

BASF SE, Occupational Medicine & Health Protection

## Gefahrstoff-Exposition durch Hautresorption

Michael Bader

M. Bader: Gefahrstoff-Exposition durch Hautresorption. *Zbl Arbeitsmed* 62 (2012) 134–137

**Schlüsselwörter:** Gefahrstoffe – Hautresorption – Biomonitoring

### Zusammenfassung

Die dermale Resorption ist neben der Inhalation ein Hauptaufnahmepfad für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz. Mehr als ein Drittel der mit einem Luftgrenzwert versehenen Gefahrstoffe ist als hautresorbierbar markiert; in diesen Fällen kann die Hautresorption zur Aufnahme einer aus toxikologischer Sicht relevanten Dosis führen. Die Kennzeichnung eines Stoffes als hautresorbierbar hängt dabei nicht unmittelbar von dessen Penetrationsfähigkeit ab, da bei besonders toxischen Verbindungen auch geringe perkutan aufgenommene Mengen die innere Belastung und damit das mögliche gesundheitliche Risiko erhöhen. Eine dermale Aufnahme von Gefahrstoffen am Arbeitsplatz resultiert in der Regel aus dem direkten Kontakt von Hautflächen mit Flüssigkeiten und Feststoffen oder mit kontaminierter Arbeitskleidung. Darüber hinaus können Gefahrstoffe auch aus der Arbeitsplatzatmosphäre perkutan resorbiert werden. Ein besonderer Aspekt gegenüber der inhalativen oder oralen Aufnahme von Gefahrstoffen ist die Depotwirkung der Haut, da eine innere Belastung auch nach dem Ende der äußeren Exposition erhalten bleibt und sich die Stoffkonzentrationen im Blut und damit in den Zielgeweben sogar erhöhen können. Somit kann eine toxische Wirkung mit zeitlicher Verzögerung auftreten. Für die Erfassung und quantitative Bewertung der Hautresorption von Gefahrstoffen ist das Biomonitoring sowohl in der wissenschaftlichen Forschung als auch in der arbeitsmedizinischen Praxis von zentraler Bedeutung.

### Exposure to hazardous compounds by dermal absorption

M. Bader: Exposure to hazardous compounds by dermal absorption. *Zbl Arbeitsmed* 62 (2012) 134–137

**Key words:** Hazardous Compounds – Dermal Absorption – Biological Monitoring

### Summary

Apart from inhalation, dermal absorption is one major route of exposure to hazardous compounds in the work area. More than a third of all compounds regulated by limit values in air have got a so-called “skin notation”. In these cases, dermal absorption may result in the uptake of a toxicologically relevant dose under workplace conditions. The skin notation itself does not necessarily align with the penetration rate of a compound, as in the case of highly toxic substances even small dermally absorbed amounts may significantly enhance the internal exposure and hence the potential health risk. A dermal uptake in the work area usually results from contact between the skin and substances in their liquid or solid form, or from contaminated clothes. Additionally, hazardous substances may also be absorbed through the skin from workplace air. An aspect of particular relevance is the depot effect of the skin, because the internal burden may persist or even increase in blood and target organs after the external exposure has ceased, resulting in a delayed toxic effect. Biological monitoring plays a central part in the assessment and quantitative evaluation of dermal absorption, both from the scientific and the practical occupational-medical point of view.

### Einleitung

Die perkutane Resorption stellt neben der Inhalation den Hauptaufnahmepfad für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz dar. Die Penetrationsfähigkeit eines Stoffes durch die 6 – 15 µm dicke Hornschicht (*stratum corneum*) wird dabei in erster Linie durch dessen physiko-chemische Eigenschaften und durch die effektive

Konzentration auf der Haut sowie durch die Einwirkdauer bestimmt. Ein besonderer zusätzlicher Aspekt ist die mögliche Depotwirkung der Haut: Auch nach Beendigung der Exposition können bereits in die Haut diffundierte Stoffe weiter in den Körper verteilt werden und damit die innere Belastung aufrecht erhalten bzw. erhöhen. Darüber hinaus

kann kontaminierte Arbeitskleidung zu einer dermalen Exposition beitragen.

