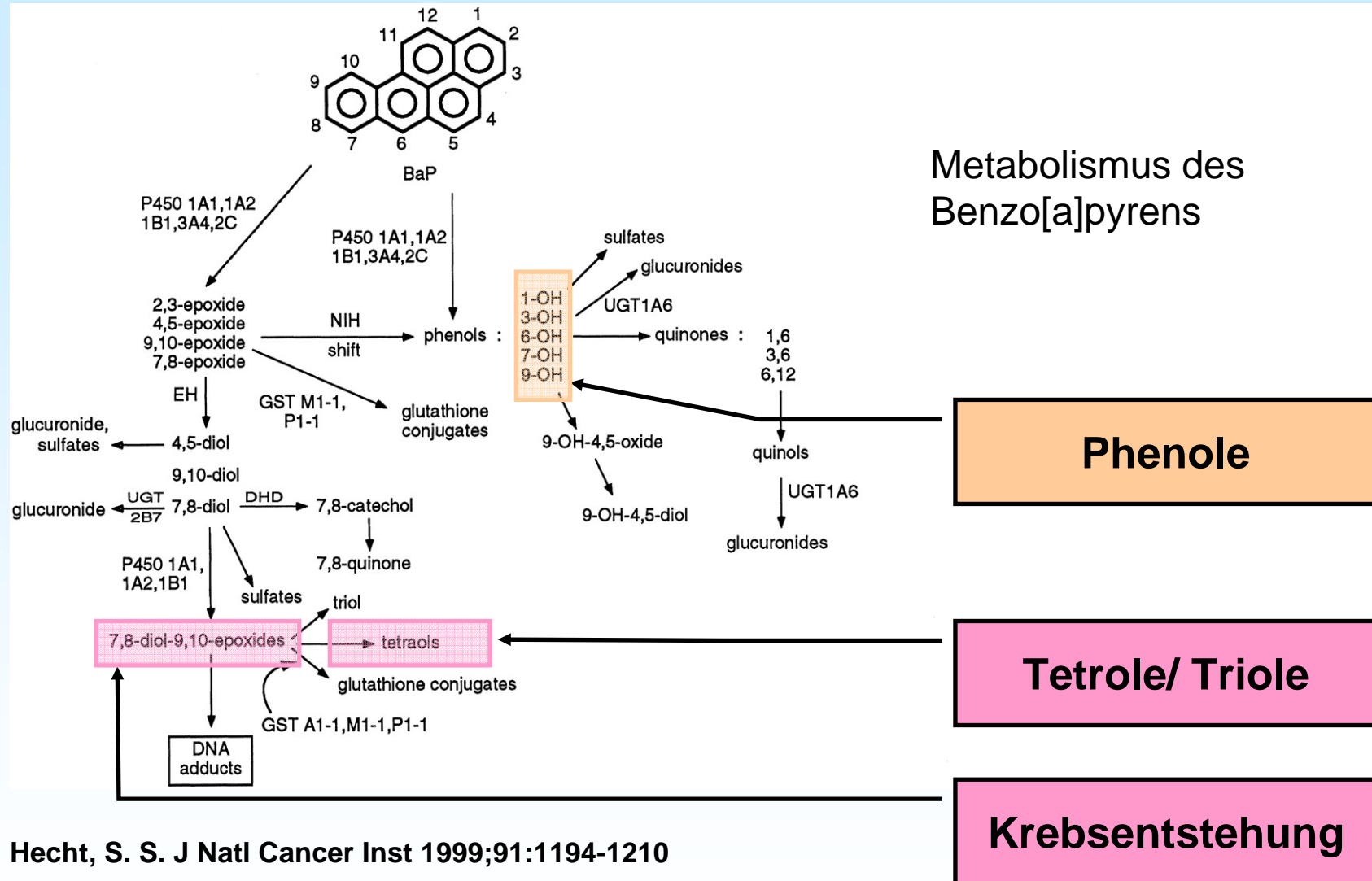
Biomonitoring von PAH bei Konverterzustellung

1-OH-Pyren [$\mu\text{g/g}$ Krea]





