

Biomonitoring aromatischer Amine – Beispiele aus der Praxis

Dr. Tobias Weiß, Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (BGFA), Institut der Ruhr-Universität Bochum.

Ein Großteil der aromatischen Amine ist als humankanzerogen (K1) oder als kanzerogen im Tierversuch (K2) eingestuft bzw. steht im Verdacht, krebserzeugend zu sein. Darüber hinaus sind aromatische Amine in der Regel gut hautgängig.

Arbeitsmedizinisch relevante innere Belastungen gegenüber aromatischen Aminen können nicht nur beim direkten Umgang mit Vertretern dieser Stoffgruppe bestehen, sondern können ihre Ursache auch in einer Exposition gegenüber Vorläufersubstanzen wie aromatischen Isocyanaten, aromatischen Nitroverbindungen, Azofarbstoffen, Guanidinen etc. haben. Anhand dreier Anwendungsbeispiele aus der arbeitsmedizinischen Praxis (4,4'-Methyldianilin als Harzhärterkomponente im Nasslaminatverfahren, 2,4,6-Trinitrotoluol bei der Entsorgung von Rüstungsaltslasten, o-Toluidin in der Gummiindustrie bei Einsatz von Di-o-Tolylguanidin als Zweitbeschleuniger) wird der Nutzen des Biomonitoring bei der Objektivierung von Belastungen mit hautgängigen Stoffen, bei Tätigkeiten im Freien, der Identifizierung von Belastungsschwerpunkten sowie der Effektivitätskontrolle angewandter Schutzmaßnahmen dargestellt. Darüber hinaus wird auf die Hintergrundbelastung der beruflich nicht exponierten Allgemeinbevölkerung mit aromatischen Aminen hingewiesen. Diese Hintergrundbelastung aus verschiedensten und zum Teil noch nicht identifizierten Quellen ist insbesondere bei der Bewertung von beruflichen Expositionen zu beachten.

BGFA



Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum

Biomonitoring Aromatischer Amine

**Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial-
und Umweltmedizin**



Friedrich-Alexander
Universität Erlangen-Nürnberg

Beispiele aus der Praxis

Dr. rer. nat. Tobias Weiß

4. Workshop Biomonitoring, BAuA, Berlin

10. Oktober 2007

Toxikologische Eigenschaften Aromatischer Amine

Met-Hb-Bildung

Kanzerogenität (Hauptzielorgan Harnblase)

	(DFG)	(IARC)
• Anilin	4 (MAK: 2ppm)	3
• o-Toluidin	1	2A
• p-Toluidin	3	-
• o-Anisidin	2	2B
• 4-Chloranilin	2	2B
• 4-Aminobiphenyl	1	1
• 2-Naphthylamin	1	1
• 4,4'-Diaminodiphenylmethan	2	2B
• 2,4,6-Trinitrotoluol	3B	3

...

Aromatische Amine werden i.d.R. gut über die Haut aufgenommen!

Biomonitoring und neue GefStoffV

- § 15 Arbeitsmedizinische Vorsorge; Abs. 2
 - Biomonitoring ist, soweit anerkannte Verfahren dafür zur Verfügung stehen und Werte zur Beurteilung, insbesondere biologische Grenzwerte, vorhanden sind, Bestandteil der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen

- § 16 Veranlassung und Angebot arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen
 - Aromatische Amino- und Nitroverbindungen sind Bestandteil der Liste Anhang V, Nr. 1
 - Aromatische Amine sind hautresorptiv
 - Aromatische Amino- und Nitroverbindungen sind z.T. in Kategorien 1 und 2 krebserzeugender Arbeitsstoffe eingruppiert

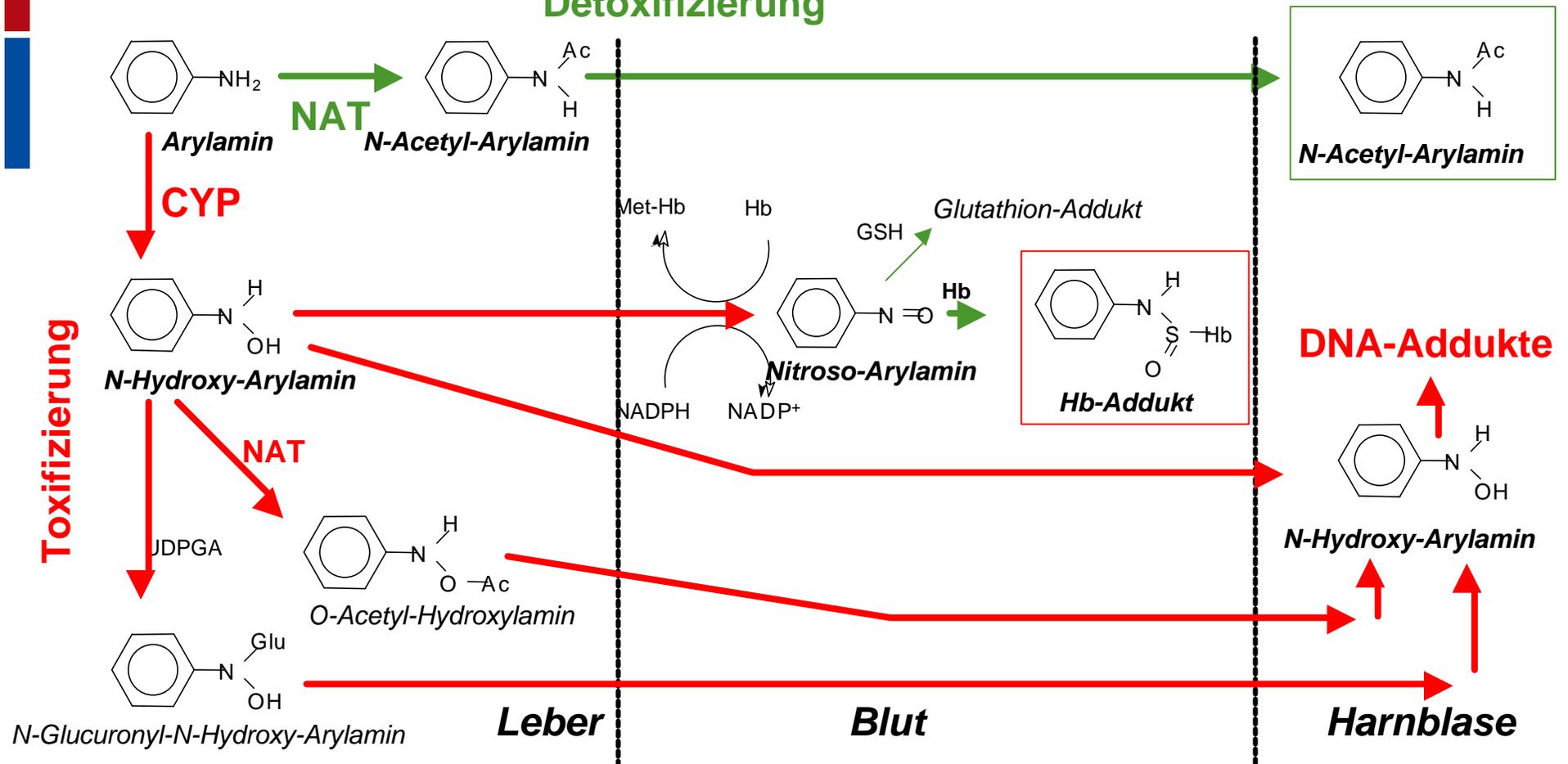


notwendig:

Ermittlung und Festlegung von risikobasierten Grenzwerten

Vereinfachter Metabolismus

Detoxifizierung



Mögliche Biomonitoringparameter für Aromatische Amine

- Aromatische Amine im Urin
 - Kurzzeitparameter für letzte Schicht ($t_{1/2}$ im Bereich von Stunden)
 - wenig invasiv
- Hämoglobinaddukte Aromatischer Amine im Blut
 - Langzeitparameter für die mittlere Belastung der letzten 4 Monate (Lebenszeit Erythrozyten ca. 120 Tage)
 - Blutabnahme notwendig
 - Aufwändige Analytik, höhere Kosten

Beispiele aus der Praxis

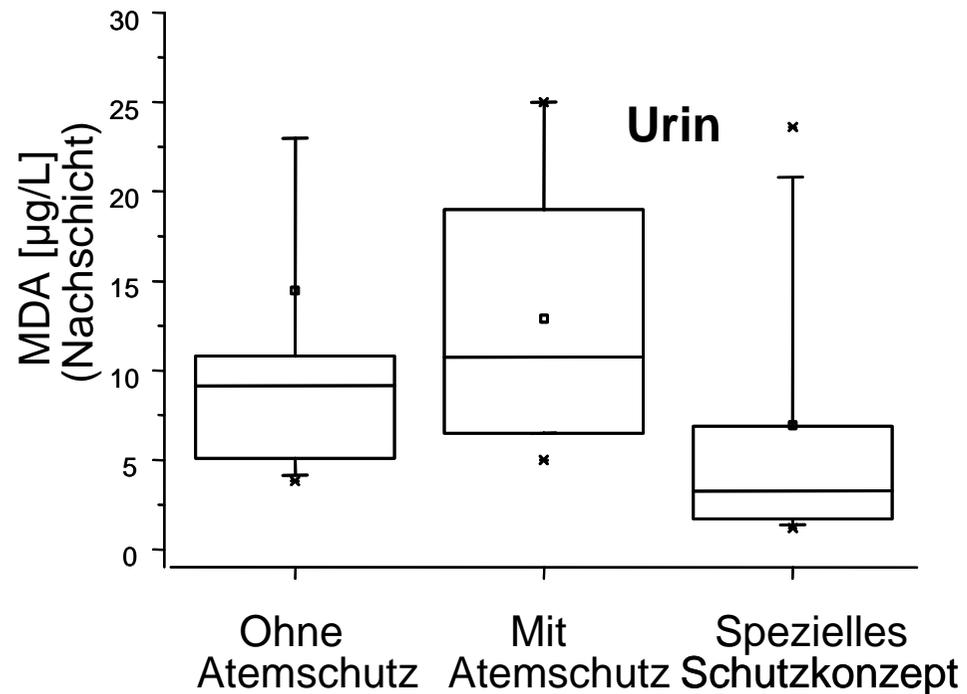
- 4,4'-Methyldianilin (MDA) im Nasslaminatverfahren
- 2,4,6-Trinitrotoluol (TNT) bei der Entsorgung von Rüstungsaltslasten
- o-Toluidin in der Gummiindustrie
- Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung

Beispiel 1: MDA im Nasslaminatverfahren

18 pot. exponierte Anwender des Nasslaminatverfahren

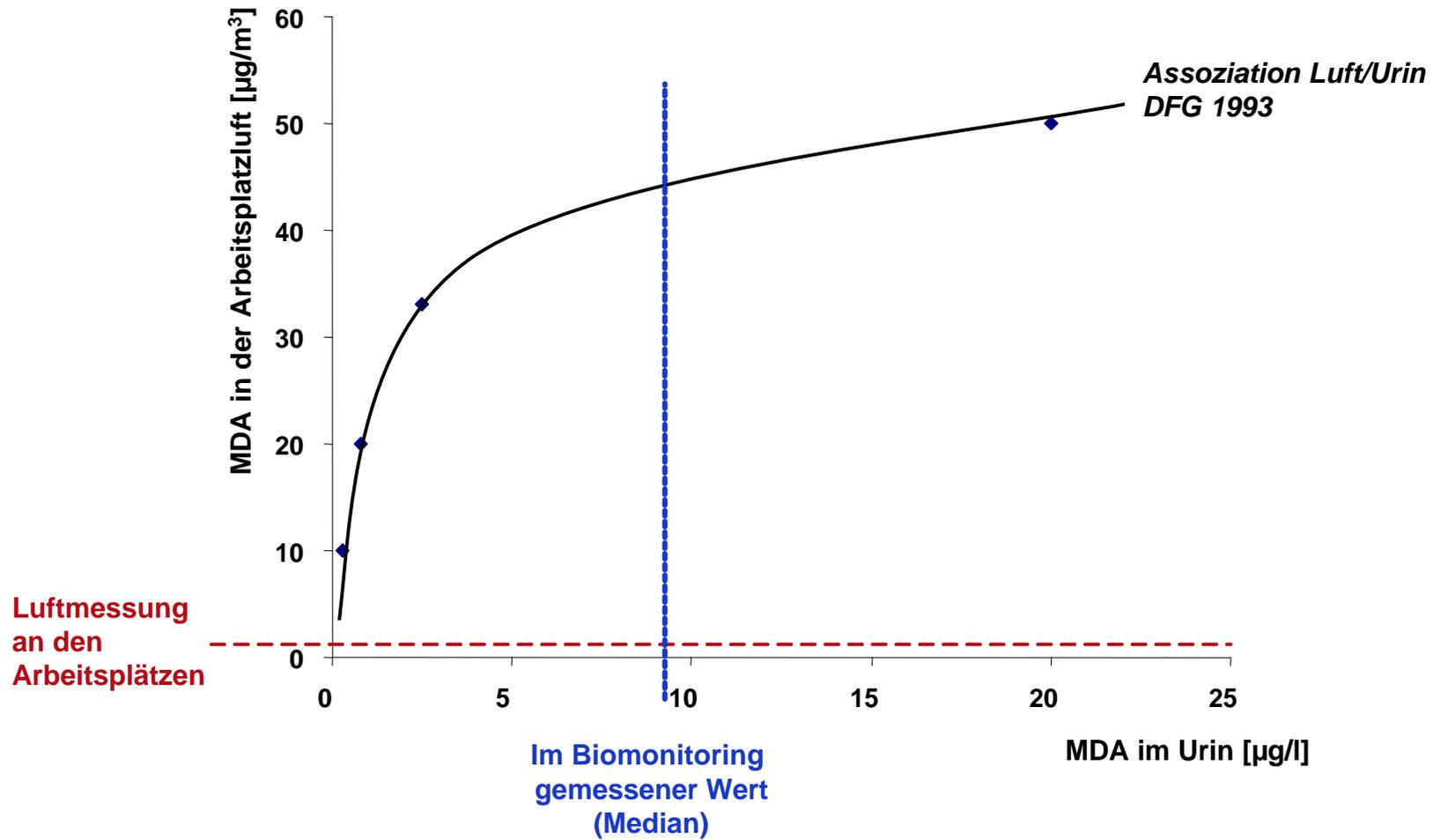
3 Untersuchungsblöcke / Schutzmaßnahmen

Problem: häufig wechselnde Tätigkeiten, MDA-Luftkonzentrationen < NWG



- Ausgangssituation
- mit Atemschutz
- ohne Atemschutz aber PSA (Overalls, Handschuhe, Spritzschutz)

Hauptaufnahmepefad MDA



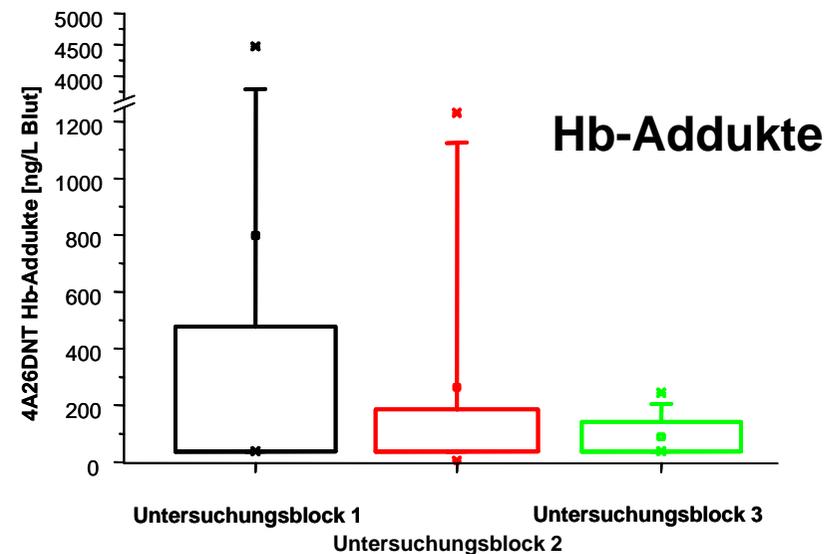
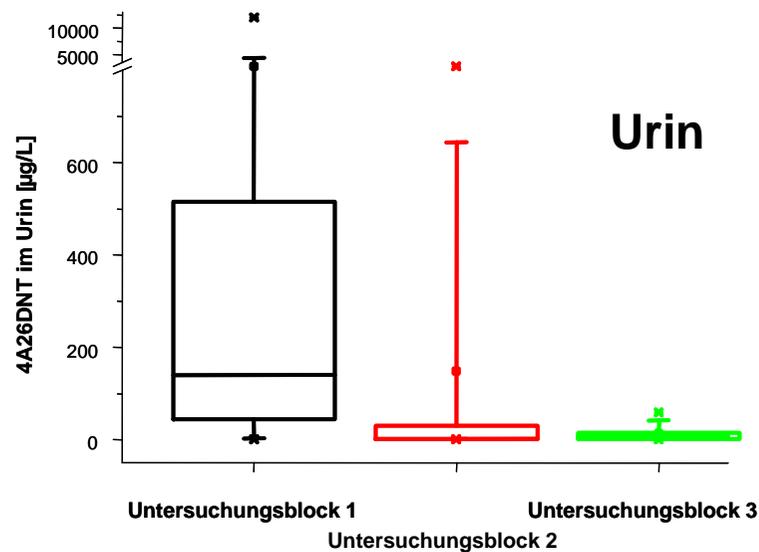
Beispiel 2: TNT bei der Munitionsentsorgung

13 pot. exponierte Munitionszerleger

13 Kontrollen

3 Untersuchungsblöcke / Schutzmaßnahmen

Problem: häufig wechselnde Tätigkeiten, teilweise im Freien



- Ausgangssituation
- Sofortmaßnahmen (PSA (Filtermasken, Handschuhe), Hygienevorschriften)
- zusätzlich zu 2. bauliche Veränderungen