### „H“-Markierung

Von den etwa 400 Gefahrstoffen, die in der Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 900 bzw. in der MAK- und BAT-Werte-Liste der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Ar-

Adresse des Autors:

PD Dr. rer. nat. Michael Bader ■ BASF SE ■ Occupational Medicine & Health Protection ■ 67056 Ludwigshafen

beitsstoffe („Arbeitsstoffkommission“, „MAK-Kommission“) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) mit Luftgrenzwerten belegt sind, ist etwa ein Drittel als hautresorbierbar mit einer sogenannten „H“-Markierung versehen. In diesen Fällen kann die Hautresorption einen toxikologisch relevanten Beitrag zur inneren, systemischen Belastung der Arbeitnehmer liefern. Die Einhaltung des jeweiligen Luftgrenzwertes bietet in diesen Fällen keine Gewähr für einen ausreichenden Gesundheitsschutz. Aus einer „H“-Markierung kann jedoch nicht unmittelbar geschlossen werden, dass ein Stoff besonders gut über die Haut aufgenommen wird: Das führende Kriterium ist die systemische Toxizität bzw. die Aufnahme eines nennenswerten Anteils der Hautresorption an der Gesamtbelastung. Bei sehr toxischen Gefahrstoffen kann dieses Kriterium bereits durch eine geringe perkutan resorbierte Stoffmenge erfüllt sein. Dagegen unterbleibt eine Markierung, wenn „toxische Effekte unter Bedingungen des Arbeitsplatzes nicht zu erwarten sind, unabhängig von der Penetrationsfähigkeit der Substanz“ (DFG 2011).

### Hautresorption aus der Gasphase

Ein besonderer Fall sind Stoffe, die nicht nur durch Kontamination einer Hautfläche mit dem flüssigen Gefahrstoff oder mit einem in einer Flüssigkeit gelösten Gefahrstoff, sondern direkt aus der Gasphase aufgenommen werden. Dazu gehören z.B. sogenannte „amphiphile“ Substanzen (Stoffe mit hydrophilen und lipophilen Eigenschaften) mit niedrigem Siedepunkt bzw. Dampfdruck (z.B. Glykolether, *N,N*-Dimethylformamid, *N,N*-Dimethylacetamid, *N*-Methyl-2-pyrrolidon). Während dieser Mechanismus für unpolare Stoffe mit hohem Dampfdruck von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint (Riihimäki & Pfäffli 1978, Brooke et al. 1998, Loizou et al. 1999), lassen sich beispielsweise bei dem Glykolether 2-Butoxyethanol bis zu 35 % der Metabolitenkonzentrationen im Blut und Urin auf eine dermale Resorption aus der Gasphase zurückführen (Jones et al. 2003). In diesen Fällen kann z.B. bei Überschreitung des Luftgrenzwertes das Tragen von Atem-

schutz nicht sicher gewährleisten, dass die Beschäftigten ausreichend vor dem Arbeitsstoff geschützt sind (Drexler 2000).

### Biomonitoring beim Umgang mit hautresorptiven Stoffen

Die toxikologisch relevante innere Belastung durch Gefahrstoffe, insbesondere nach Hautresorption, lässt sich nur durch ein sogenanntes „Biomonitoring“, d.h. durch die Bestimmung des Stoffes oder eines seiner Metaboliten im Körper, adäquat erfassen. Das Human-Biomonitoring stellt ein kumulatives Maß für die resultierende Belastung über alle Aufnahmepfade dar und bildet darüber hinaus auch individuelle Unterschiede in der Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Gefahrstoffen ab (Angerer & Weiss 2000). In der Tabelle 1 sind Gefahrstoffe zusammengefasst, die als hautresorbierbar markiert sind und für die von der Arbeitsstoffkommission der DFG arbeitsmedizinische Beurteilungswerte für das Biomonitoring abgeleitet wurden. Die Relevanz einer Hautresorption am Arbeitsplatz lässt sich zum Beispiel durch den Vergleich von Biomonitoring-Ergebnissen mit Gefahrstoffmessungen in der Luft untersuchen. Obgleich die Haut mit etwa 2 m<sup>2</sup> eine deutlich kleinere Durchtrittsfläche bietet als die etwa 100 m<sup>2</sup> der Lungenalveolen für eine inhalative Exposition, kann ein direkter Hautkontakt mit resorbierbaren Flüssigkeiten zu einer höheren Körperdosis führen als die Inhalation aus der Umgebungsluft.

