



T. Göen

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

Biomonitoring von beruflichen und außerberuflichen Pestizidbelastungen

Auch wenn Deutschland ein Industrieland ist, werden heute noch mehr als die Hälfte des Landes landwirtschaftlich genutzt. Die intensive landwirtschaftliche Nutzung ist mit der Verwendung und dem Austrag hoher Mengen an Pflanzenschutzmitteln verbunden. 2014 wurden in Deutschland 117.743 t Pflanzenschutzmittel für den Verbrauch abgegeben [1]. Hinzu kommen weitere Mengen an Pestiziden, die als Biozide zum Schutz des Menschen und von Produkten und Erzeugnissen gegen Schadorganismen eingesetzt werden. Eine Exposition gegenüber Pestiziden liegt somit sowohl beim gewerblichen Anwender als auch beim Verbraucher vor. Dabei ist i. d. R. nicht der inhalative, sondern der dermale Aufnahmeweg für die Belastung des Menschen von größerer Bedeutung [2–5], so dass Luftmessungen nur eine mangelhafte Abschätzung der Belastungshöhe gewährleisten können. Eine korrekte Quantifizierung der individuellen Belastung mit Pestiziden ermöglicht dagegen das Biomonitoring, bei dem die Konzentrationen der Wirkstoffe bzw. deren Metaboliten in Körperflüssigkeiten bestimmt werden.

Da ein Biomonitoring aufgrund des stoffspezifischen Metabolismus und toxikokinetischen Verhaltens ein Stoffgruppen-übergreifendes Belastungsscreening nicht erlaubt, stellt sich die Aufgabe, für einzelne Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen effektive Biomonitoringparameter zu ermitteln sowie dafür zuverlässige Analyseverfahren zu entwickeln und bereitzustellen. Der Artikel gibt eine Übersicht, welche Parameter und

Verfahren derzeit für ein Biomonitoring von Pestiziden entwickelt wurden, und erläutert, wie spezifisch die Belastung gegenüber Stoffgruppen oder Einzelwirkstoffen damit beurteilt werden kann.

Häufig eingesetzte Pestizide

Da für Pflanzenschutzmittel nicht nur eine Zulassung benötigt wird, sondern Hersteller und Vertreiber gemäß § 64 des Pflanzenschutzmittelgesetzes verpflichtet sind, die Mengen der Pflanzenschutzmittel und darin enthaltenen Wirkstoffe, die im Inland abgegeben bzw. ausgeführt werden, dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) jährlich zu melden, existiert für diesen Bereich der beste Überblick über die eingesetzten Stoffe. Im Jahr 2014 wurden insgesamt 776 Pflanzenschutzmittel und 276 Wirkstoffe für den Pflanzenschutz zugelassen [1]. Hauptsächlich handelt es sich dabei um Unkrautbekämpfungsmittel (Herbizide), Pilz- und Sporenbekämpfungsmittel (Fungizide), Insektenvertilgungsmittel (Insektizide) sowie Milben- und Zeckenbekämpfungsmittel (Akarizide). Zu den besonders häufig eingesetzten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen gehören

- Carbamate (Herbizide, Fungizide und Insektizide),
- Glyphosat (Herbizid),
- Neonikotinoide (Insektizide),
- Organophosphate (Insektizide und Akarizide),
- Phenoxy-carbonsäuren (Herbizide),

- Pyrethrum und Pyrethroide (Insektizide und Akarizide) und
- Triazine (Herbizide).

Parameter für Wirkstoffgruppen und einzelne Wirkstoffe

Glyphosat, Phenoxy-carbonsäuren und einige Neonikotinoide sind sehr polare Verbindungen und werden nach Inkorporation zum großen Teil auch ohne metabolische Umwandlung wieder schnell über den Urin ausgeschieden. Demzufolge eignet sich für diese Stoffe die Bestimmung der unveränderten Wirkstoffe in Urin für ein Biomonitoring. Für fast alle anderen oben genannten Pestizide gilt, dass sie im menschlichen Körper einem schnellen Abbau unterliegen, wobei die gebildeten Metaboliten vornehmlich über den Urin ausgeschieden werden [6, 7]. Dies bedeutet, dass hierfür die unveränderten Wirkstoffe keine geeigneten Biomonitoringparameter darstellen, sondern ein Biomonitoring von derartigen Pestizidbelastungen auf Basis der Bestimmung der Metaboliten konzipiert werden muss. Dabei gilt es, jeweils zu klären, ob die Metaboliten eine chemische Struktur aufweisen, die eine spezifische Rückführung auf den einzelnen Wirkstoff oder zumindest auf die Wirkstoffgruppe zulässt.

Im Folgenden werden für die einzelnen Wirkstoffgruppen der Metabolismus und die daraus resultierenden Biomonitoringparameter erläutert. Eine Zusammenstellung der Biomonitoringparameter und eine Kategorisierung anhand deren Spezifität erfolgt in **Tab. 1**. Unab-