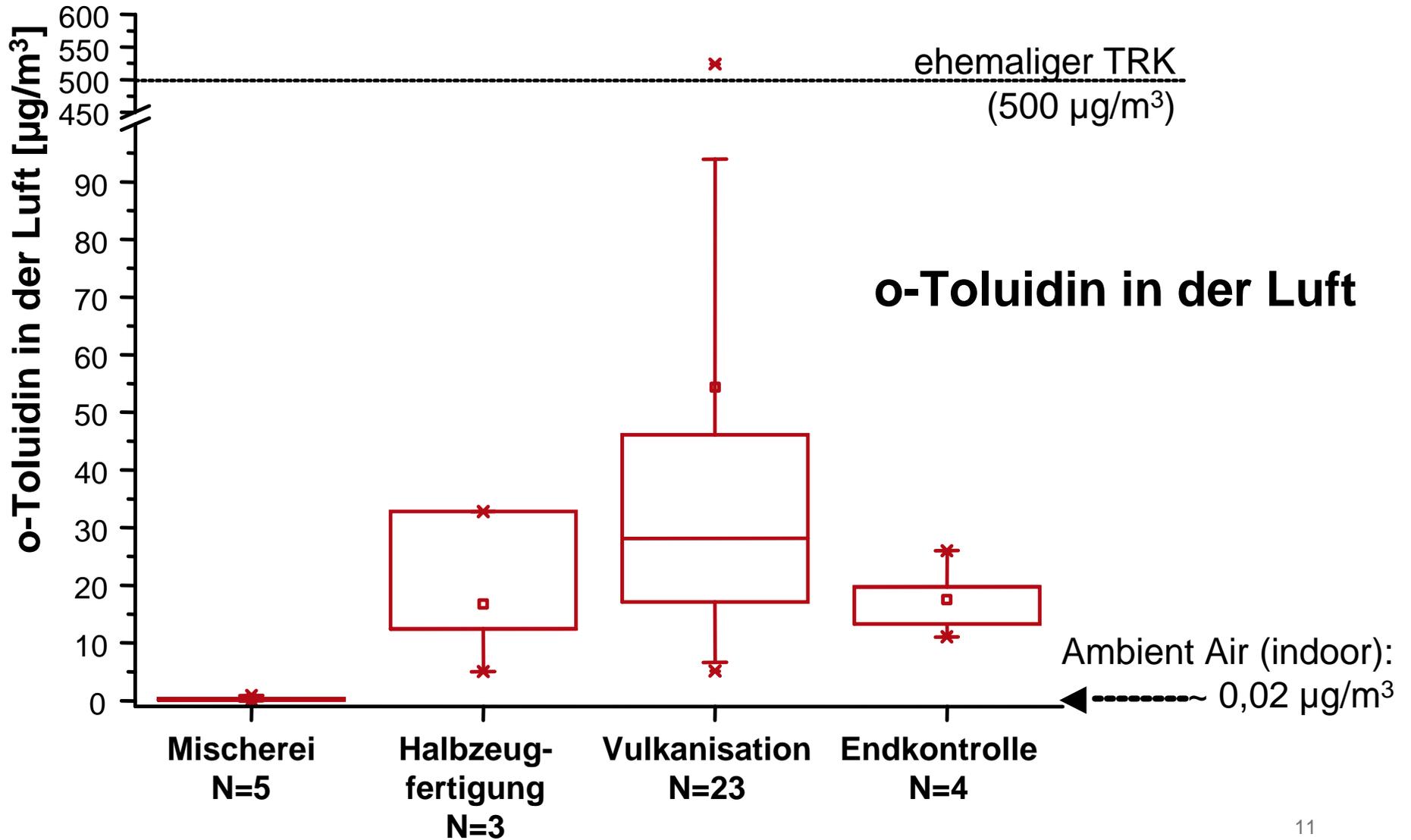
Beispiel 3: o-Toluidin in der Gummiindustrie

- **69 Arbeiter aus 4 Betrieben der Deutschen Gummiindustrie (64 männlich, 5 weiblich; 44 Raucher)**
- **Exposition gegenüber o-Toluidin aufgrund thermischer Zersetzung des Zweitbeschleunigers Di-o-Tolylguanidin (DOTG)**
- **Alter 20 – 61 Jahre (Median 37,5 Jahre)**
 - **57 personengebundene Luftmessungen**
 - **69 Nachschicht-Urinproben**
 - **67 Blutproben**