### Beispiel *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP)

Ein Beispiel für einen gut hautresorbierbaren Stoff stellt das *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) dar, das als universelles Lösungsmittel in einer Vielzahl von Farben, Lacken, Reinigern etc. eingesetzt wird und nur eine geringe Reizwirkung auf Augen und Schleimhäute ausübt. Studien von Bader et al. (2005) und Keener et al. (2007) konnten zeigen, dass unverdünntes NMP mit einer dermalen Penetrationsrate von etwa 5,5 mg pro Quadratzentimeter und Stunde aufgenommen wird. Bereits bei einer relativ kleinen kontaminierten Hautfläche

von 100 cm<sup>2</sup> können damit etwa 550 mg NMP pro Stunde dermal resorbiert werden. Demgegenüber werden durch eine achtstündige Inhalation unter Bedingungen des Arbeitsplatzgrenzwertes von 80 mg/m<sup>3</sup> unter der Annahme eines Atemminutenvolumens von 20 Litern Luft und einer pulmonalen Retention von 90 % insgesamt etwa 700 mg NMP aufgenommen. Daher kann bereits eine kurzzeitige und relativ kleinflächige dermale Exposition gegenüber NMP, z.B. durch einen kontaminierten oder undichten Handschuh zu einer relevanten dermalen Aufnahme führen (Rawson et al. 2005). Bader et al. (2007) konnten darüber hinaus in einer human-experimentellen Studie zeigen, dass Personen mit Atemschutz nach achtstündigem Aufenthalt in einer NMP-haltigen Atmosphäre (Konzentration 80 mg/m<sup>3</sup>, entsprechend dem Arbeitsplatzgrenzwert) etwa ein Drittel der Stoffmenge absorbierten, die ohne Atemschutz insgesamt aufgenommen wurde. Dieser Anteil lässt sich auf eine direkte dermale Resorption aus der Gasphase zurückführen.

### Schlussfolgerungen

Die Aufnahme von Gefahrstoffen über die Haut kann zu einer toxikologisch relevanten inneren Belastung exponierter Beschäftigter führen. In diesen Fällen ist die Stoffkonzentration in der Luft nicht repräsentativ für die Körperdosis und das gesundheitliche Risiko. Demgegenüber lässt sich die innere Belastung für eine Reihe von wichtigen Arbeitsstoffen durch ein Biomonitoring erfassen und auf der Basis von toxikologisch fundierten Beurteilungswerten bewerten.

### Literatur

- Angerer J, Weiss T (Hrsg.) (2000) Biological Monitoring. Heutige und künftige Möglichkeiten in der Arbeits- und Umweltmedizin. Rundgespräche und Kolloquien (DFG). VCH-Wiley Verlagsgesellschaft, Weinheim
- Bader M, Keener SA, Wrbitzky R (2005) Dermal absorption and urinary elimination of *N*-methyl-2-pyrrolidone. *Int Arch Occup Environ Health* 78: 673–676
- Bader M, Wrbitzky R, Blaszkewicz M, van Thriel Ch (2007) Human experimental exposure study on the uptake and urinary elimination of *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) during simulated workplace conditions. *Arch Toxicol* 81: 335–346

DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft (2011) MAK- und BAT-Werte Liste, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 47, VCH Wiley, Weinheim

Drexler H (2000) Erfassung der individuellen Resorption. in: Biologisches Monitoring in der Arbeitsmedizin. Arbeitsgruppe Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG (Hrsg.), Gentner-Verlag Stuttgart

Jones K, Cocker J, Dodd LJ, Fraser I (2003) Factors influencing the extent of dermal absorption of solvent vapours: a human volunteer study. *Ann Occup Hyg* 47: 145–150

Keener SA, Wrbitzky R, Bader M (2007) Human volunteer study on the influence of exposure duration and dilution of dermally applied *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) on the urinary elimination of NMP metabolites. *Int Arch Occup Environ Health* 80: 327–334

Loizou GD, Jones K, Akrill P, Dyne D, Cocker J (1999) Estimation of the dermal absorption of

*m*-xylene vapor in humans using breath sampling and physiologically based pharmacokinetic analysis. *Toxicol Sci* 48:170–179

Rawson BV, Cocker J, Evans PG, Wheeler JP, Akrill PM (2005) Internal contamination of gloves: routes and consequences. *Ann Occup Hyg* 49: 535–541

Riihimäki V, Pffäfli P (1978) Percutaneous absorption of solvent vapors in man. *Scand J Work Environ Health* 4: 73–85