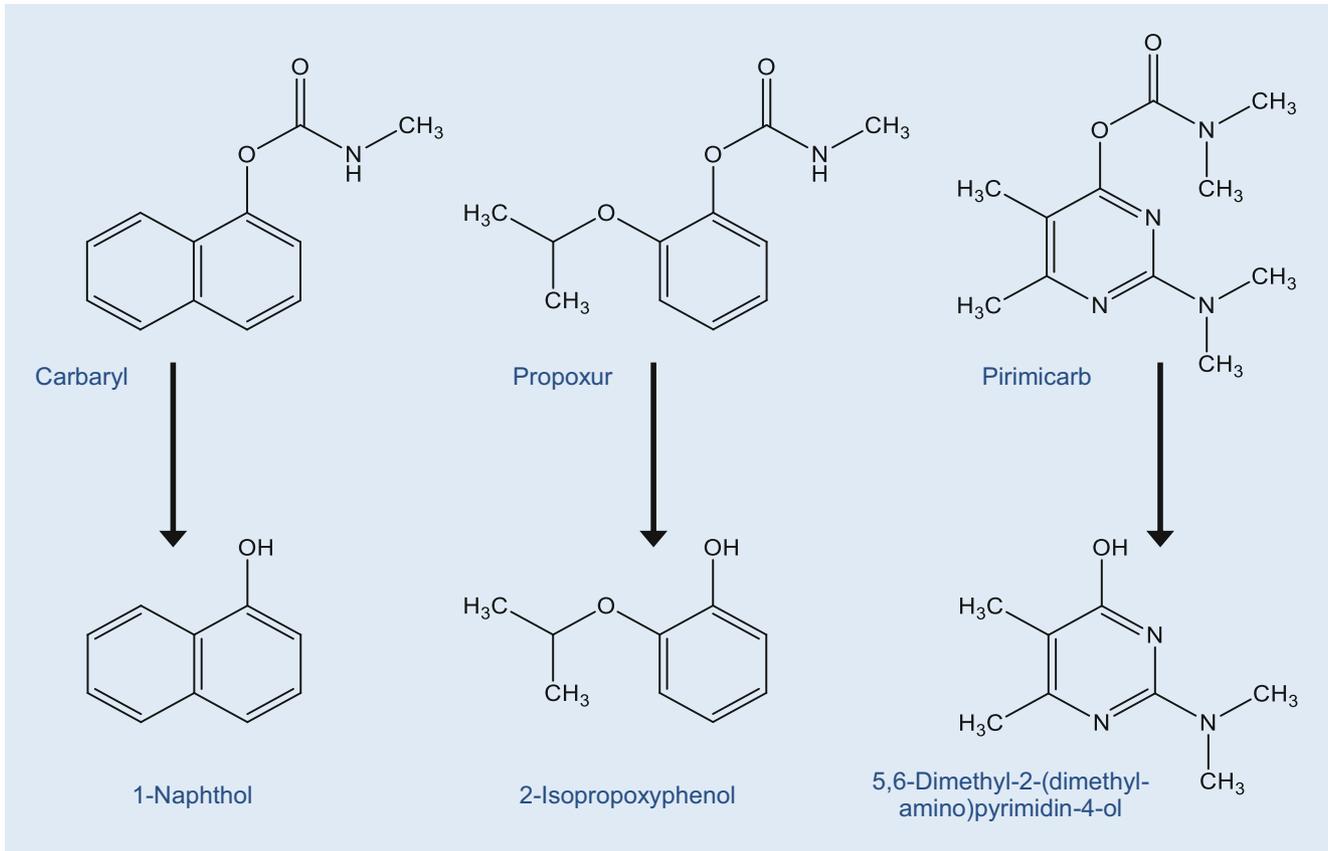


Abb. 1 ▲ Bildung phenolischer Metaboliten bei drei ausgewählten Carbamaten

hängig von der spezifischen Rückführbarkeit eines Metaboliten auf einen bestimmten Wirkstoff kann eine zuverlässige Beurteilung von Befunden auf der Basis von Metabolitenausscheidungen im Urin dadurch eingeschränkt sein, dass nicht nur eine äußere Belastung mit dem Wirkstoff, sondern auch mit einem seiner Metaboliten bestehen kann. Dies ist insbesondere bei umweltbedingten Belastungen und für Metaboliten, die bereits exogen gebildet werden können, möglich.

Carbamate

Carbamate sind Ester der Carbaminsäure $[R'(R'')N-C(=O)OR''']$, wobei die Reste am Stickstoff i. d. R. einfache Alkylgruppen oder Wasserstoff sind. Bei dem an der Esterfunktion gebundenen Rest handelt es sich fast immer um einen aromatischen Rest, der nach metabolischer Esterspaltung eine phenolische Verbindung bildet, die entweder in freier Form oder konjugiert über den Urin ausgeschieden wird

[8]. In **Abb. 1** ist die Bildung dieser phenolischen Metaboliten am Beispiel dreier besonders bedeutender Carbamat-Wirkstoffe dargestellt.

Die Bestimmung dieser phenolischen Metaboliten erlaubt dabei einen sehr spezifischen Nachweis für die Belastung mit den einzelnen Wirkstoffen. In einigen wenigen Fällen werden diese Metaboliten von 2 Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffgruppe, z. B. Carbofuran und Carboisulfan, oder von mehreren Wirkstoffen aus verschiedenen Wirkstoffgruppen, z. B. Carbaryl und Naphthalin, gebildet. Insbesondere im letzten Fall führt dies zu einer eingeschränkten Spezifität des Biomonitoringparameters.