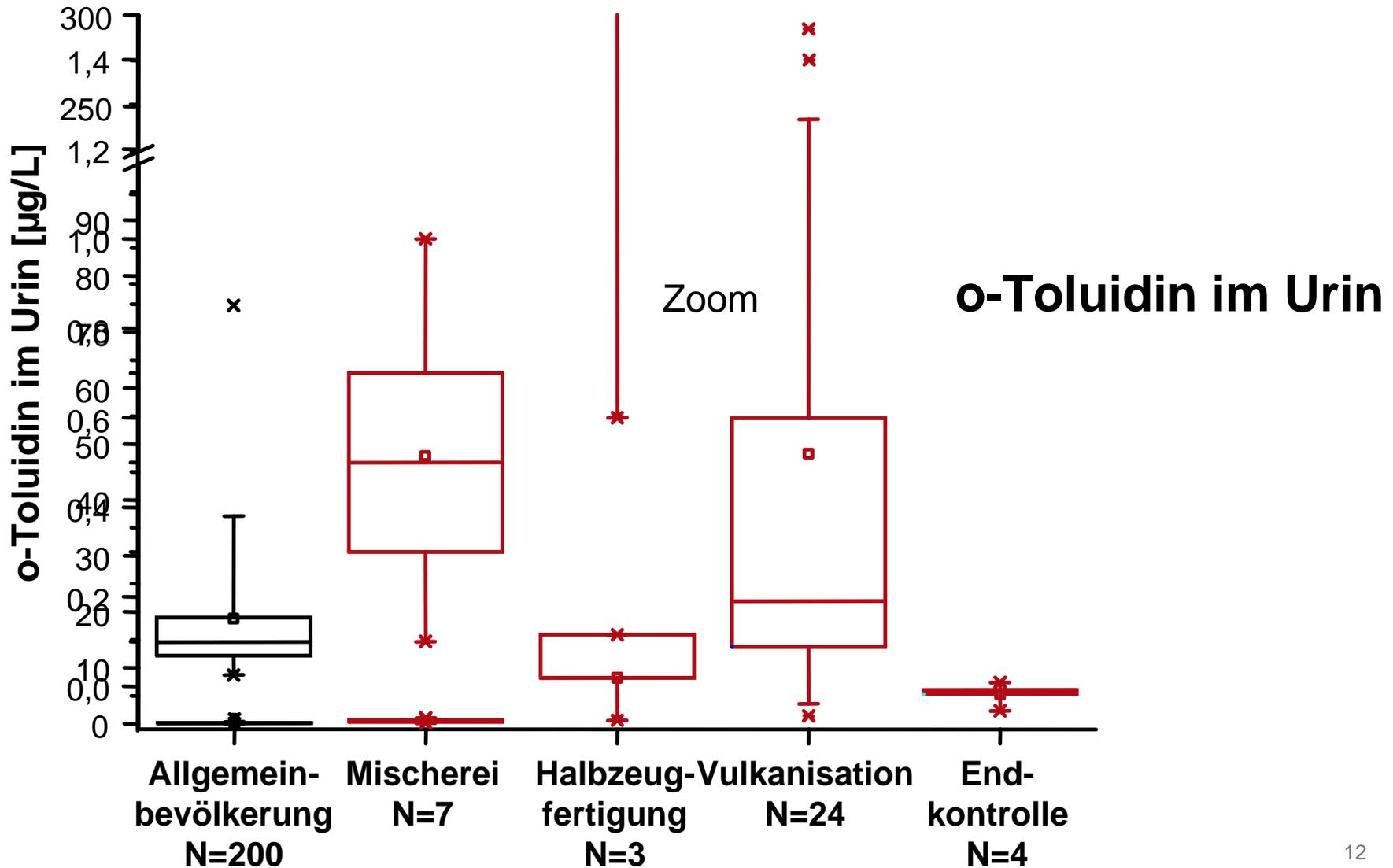


57 Beschäftigte mit vollständigen Datensätzen

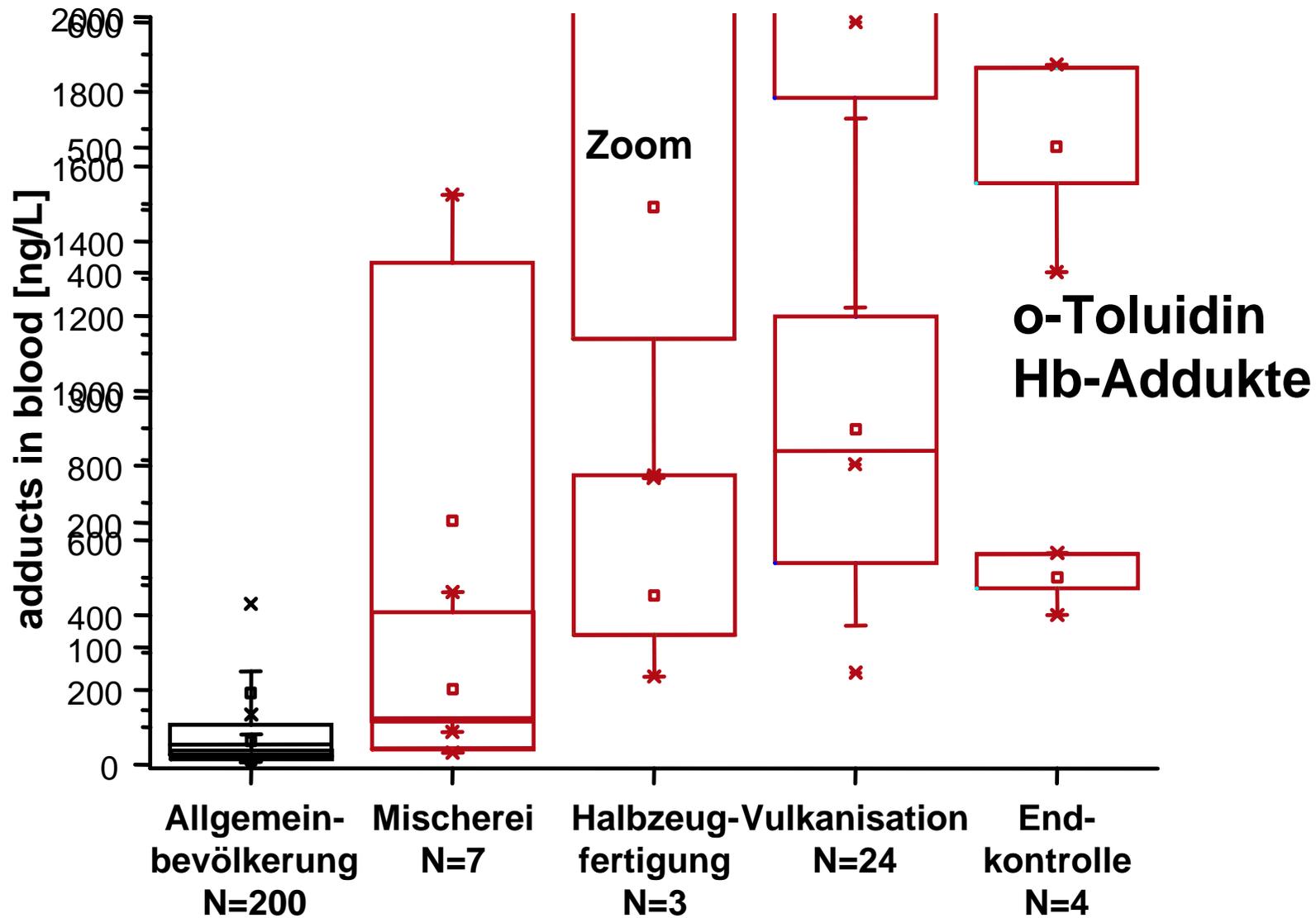
Ergebnisse: Luftmessungen (personengebunden)