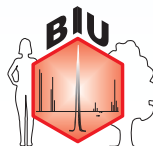




Hecht, S. S. J Natl Cancer Inst 1999;91:1194-1210



Dr. Michael Scherenberg
 Arzt für Arbeitsmedizin – Umweltmedizin
www.workability.de



PD Dr. Albrecht Seidel
 Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene
www.biu-grimmer.de

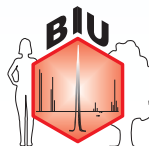
Berufliche Belastung: 1 OH-Pyren im Urin

Quelle: biomonecs

	[$\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin]
Kokereiarbeiter	1 - 20
Carbonelektrodenherstellung	1 - 20
Teerdestillation	1 - 20
Aluminiumherstellung	1 - 20
Karbolinumherstellung	1 - 20
Kaminkehrer	0,2 – 1
Eisengiesserei	0,2 – 1
Fleischräucherei	< 0,2
Straßenarbeiter	< 0,2
Automechaniker	< 0,2



Dr. Michael Scherenberg
Arzt für Arbeitsmedizin – Umweltmedizin
www.workability.de

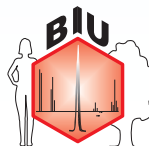


PD Dr. Albrecht Seidel
Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene
www.biu-grimmer.de

Umweltbelastung: 1 OH-Pyren im Urin

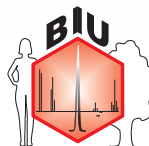
Quelle: biomonecs

	[$\mu\text{mol/mol}$ Kratinin]
Behandlung mit teerhaltigen Externa	> 20
Raucher	1 – 20
Bewohner von Häusern mit teerhaltigen Parkettklebern	1 - 20



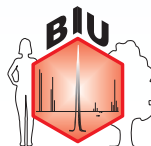
Referenzwert

- Referenzwert
 - das 95. Perzentil der Messwerte der Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium der jeweiligen Referenzpopulation



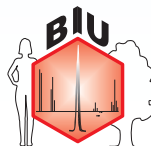
Humane Biomonitoring-Werte (HBM)

- HBM I
 - bei Unterschreiten keine gesundheitliche Beeinträchtigung zu erwarten
 - daher kein Handlungsbedarf
- HBM II
 - Interventions- und Maßnahmenwert
- Werte zwischen HBM I und HBM II
 - Kontrolle
 - ggf. Sanierung identifizierter Belastungsquellen



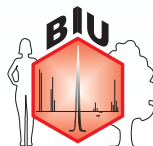
Referenz- und HBM-Werte für 1-OH-Pyren

- Referenzwert
 - Zielgruppe:
 - nicht rauchende Allgemeinbevölkerung (3-69 Jahre)
 - Referenzwert
 - **0,5 µg 1-Hydroxypyren/l Urin**
 - **0,3 µg 1-Hydroxypyren/g Kreatinin**
- HBM:
 - Wegen Krebs erzeugender Eigenschaften der PAH **nicht abgeleitet**