Glyphosat

Das Glyphosat [N-(Phosphonomethyl)glycin] ist derzeit der mengenmäßig bedeutsamste Herbizidwirkstoff. Hierbei handelt es sich um ein Phosphonsäure-Derivat, welches sich weder hinsichtlich der chemischen Struktur

noch aufgrund seiner Wirkweise einer der beschriebenen Wirkstoffgruppen zuordnen lässt. Glyphosat ist eine sehr polare Verbindung und wird demzufolge im Gegensatz zu den meisten anderen Wirkstoffen auch ohne metabolische Umwandlung sehr schnell und nahezu quantitativ über den Urin ausgeschieden [9]. Ein kleiner Anteil des Glyphosats wird zur Aminomethylphosphonsäure (AMPA) umgewandelt, die ebenfalls über den Urin ausgeschieden wird. Somit kann neben der Bestimmung des unveränderten Wirkstoffs in Urin auch die Quantifizierung von AMPA in Urin prinzipiell als Biomonitoringparameter von Glyphosat-Belastungen herangezogen werden. Obwohl die AMPA-Ausscheidung nicht aus einem anderen Wirkstoff resultieren kann, wird die Aussagekraft dieses Parameters dadurch eingeschränkt, dass dieser Metabolit auch über einen ökologischen Abbau des Glyphosats gebildet und anschließend aufgenommen werden kann. Der Bestimmung des unveränderten Wirk-

T. Göen

Biomonitoring von beruflichen und außerberuflichen Pestizidbelastungen

Zusammenfassung

Hintergrund. Für eine angemessene Gefährdungsbeurteilung von Pestizidbelastungen bei beruflichen Anwendern sowie beim Verbraucher ist ein entsprechendes Biomonitoring durchzuführen.

Fragestellung. Zu klären ist, welche Untersuchungsparameter für ein derartiges Biomonitoring bisher entwickelt worden sind, wie spezifisch die Parameter die Belastung mit Wirkstoffen anzeigen und welche Leistungsfähigkeit die analytischen Methoden aufweisen.

Material und Methoden. Zur Beantwortung dieser Fragen wurden die toxikologischen, arbeitsmedizinischen und chemisch-analytischen Fachpublikationen zum Metabolismus, zu analytischen Leistungsmerkmalen sowie hinsichtlich der Verfügbarkeit von

Beurteilungswerten für die Wirkstoffgruppen Carbamate, Neonikotinoide, Organophosphate, Phenoxycarbonsäuren, Pyrethroide und Triazine sowie für den Wirkstoff Glyphosat ausgewertet.

Ergebnisse. Die betrachteten Wirkstoffe werden nach Inkorporation entweder unverändert oder nach metabolischer Umwandlung sehr schnell über den Urin ausgeschieden. Ein Biomonitoring auf Basis der renalen Ausscheidung der unveränderten Wirkstoffe ist beim Glyphosat, bei den Neonikotinoiden sowie bei den Phenoxycarbonsäuren möglich. Ein substanzspezifisches Biomonitoring wird darüber hinaus bei den Carbamaten, Organophosphaten, Pyrethroiden und Triazinen durch die Bestimmung spezifischer Metaboliten gewährleistet. Daneben können

aber auch Metaboliten im Urin bestimmt werden, die aus mehreren Wirkstoffen gebildet werden und demzufolge dafür geeignet sind, die Belastung gegenüber einer bestimmten Wirkstoffgruppe anzuzeigen.

Schlussfolgerungen. Für den Großteil der heute eingesetzten Pestizide existieren Biomonitoringparameter, die für die Gefährdungsbeurteilung exponierter Personen verwendet werden können. Die dazu bereit gehaltenen Analysemethoden erfassen i. d. R. nicht nur den beruflichen, sondern auch den umweltbedingten Belastungsbereich.

Schlüsselwörter

Biomonitoring · Biozide · Chemikalienbelastung · Pestizide · Pflanzenschutzmittel

Biomonitoring of occupational and environmental exposure to pesticides

Abstract

Background. An adequate human biomonitoring is necessary for a valid risk assessment of pesticide exposure in occupational applications as well as in consumers.

Objectives. Identification of existing parameters for human biomonitoring of pesticide exposure, the specificity of the parameters and the performance of analytical procedures used for this purpose.

Methods. Review of publications in toxicology, occupational medicine and analytical chemistry with regard to the metabolism of carbamates, neonicotinoids, organophosphates, phenoxy carboxylic acids, pyrethroids, triazines and glyphosates as

well as available analytical methods and assessment values.

Results. After systemic absorption the substances are rapidly excreted via urine either unchanged or after metabolic transformation. Human biomonitoring based on renal elimination of the unchanged agent is feasible for glyphosates, neonicotinoids and phenoxy carboxylic acids. In contrast, a substance-specific biomonitoring of carbamates, organophosphates, pyrethroids and triazines can only be performed by the assessment of specific metabolites in urine. Moreover, the determination of metabolites that can be derived from several pesticides of the same group, demonstrates an alternative

biomonitoring approach, which can be used for the assessment of the cumulative exposure to a group of substances.

Conclusions. Human biomonitoring parameters exist for most currently used synthetic pesticides, which can be used for the risk assessment of exposed individuals. Almost all existing analytical procedures enable the determination of pesticide exposure in the occupational as well as environmental exposure range.

Keywords

Biomonitoring · Biocides · Chemical exposure · Pesticides · Plant protection products

stoffs kommt damit eine deutlich höhere Aussagekraft zu.