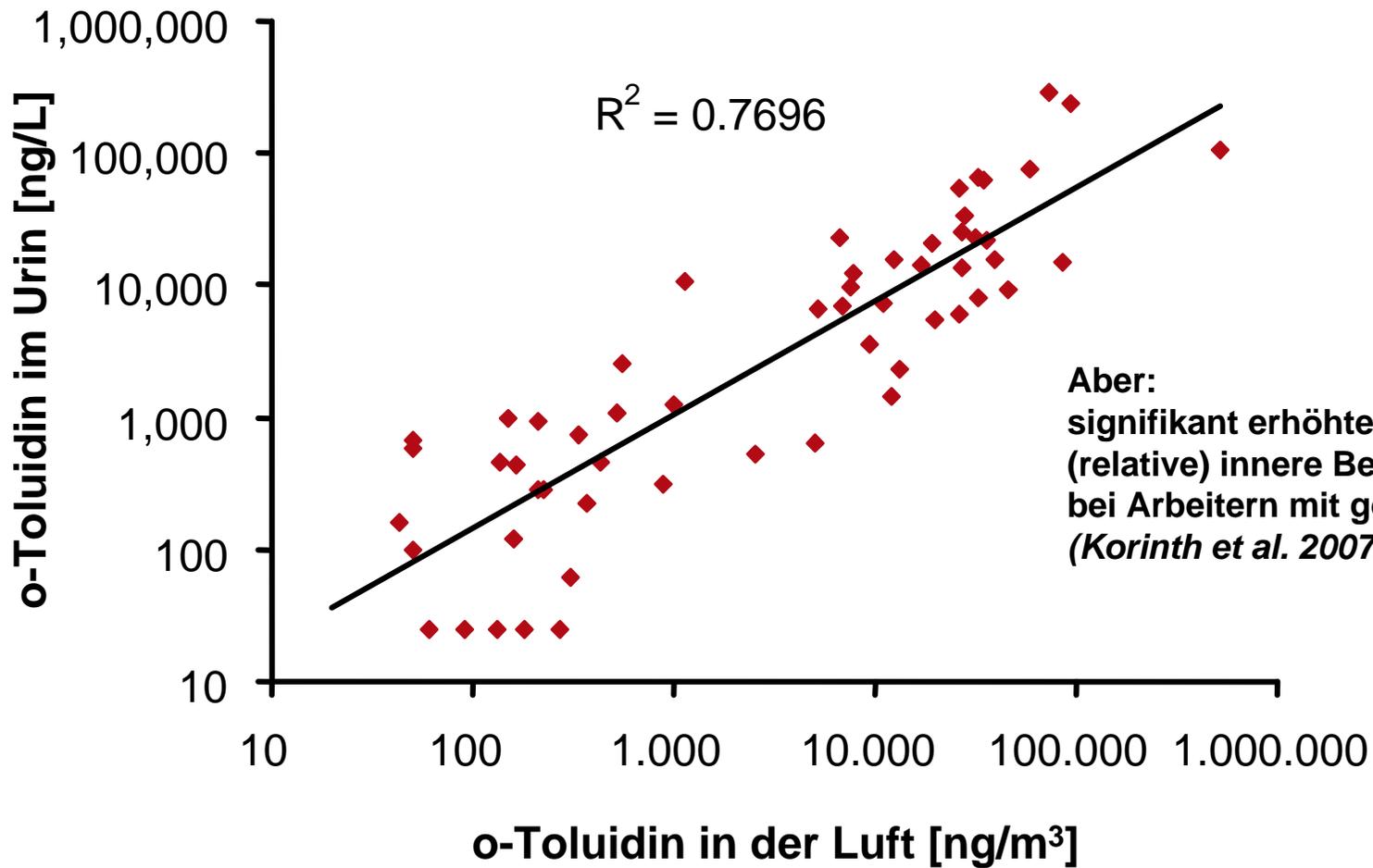
Ergebnisse: Biological Monitoring



Ergebnisse: Biological Monitoring



Ergebnisse: Assoziation Urin vs. Luft

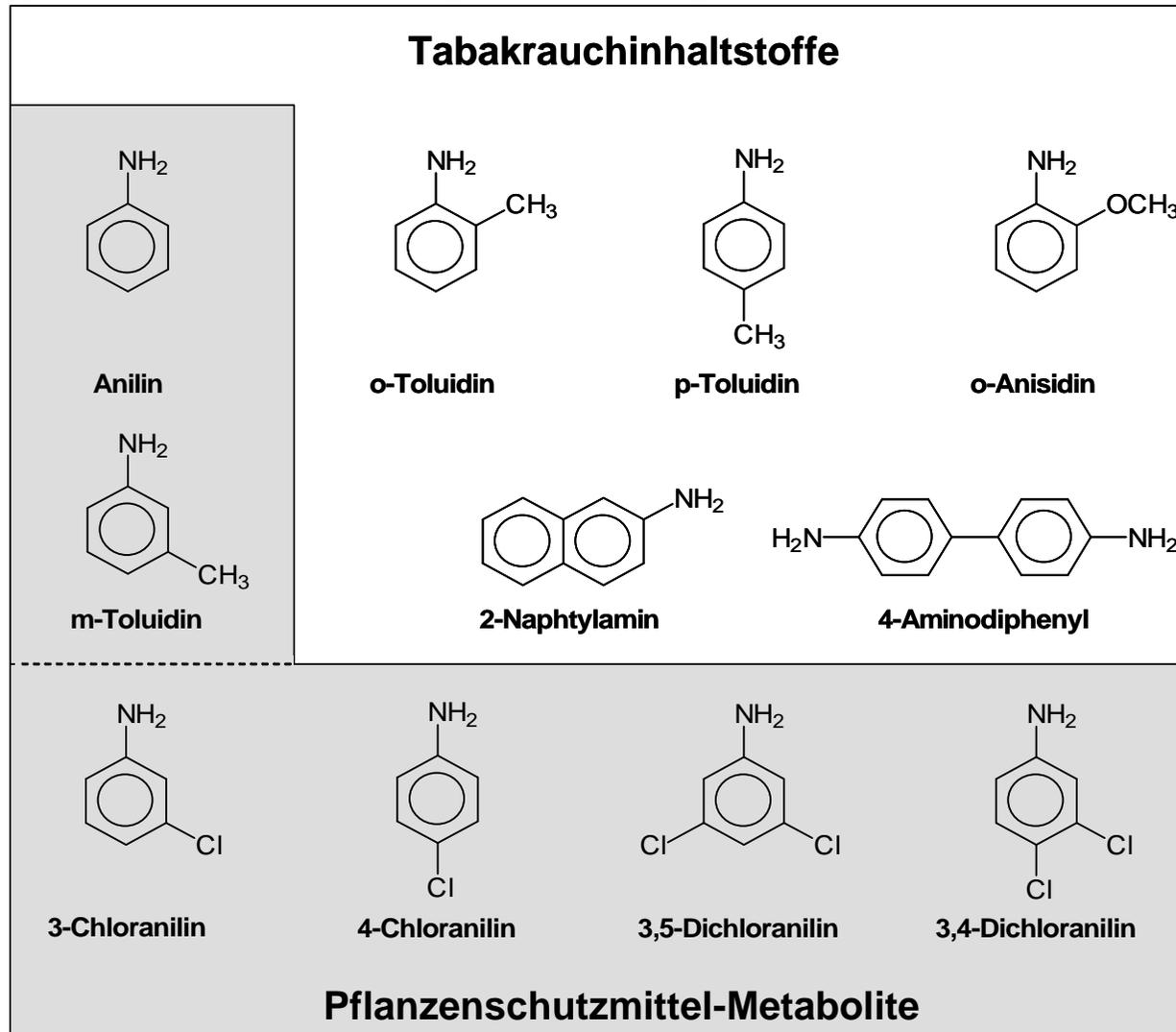


Aber:
signifikant erhöhte
(relative) innere Belastungen
bei Arbeitern mit geschädigter Haut
(Korinth et al. 2007/OEM)