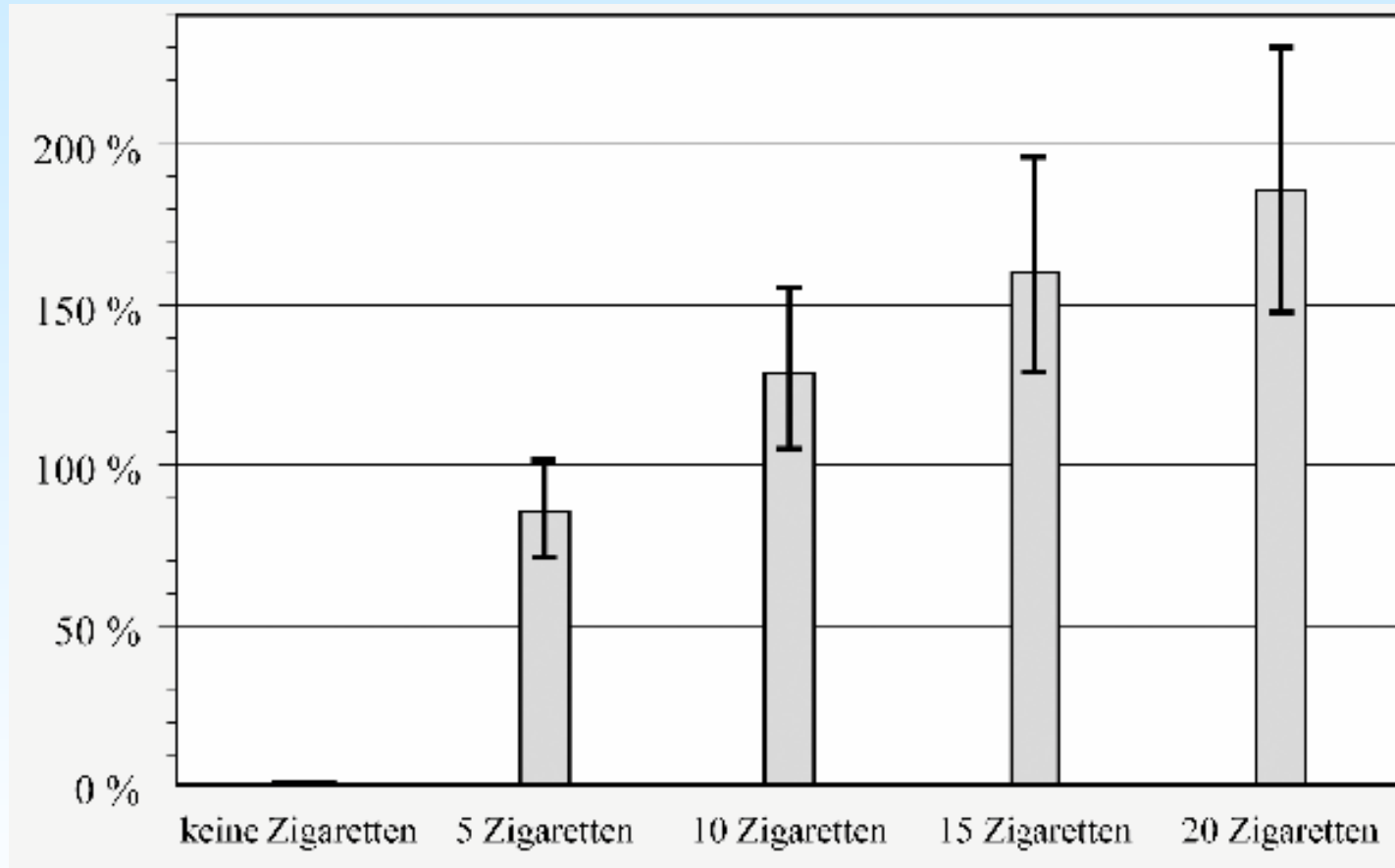


Grenzwert Arbeitsmedizin

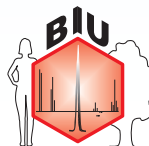
- Grenzwerte nach der Gefahrstoffverordnung (2005):
 - TRK-Werte aufgehoben
 - Arbeitsplatzgrenzwert (AGW)
 - Für krebserzeugende Gefahrstoffe nicht angegeben



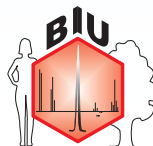
1-OH Pyren und Rauchen



mittlere relative Zunahme des 1-Hydroxypyren-Gehaltes im Morgenurin mit 95% Konfidenzintervall. UBA, Umwelt-Survey 1998

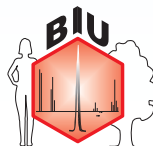


- Die Konzentration aller Biomarker für PAH liegt bei Rauchern deutlich höher als bei Nichtrauchern
- Grenzwerte und Vorsorgewerte müssen dies berücksichtigen
 - **Verschiedene Grenzwerte für Raucher und Nichtraucher**



Probenahmezeitpunkt

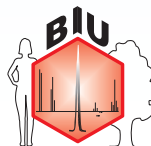
- Bei kontinuierlichen Belastungen nach Einstellen eines steady state
 - nach 3 Schichten in Folge
- Bei singulären Belastungen am Schichtende
- Leerwert
 - bei wissenschaftlichen Fragestellungen
 - bei geringer Belastung
 - Verzicht bei bekannter Größenordnung der Biomonitoring-Werte möglich