Neonikotinoide

Neonikotinoide sind synthetische Insektizide, deren Wirkung auf die kompetitive Bindung an den nikotinischen Acetylcholinrezeptor von Nervenzellen und der damit verbundenen Störung der Nervenreizweiterleitung begründet ist. Um effektiv an diesen Rezeptor binden zu können, ist eine bestimmte

Strukturanalogie zum Nikotin notwendig. Wirkstoffe, welche die benötigten Strukturmerkmale besitzen, sind zum einen 6-Chlor-3-pyridinylmethylamine, wie z. B. Imidacloprid und Acetamiprid, und zum anderen 2-Chlor-1,3-thiazol-5-ylmethylamine, wie z. B. Clothianidin und Thiametoxam [10]. In ersten Bevölkerungsstudien konnte gezeigt werden, dass für den Großteil der Neonikotinoide die Quantifizierung der unveränderten Wirkstoffe in Urin als Biomonitoringparameter herangezogen

werden kann [11, 12]. Für Imidacloprid ist aus Tierversuchen bekannt, dass die 6-Chlornikotinsäure bzw. dessen Glycin-Konjugat die Hauptmetaboliten in Urin darstellen [13]. Gleiches gilt für strukturverwandte Verbindungen, so dass dieser Parameter keine Substanzsondern eine Wirkstoffgruppenspezifität aufweist. Anders verhält es sich für das Neonicotinoid Flonicamid, aus dem 4-Trifluormethylnikotinsäure als spezifischer Metabolit gebildet wird [14]. In **Abb. 2** sind die Strukturen von Niko-

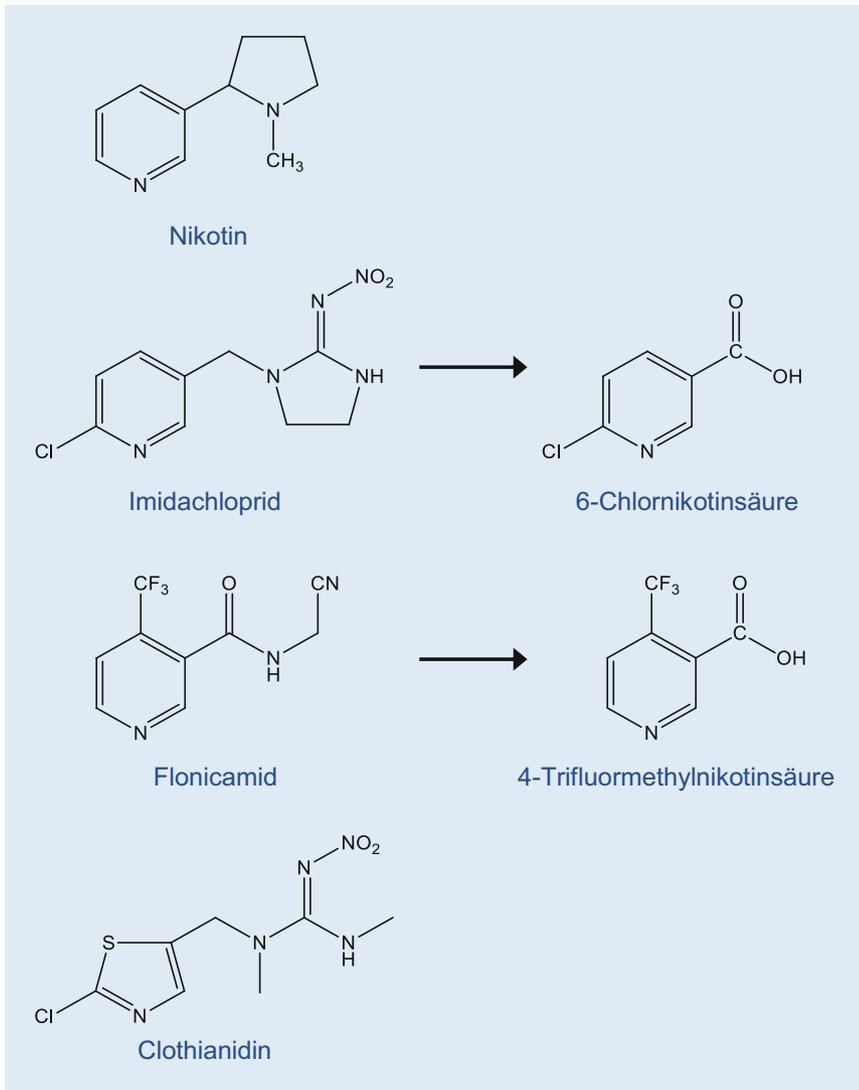


Abb. 2 ▲ Strukturen von Nikotin, wichtigen Neonikotinoiden und deren Metaboliten

tin, wichtigen Nicotinoiden und deren Metaboliten dargestellt.

Organophosphate

Die mit Abstand größte Zahl an Wirkstoffen ist der Gruppe der Organophosphate zuzuordnen. Ihr gemeinsames Strukturmerkmal ist die dreifach veresterte Phosphorsäuregruppe, wobei häufig 1 Sauerstoffatom oder sogar 2 Sauerstoffatome durch Schwefel ersetzt sind, so dass in diesen Fällen Thiophosphorsäureester bzw. Dithiophosphorsäureester vorliegen. Zwei Säurefunktionen sind nahezu bei allen Organophosphaten entweder methyliert oder ethyliert. Dagegen weist die dritte Säurefunktion einen spezifi-

schon Rest auf, bei dem es sich häufig um einen Aromaten handelt. Im humanen Metabolismus wird vornehmlich diese dritte Estergruppe gespalten, so dass einerseits Dimethylphosphat, Dimethylthiophosphat, Dimethyldithiophosphat, Diethylphosphat, Diethylthiophosphat oder Diethyldithiophosphat und andererseits häufig ein phenolischer Metabolit entstehen [15, 16]. Sowohl die Phosphorsäurediester als auch die phenolischen Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden, wobei die phenolischen Verbindungen i. d. R. vorher mit Glukuronsäure oder Sulfat konjugiert werden. Der Organophosphat-Metabolismus ist in [Abb. 3](#) exemplarisch für den Wirkstoff Parathion dargestellt.