Tabelle 1: Gefahrstoffe mit „H“-Markierung und arbeitsmedizinischen Beurteilungswerten (Kategorie) in der MAK- und BAT-Werte-Liste der DFG (BAR Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert, BAT Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert, BLW Biologischer Leitwert, EKA Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (nicht einzeln aufgeführt), B Blut, U Urin, P Plasma, S Serum, BE Erythrocytenfraktion im Blut, Krea. Kreatinin; DFG 2011)

Stoff	Parameter	Kategorie	Beurteilungswert (Matrix)
Acrylamid	<i>N</i> -(2-Carbamoylethyl)valin	BAR	50 pmol/g Globin (B <sub>E</sub> )
	<i>N</i> -(2-Carbamoylethyl)valin	BLW	550 pmol/g Globin (B <sub>E</sub> )
	<i>N</i> -(2-Carbamoylethyl)valin	EKA	(B <sub>E</sub> )
	<i>S</i> -(2-Carbamoylethyl)mercaptursäure	BAR	100 µg/g Krea. (U)
Acrylnitril	<i>N</i> -(2-Cyanoethyl)valin	BAR	15 pmol/g Globin (B <sub>E</sub> )
	<i>N</i> -(2-Cyanoethyl)valin	EKA	(B <sub>E</sub> )
4-Aminobiphenyl	4-Aminobiphenyl (aus Hb-Addukt)	BAR	15 ng/L (B <sub>E</sub> )
Anilin	Anilin	BAT	1 mg/L (U)
	Anilin (aus Hb-Addukt)	BAT	100 µg/L (BE)
Benzol	Benzol	EKA	(B)
	trans,trans-Muconsäure	EKA	(U)
	<i>S</i> -Phenylmercaptursäure	EKA	(U)
Bleitetraethyl	Bleidiethyl	BAT	25 µg/L (U)
	Gesamt-Blei	BAT	50 µg/L (U)
Bleitetramethyl	Gesamt-Blei	BAT	50 µg/L (U)
1-Brompropan	<i>S</i> -( <i>n</i> -Propyl)mercaptursäure	EKA	(U)
2-Butanon (Methylethylketon)	2-Butanon	BAT	5 mg/L (U)
2-Butoxyethanol und 2-Butoxyethylacetat	2-Butoxyessigsäure	BAT	50 mg/L (U)
	2-Butoxyessigsäure (nach Hydrolyse)	BAT	100 mg/L (U)
<i>p</i> -tert.-Butylphenol	<i>p</i> -tert.-Butylphenol (nach Hydrolyse)	BAT	2 mg/L (U)
Cadmium und seine anorganischen Verbindungen	Cadmium	BAR	0,8 µg/L (U)
	Cadmium	BAR	1,0 µg/L (B)
Cobalt und Cobaltverbindungen	Cobalt	EKA	(U)
Cyclohexanon	1,2-Cyclohexandiol (nach Hydrolyse)	EKA	(U)
	Cyclohexanol (nach Hydrolyse)	EKA	(U)
4,4'-Diaminodiphenylmethan	4,4'-Diaminodiphenylmethan (nach Hydrolyse)	BAR	< 0,5 µg/L (U)
	4,4'-Diaminodiphenylmethan (aus Hb-Addukt)	BAR	< 0,5 ng/L (BE)
1,2-Dichlorbenzol	1,2-Dichlorbenzol	BAT	140 µg/L (B)
	3,4- und 4,5-Dichlorkatechol (nach Hydrolyse)	BAT	150 mg/g Krea. (U)
1,4-Dichlorbenzol	2,5-Dichlorphenol (nach Hydrolyse)	EKA	(U)
<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	<i>N</i> -Methylacetamid + <i>N</i> -Hydroxy- <i>N</i> -methylacetamid	BAT	30 mg/g Krea. (U)
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	<i>N</i> -Methylformamid + <i>N</i> -Hydroxy- <i>N</i> -methylformamid	BAT	35 mg/L (U)
Dimethylsulfat	<i>N</i> -Methylvalin	EKA	(B <sub>E</sub> )
Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat	4,4'-Diaminodiphenylmethan (nach Hydrolyse)	BLW	10 µg/L (U)
1,2-Epoxypropan	<i>N-R,S</i> -(2-Hydroxypropyl)valin	BAR	10 pmol/g Globin (B <sub>E</sub> )
	<i>S</i> -(2-Hydroxypropyl)mercaptursäure	BAR	25 µg/g Krea. (U)