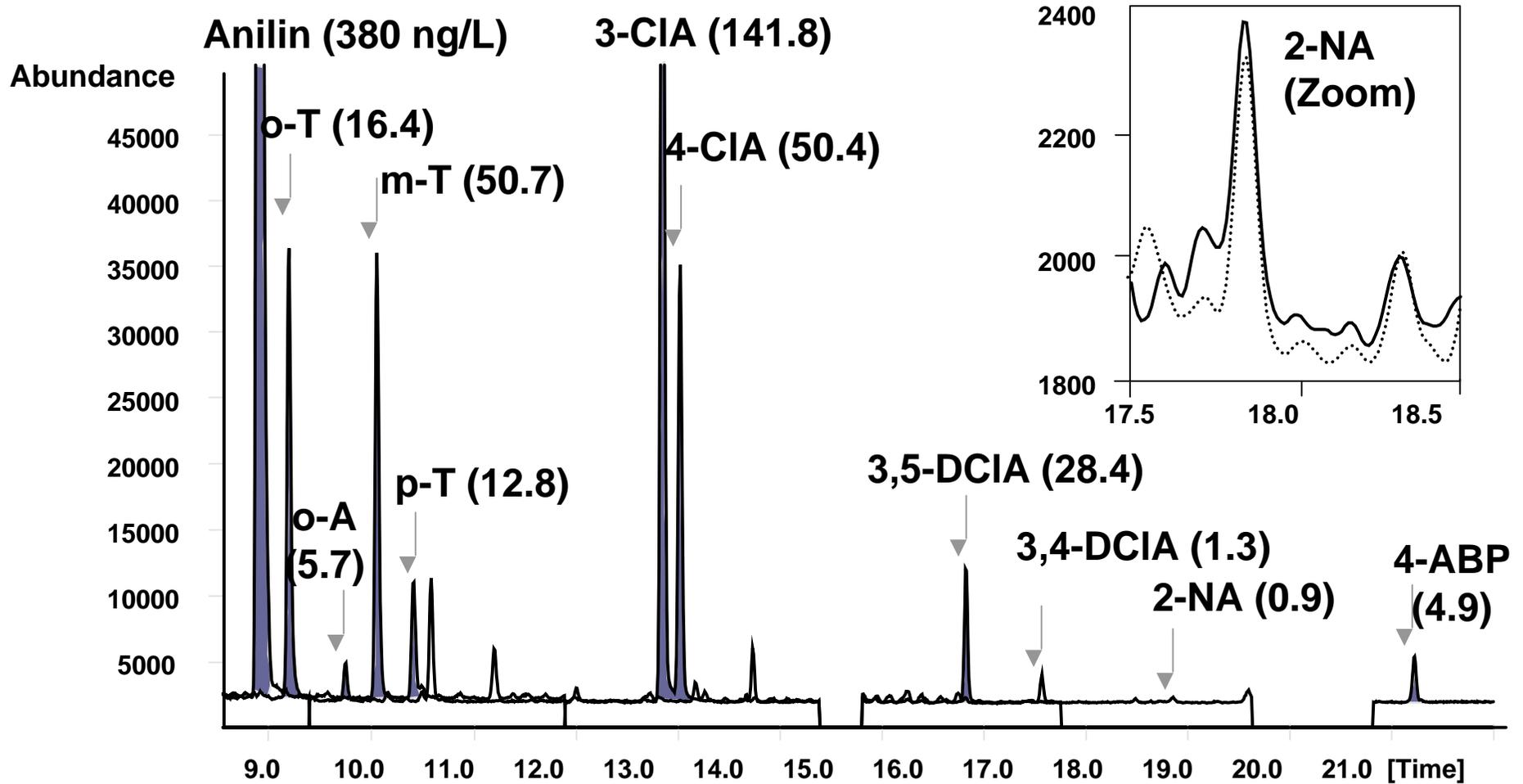
o-Toluidin in der Gummiindustrie

- ***Innere Exposition ist hauptsächlich bestimmt durch***
 - **Äußere Exposition (Arbeitsplatzluft)**
 - Abteilung/Tätigkeit
 - aber: bei geschädigter Haut kann es zu erhöhter Aufnahme kommen
- ***Innere Exposition ist nicht bestimmt durch***
 - Raucherstatus
 - Acetyliererstatus

Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung



Chromatogramm einer nativen Blutprobe (Hb-Addukte)

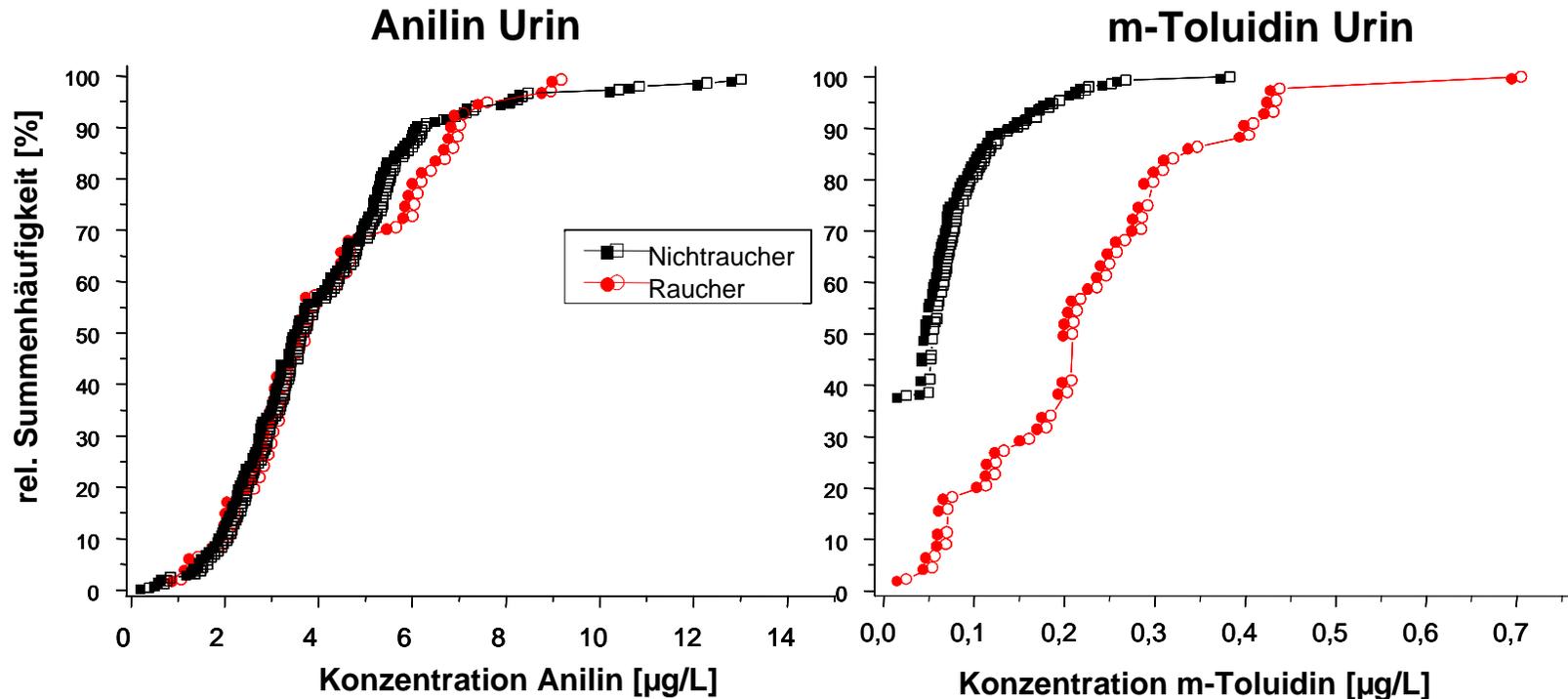


Ergebnisse Hb-Addukte (N=200)