Wenn eine Coexposition nicht ausgeschlossen werden kann, lässt die Bestimmung der Metaboliten mit Phosphorsäurestruktur keinen eindeutigen Rückschluss auf den einzelnen Wirkstoff zu, und ist somit als gering spezifisch einzustufen. Dagegen stellt die phenolische Verbindung im Allgemeinen einen Metaboliten dar, der nur durch einen Wirkstoff gebildet werden kann und stoffspezifisch ist. Einschränkungen gelten auch hier immer dann, wenn – wie bereits bei den Carbamaten ausgeführt – diese Metaboliten von mehreren Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffgruppe oder von mehreren Wirkstoffen aus verschiedenen Wirkstoffgruppen gebildet werden können. Zusätzlich zum biologischen Belastungsmonitoring kann die Bestimmung der Acetylcholinesterase-Aktivität als biologischer Effektparameter für Organophosphat-Pestizidbelastungen eingesetzt werden. Mit Ausnahme von unfallartigen Expositionen ist für die Beurteilung der dabei gewonnenen Ergebnisse die Probenahme und Bestimmung sowohl nach als auch vor der Exposition notwendig.

Phenoxycarbonsäuren

Bei den Phenoxycarbonsäuren und deren Estern handelt es sich um Wachstoffs herbizide, die z. T. bereits seit Mitte des letzten Jahrhunderts eingesetzt werden. Die Phenoxycarbonsäure bildet die Grundstruktur dieser Wirkstoffe, zu denen die 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D) und die 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure (2,4,5-T) gehören. Mittlerweile wurde die Stoffgruppe durch die 4-Chlor-2-methylphenoxyessigsäure sowie durch die anlogenen Phenoxypropionsäuren und durch [(3,5,6-Trichlorpyridin-2-yl)oxy]essigsäure (Trichlorpyr) ergänzt. Die freien Phenoxycarbonsäuren sind sehr polar, und ein hoher Anteil der aufgenommenen Dosis wird deshalb rasch über den Urin ausgeschieden [17]. Im Fall der Ester der Phenoxycarbonsäuren erfolgt vorher eine vollständige Hydrolyse der Verbindungen. Somit ermöglicht die Bestimmung der unveränderten Phenoxycarbonsäure ein effektives und substanzspezifisches Biomonitoring. Geringe Anteile der Phenoxycarbonsäu-

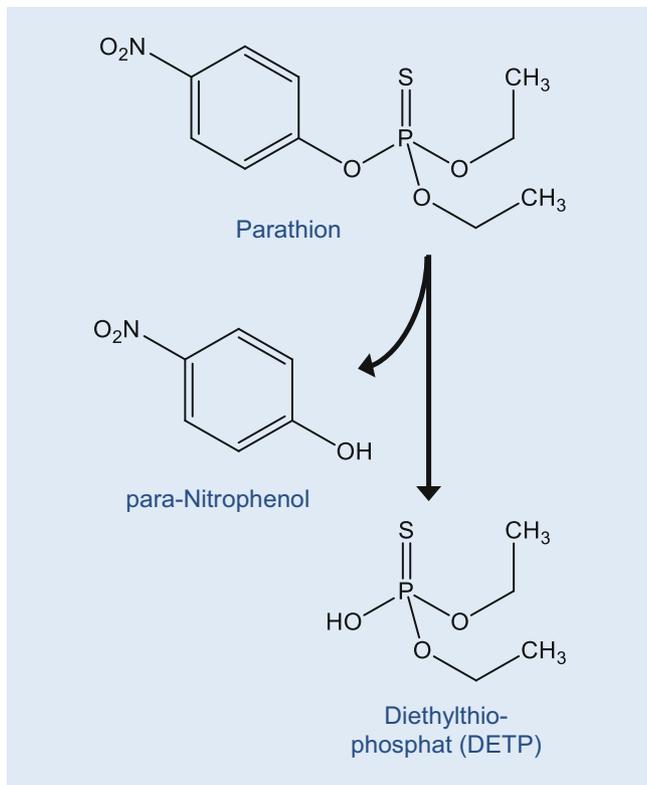


Abb. 3 ◀ Metabolismus des Organophosphat-Wirkstoffs Parathion

ren werden auch metabolisch an der Etherfunktion gespalten, so dass die Urinausscheidung von Chlorphenolen oder im Fall des Trichlorpyr von 3,5,6-Trichlorpyridinol als weitere Biomonitoringparameter verwendet werden können.

Pyrethrum und Pyrethroide

Pyrethroide sind ebenfalls synthetische Wirkstoffe, die sich sowohl funktionell als auch strukturell an den Inhaltsstoffen des natürlichen Pyrethrums (Pyrethrin I und II) anlehnen. Wie diese weisen die Pyrethroide eine Vinylcyclopropan-carbonsäureester-Struktur auf (Abb. 4). Im humanen Metabolismus wird die Esterfunktion hydrolysiert, so dass die entsprechenden Vinylcyclopropan-carbonsäuren als meist substanzspezifische Metaboliten gebildet werden, die über den Urin ausgeschieden werden. Der bei der Esterspaltung freigesetzte Rest wird einem weiteren oxidativen Metabolismus unterworfen, wodurch 3-Phenoxybenzoesäure bzw. analoge Verbindungen entstehen, die ebenfalls über den Urin ausgeschieden werden [18]. Da die alkoholi-

sche Esterkomponente bei fast allen Pyrethroiden ähnlich aufgebaut ist, kann die Ausscheidung der 3-Phenoxybenzoesäure im Urin als Wirkstoffgruppen-spezifischer Biomonitoringparameter verwendet werden.