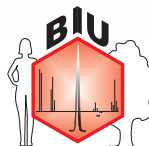
Möglichkeiten des Biomonitoring

- Kontrolle von Schutzmaßnahmen
- Arbeitsmedizinische Vorsorge

- Wenig Hilfe zur Bestimmung des individuellen Risikos
 - Belastungsmarker
 - Wenig gute Beanspruchungsmarker



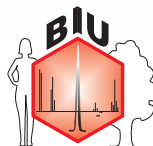
<h1>Fazit</h1>	<h2>Belastungsmarker</h2>	<h2>Beanspruchungsmarker</h2>
<ul style="list-style-type: none"> • Leichter Nachweis 	<p>1-OH-Pyren OH-Phenanthrene OH-Naphthaline</p>	<p>Diole und Tetrol des Phenanthrens</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Schwieriger Nachweis 	<p>3-OH-Benzo[a]pyren</p>	<p>Tetrol des Benzo[a]pyrens</p>



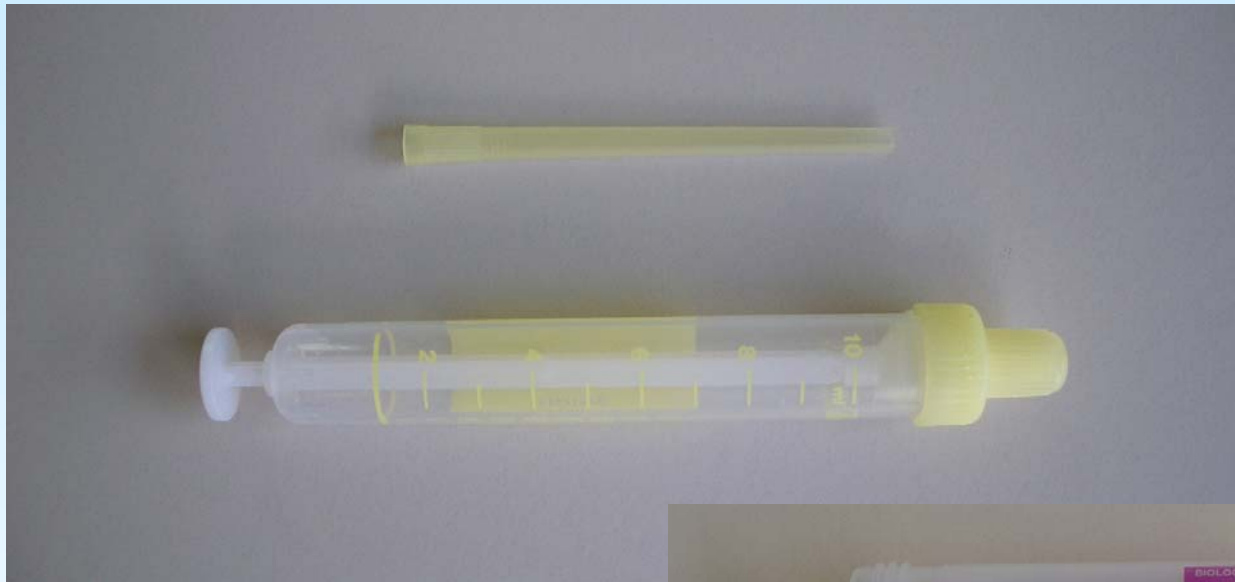
Belastung durch andere Faktoren: Hitzearbeit



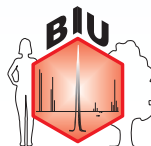
- Hautresorption
- Konzentration im Urin bei mangelnder Flüssigkeitszufuhr



Praktische Hinweise



Dr. Michael Scherenberg
Arzt für Arbeitsmedizin – Umweltmedizin
www.workability.de



PD Dr. Albrecht Seidel
Biochemisches Institut für Umweltcarcinogene
www.biu-grimmer.de

Kosten des Biomonitorings

- Laborkosten

→ n-OH-Phenanthrene	78,69 €
→ 1-OH-Pyren	52,46 €
→ 1- und 2-OH-Naphthalin	??

- Andere Kosten

- Wegstreckenkosten
- Arbeitskosten