Allgemeinbevölkerung

[ng/L]	Median	95 %	Bereich	positive Befunde
Anilin	488	3780	53-1438	100%
o-Toluidin	22,6	82	<NWG - 5929	99%
m-Toluidin	32,4	120	<NWG - 802	99,5%
p-Toluidin	8,6	34	<NWG - 503	95,5%
o-Anisidin	2,1	16	<NWG - 4500	89,4%
2-Naphthylamin	1,2	2,8	<NWG - 8,9	60%
4-Aminodiphenyl	2,4	16	<NWG - 70	95%
3-Chloranilin	7,4	47	1,1 - 411	100 %
4-Chloranilin	31,1	155	<NWG - 2414	99,5%
3,4-Dichloranilin	2,6	10	<NWG - 184	88,5%
3,5-Dichloranilin	13,0	53	<NWG - 155	99,5%

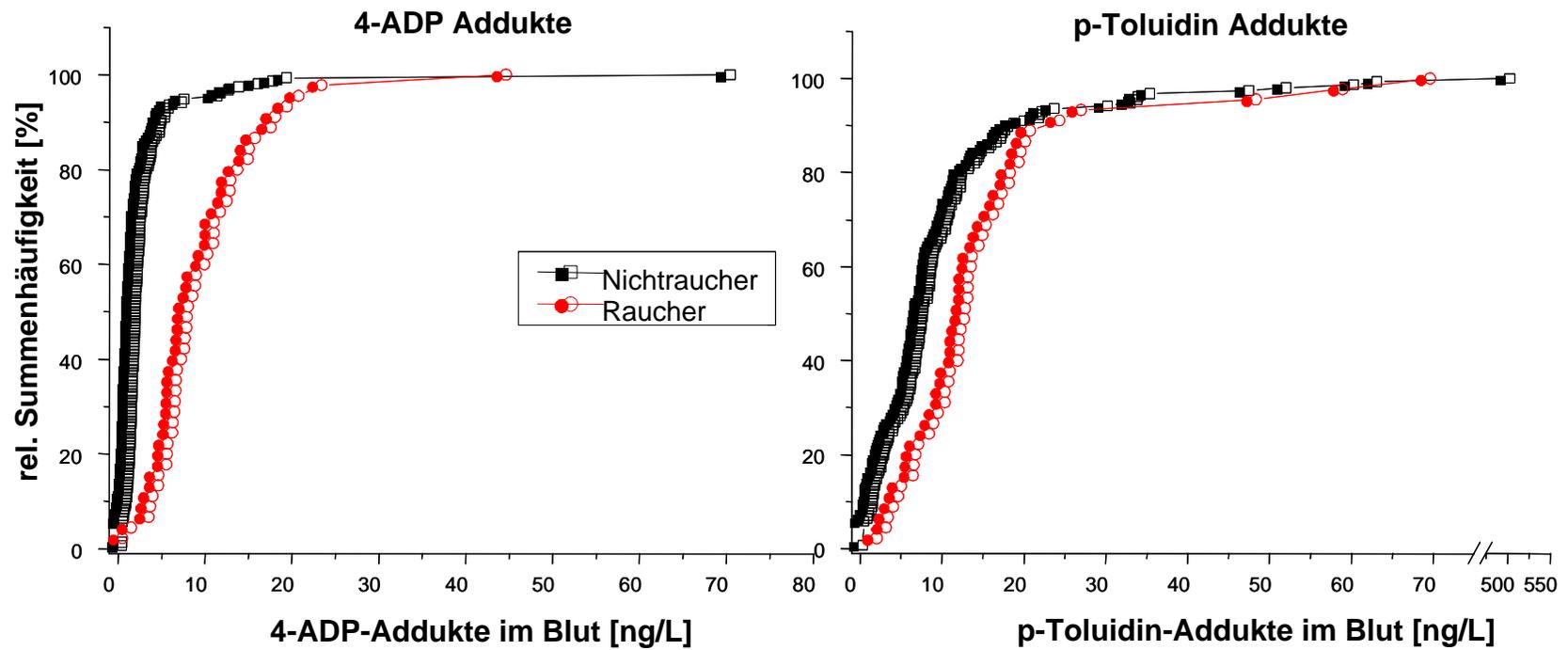
Quellenbetrachtung: Aromatische Amine im Urin



o-Anisidin
 3- und 4-Chloranilin
 3,4- und 3,5-Dichloranilin

o-Toluidin
 p-Toluidin
 2-Naphthylamin
 4-Aminodiphenyl

Quellenbetrachtung: Hb-Addukte



signifikant:
 p-Toluidin
 4-Aminodiphenyl

nicht signifikant:
 Anilin
 o-, m-Toluidin (aber erhöht)
 o-Anisidin
 2-Naphthylamin
 Mono- u. Dichloraniline

Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung

1. Durch individuellen Tabakkonsum wesentlich beeinflusst:

- o-Toluidin
- m-Toluidin
- p-Toluidin
- 4-Aminodiphenyl
- 2-Naphthylamin

2. Durch den individuellen Tabakkonsum nicht beeinflusst:

- Anilin
- o-Anisidin

3. Nicht im Tabakrauch enthaltene Arylamine (Quelle Nahrungsmittel?):

- 3-Chloranilin
- 4-Chloranilin
- 3,4-Dichloranilin
- 3,5-Dichloranilin

Zusammenfassung

- Bei hautgängigen Stoffen ist Biological Monitoring (BM) einzig geeignetes Instrument zur Expositionsabschätzung
 - aber nach GefStoffV **kein Instrument** zur Durchführung der Gefährdungsbeurteilung
- Hervorragendes Instrument zur Effektivitätsprüfung von Schutzmaßnahmen
 - aber nach GefStoffV **kein Instrument** zur Kontrolle von Schutzmaßnahmen
- Bei kanzerogenen (K1, K2) aromatischen Aminen derzeit keine Beurteilungswerte im Sinne der GefStoffV vorhanden, daher BM im Rahmen von Angebotsuntersuchungen
- Vorläufersubstanzen beachten
 - Isocyanate
 - Nitroanaloga
 - Azofarbstoffe
 - Guanidine
 - ...
- Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung beachten

Danksagung

- Institut für Arbeits-, Umwelt- und Sozialmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg (IPASUM)
- Land Baden-Württemberg (Programm Lebensgrundlage Umwelt und ihre Sicherung, BW-Plus)
- BG Chemie
- Labormitarbeiter
- beteiligte Werks- und Betriebsmediziner
- Probanden