Triazine

Triazine sind synthetische Herbizide, die ebenfalls bereits seit Mitte des letzten Jahrhunderts im Einsatz sind. Dabei werden insbesondere die Vertreter der Untergruppe der Chlortriazine häufig angewendet. Die chemische Grundstruktur stellt ein 1,3,5-Triazin dar, welches in der 2-Position chloriert ist und in der 4- und 6-Position 2 Aminofunktionen besitzt, die jeweils einen Ethyl-, Isopropyl- oder tert-Butylrest aufweisen. Die kommerziell bedeutenden Chlortriazine sind das Atrazin (Ethyl- und Isopropylgruppe), das Simazin (2 Ethylgruppen), das Propazin (2 Isopropylgruppen) und das Terbutylazin (Ethyl- und tert-Butyl-Gruppe). Im humanen Metabolismus werden die Alkylgruppen an den Aminofunktionen sukzessive abgespalten, so dass Desethylatrazin, Desisopropy-

latrazin und Desethylterbutylazin als primäre Metaboliten und das Diaminochlortriazin als sekundärer Metabolit gebildet werden (Abb. 5; [19]). Alle 4 Verbindungen werden vorzugsweise über den Urin ausgeschieden und können als Biomonitoringparameter für Chlortriazine verwendet werden. Dabei stellt die Ausscheidung des Desethylterbutylazin einen wirkstoffspezifischen Parameter dar, während das Diaminochlortriazin unspezifisch die Belastung gegenüber Chlortriazine anzeigt.

Analytische Verfahren und Anwendungsbereiche

Für alle genannten Biomonitoringparameter (Tab. 1) existieren ebenfalls zuverlässige Analysenmethoden. In der Regel werden bei diesen Methoden flüssigkeits- oder gaschromatographische Trennverfahren in Verbindung mit der ein- oder mehrdimensionalen Massenspektrometrie (LC-MS, GC-MS) verwendet. Häufig ermöglicht die Leistungsfähigkeit der Verfahren nicht nur das Biomonitoring beruflicher Belastungen, sondern auch die Erfassung der allgemeinen Hintergrundbelastung der Bevölkerung [20].

Für die phenolischen Metaboliten, die aufgrund von Carbamat- oder Organophosphat-Pestizidbelastungen im Urin ausgeschieden werden, wurden Analysenverfahren publiziert, die entweder einzelne Parameter [21, 22] oder ein breites Spektrum dieser Parameter [16, 23] erfassen können. Dabei werden sowohl LC-MS- [21] als auch GC-MS-Verfahren [16, 22, 23] eingesetzt. Die Leistungsfähigkeit der Verfahren ist ausreichend hoch, so dass auch die Hintergrundbelastung der Bevölkerung mit diesem Pestiziden nachgewiesen werden kann [16, 22, 23].

Für die Bestimmung von Glyphosat in Urin werden sowohl LC-MS- als auch GC-MS-Verfahren verwendet, wobei die GC-Tandem-MS-Verfahren die Nachweisempfindlichkeit aufweisen, die auch die Bestimmung des Wirkstoffs im Urin der Allgemeinbevölkerung erlaubt [9, 24]. Darüber hinaus werden von einigen Laboratorien auch ELISA-Verfahren zum Nachweis von Glyphosat in Urin