2-Ethoxyethanol und 2-Ethoxyethylacetat	2-Ethoxyessigsäure (nach Hydrolyse)	BAT	50 mg/L (U)
Ethylbenzol	Mandelsäure + Phenylglyoxylsäure Summe 2-/4-Ethylphenol (nach Hydrolyse) Mandelsäure + Phenylglyoxylsäure	BAT EKA EKA	300 mg/L (U) (U) (U)
Ethylenglykoldinitrat	Ethylenglykoldinitrat	BAT	0,3 µg/L (B)
Ethylenoxid	N-(2-Hydroxyethyl)valin	EKA	(B <sub>E</sub> )
Fluorwasserstoff und anorganische Fluorverbindungen	Fluorid Fluorid	BAT BAT	7 mg/g Krea. (nach Schicht) 4 mg/g Krea. (vor nachfolgender Schicht)
Hexachlorbenzol	Hexachlorbenzol	BAT	150 µg/L (P/S)
2-Hexanon	2,5-Hexandion + 4,5-Dihydroxy-2-hexanon (nach Hydrolyse)	BAT	5 mg/L (U)
Hydrazin	Hydrazin	EKA	(U, P)
Kresol (alle Isomeren)	Kresol (Summe aller Isomeren nach Hydrolyse)	BLW	200 mg/L (U)
Lindan (γ-1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan)	Lindan	BAT	25 µg/L (P/S)
Methanol	Methanol	BAT	30 mg/L (U)
2-Methoxyethanol und 2-Methoxyethylacetat	2-Methoxyessigsäure 2-Methoxyessigsäure (nach Hydrolyse)	BAT BAT	15 mg/L (U) 15 mg/L (U)
4-Methylpentan-2-on (Methylisobutylketon)	4-Methylpentan-2-on	BAT	3,5 mg/L (U)
N-Methyl-2-pyrrolidon	5-Hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidon	BAT	150 mg/L (U)
Nitrobenzol	Anilin (aus Hb-Addukt)	BAT	100 µg/L (B)
Parathion	p-Nitrophenol (nach Hydrolyse) Acetylcholinesterase-Aktivität	BAT BAT	500 µg/L (U) 70 % (BE)
Pentachlorphenol	Pentachlorphenol Pentachlorphenol (nach Hydrolyse)	EKA EKA	(P/S) (U)
Perfluorooctansäure und ihre anorganischen Salze	Perfluorooctansäure	BAT	5 mg/L (S)
Phenol	Phenol (nach Hydrolyse)	BLW	200 mg/L (U)
Polychlorierte Biphenyle	PCB 28 PCB 52 PCB 101	BAR BAR BAR	0,02 µg/L (P/S) < 0,01 µg/L (P/S) < 0,01 µg/L (P/S)
iso-Propylbenzol (Cumol)	2-Phenyl-2-propanol Iso-Propylbenzol	BAT BAT	50 mg/g Krea. (U) 2 mg/L (B)
Schwefelkohlenstoff	2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure	BAT	2 mg/g Krea. (U)
Selen und seine anorganischen Verbindungen	Selen	BAT	150 µg/L (S)
Tetrachlorethen	Tetrachlorethen	EKA	(B)
Tetrachlormethan	Tetrachlormethan	BAT	3,5 µg/L (B)
Tetrahydrofuran	Tetrahydrofuran	BAT	2 mg/L (U)
o-Toluidin	o-Toluidin (nach Hydrolyse)	BAR	0,2 µg/L (U)
Toluol	Toluol o-Kresol (nach Hydrolyse)	BAT BAT	600 µg/L (B) 1,5 mg/L (U)
2,4-Toluylendiamin	2,4-Toluylendiamin (nach Hydrolyse)	EKA	(U)
1,1,1-Trichlorethan (Chloroform)	1,1,1-Trichlorethan	BAT	550 µg/L (B)
Trichlorethen	Trichloressigsäure	BAR EKA	0,07 mg/L (U) (U)
2,4,6-Trinitrotoluol	4-Amino-2,6-dinitrotoluol 2-Amino-4,6-dinitrotoluol	BAR BAR	< 1 µg/L (U) < 4 µg/L (U)
Xylol (alle Isomere)	Xylol Summe der Methylhippursäuren	BAT BAT	1,5 mg/L (B) 2000 mg/L (U)