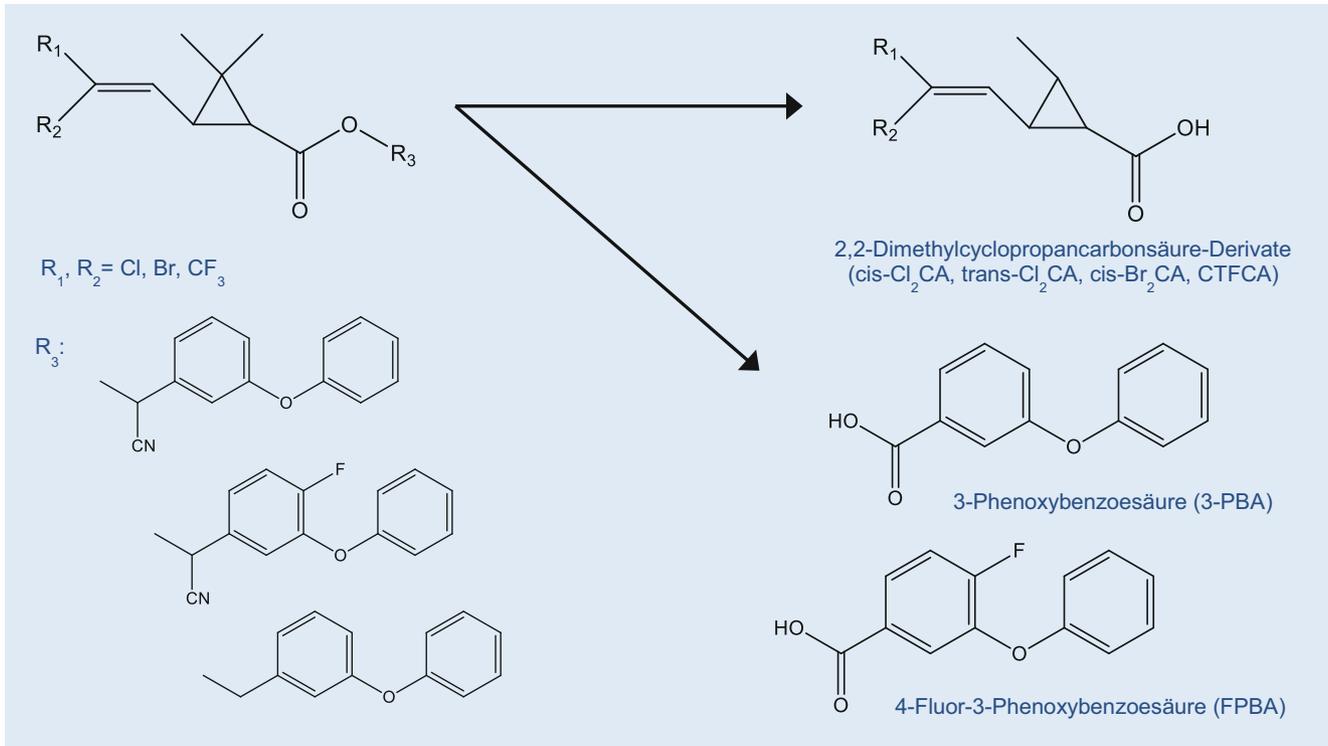


Abb. 4 ▲ Metabolische Umwandlung der Pyrethoide in Metaboliten der Cyclopropan-carbonsäurestruktur sowie in die Phenoxybenzoesäure und Analoga

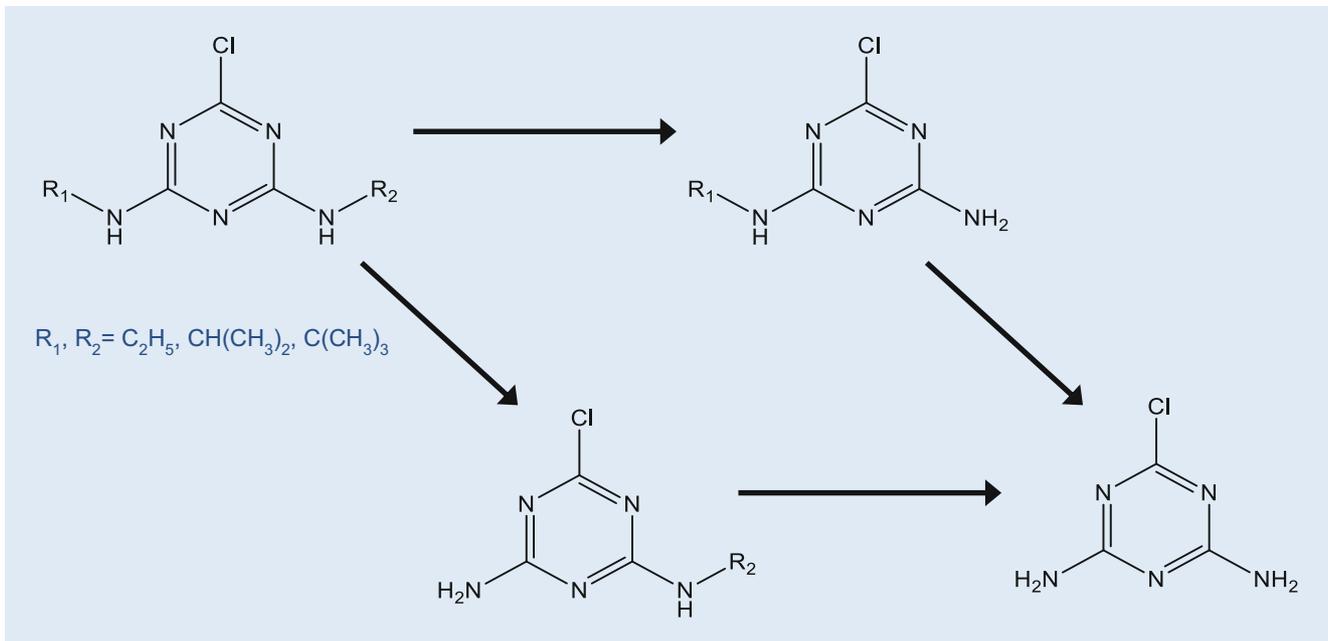


Abb. 5 ▲ Vereinfachtes Metabolismusschema für Chlortriazine

eingesetzt, wobei diese Verfahren insbesondere hinsichtlich der Spezifität und der damit verbundenen Richtigkeit der Ergebnisse als nicht valide angesehen werden müssen [9].

Auch für die quantitative Bestimmung der 6-Chlornikotinsäure in Urin existieren Analysenverfahren auf Basis von LC-MS- und GC-MS-Techniken, die in der Lage sind, die Hintergrundbelastung dieses Parameters im Urin von beruflich

nicht exponierten Personen zu erfassen [25, 26]. Gleiches gilt für die bereits verfügbaren Verfahren zur Bestimmung der unveränderten Neonikotinoide in Urin, die i. d. R. die LC-MS-Technik zur Quan-

Tab. 1 Biomonitoringparameter für Expositionen mit bedeutenden Pflanzenschutzmitteln

Wirkstoff	Biomonitoringparameter	Matrix	Spezifität des Parameters ^f
<i>Carbamate</i>			
Benodcarb	2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-4-ol	Urin	Hoch
Carbaryl	1-Naphthol	Urin	Mittel
Carbofuran	2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-hydroxy-benzofuran	Urin	Hoch
Carbosulfan	2,3-Dihydro-2,2-dimethyl-7-hydroxy-benzofuran	Urin	Hoch
Desmedipham	3-Aminophenol	Urin	Hoch
Fenoxycarb	4-Phenoxyphenol	Urin	Hoch
Methiocarb	3,5-Dimethyl-4-(methylthio)phenol	Urin	Hoch
Pirimicarb	5,6-Dimethyl-2-(dimethylamino)pyrimidin-4-ol	Urin	Hoch
Propoxur	2-Isopropoxyphenol	Urin	Hoch
Xylylcarb	3,4-Dimethylphenol	Urin	Mittel
<i>Neonikotinoide</i>			
Acetamiprid	Acetamiprid	Urin	Hoch
Acetamiprid	6-Chlornikotinsäure	Urin	Gering
Boscalid	6-Chlornikotinsäure	Urin	Gering
Chlothianidin	Chlothianidin	Urin	Hoch
Dinotefuran	Dinotefuran	Urin	Hoch
Flonicamid	4-Trifluormethylnikotinsäure	Urin	Hoch
Imidachloprid	Imidachloprid	Urin	Hoch
Imidachloprid	6-Chlornikotinsäure	Urin	Gering
Nitenpram	Nitenpram	Urin	Hoch
Nitenpram	6-Chlornikotinsäure	Urin	Gering
Prototype	6-Chlornikotinsäure	Urin	Gering
Thiacloprid	Thiacloprid	Urin	Hoch
Thiacloprid	6-Chlornikotinsäure	Urin	Gering
Thiamethoxam	Thiamethoxam	Urin	Hoch
<i>Organophosphate</i>			
Chlorpyrifos	Diethylthiophosphat	Urin	Gering
	3,5,6-Trichlorpyridinol	Urin	Mittel
Chlorpyrifos-methyl	Dimethylthiophosphat	Urin	Gering
	3,5,6-Trichlorpyridinol	Urin	Mittel
Coumaphos	Diethylthiophosphat	Urin	Gering
	3-Chlor-7-hydroxy-4-methylcoumarin	Urin	Hoch
Diazinon	Diethylphosphat	Urin	Gering
	2-Isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinol	Urin	Hoch
Dichlorvos	Dimethylphosphat	Urin	Gering
Fenthion	Diethylthiophosphat	Urin	Gering
	3-Methyl-4-(methylthio)phenol	Urin	Hoch
Fenitrothion	Diethylthiophosphat	Urin	Gering
	3-Methyl-4-nitrophenol	Urin	Hoch
Jodfenphos	Dimethylthiophosphat	Urin	Gering
	2,5-Dichlor-4-jodphenol	Urin	Hoch
Malathion	Dimethyldithiophosphat	Urin	Gering
Paraoxon	Diethylphosphat	Urin	Gering
	4-Nitrophenol	Urin	Mittel
Parathion	Diethylthiophosphat	Urin	Gering

Tab. 1 Biomonitoringparameter für Expositionen mit bedeutenden Pflanzenschutzmitteln (Fortsetzung)

Wirkstoff	Biomonitoringparameter	Matrix	Spezifität des Parameters ^f
Pirimiphos-ethyl	4-Nitrophenol	Urin	Mittel
	Diethylthiophosphat	Urin	Gering
	2-(Diethylamino)-6-methylpyrimidin-4-ol	Urin	Hoch
Pirimiphos-methyl	Dimethylthiophosphat	Urin	Gering
	2-(Diethylamino)-6-methylpyrimidin-4-ol	Urin	Hoch
<i>Organophosphor-Herbizide</i>			
Glyphosat	Glyphosat	Urin	Hoch
	Aminomethylphosphonsäure (AMPA)	Urin	Mittel
<i>Phenoxycarbonsäuren</i>			
4-Chlor-2-methylphenoxyessigsäure (MCPA)	4-Chlor-2-methylphenoxyessigsäure	Urin	Hoch
2-(4-Chlor-2-methyl)propionsäure (2,4-D)	2-(4-Chlor-2-methylphenoxy)propionsäure	Urin	Hoch
2,4-Dichlorphenoxyessigsäure	2,4-Dichlorphenoxyessigsäure	Urin	Hoch
2-(2,4-Dichlorphenoxy)propionsäure	2-(2,4-Dichlorphenoxy)propionsäure	Urin	Hoch
2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure (2,4,5-T)	2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure	Urin	Hoch
2-(2,3,4-Trichlorphenoxy)-propionsäure	2-(2,4,5-Trichlorphenoxy)propionsäure	Urin	Hoch
[(3,5,6-Trichlorpyridin-2-yl)-oxy]essigsäure (Trichlopyr)	[(3,5,6-Trichlorpyridin-2-yl)oxy]essigsäure	Urin	Hoch
	3,5,6-Trichlorpyridinol	Urin	Mittel
<i>Pyrethrum und Pyrethroide</i>			
β-Cyfluthrin	4-Fluor-3-phenoxybenzoesäure	Urin	Hoch
β-Cyfluthrin	cis-Cl ₂ CA ^a	Urin	Mittel
trans-Cyfluthrin	4-Fluor-3-phenoxybenzoesäure	Urin	Hoch
trans-Cyfluthrin	trans-Cl ₂ CA ^b	Urin	Mittel
Cyhalothrin	3-Phenoxyessigsäure	Urin	Gering
Cyhalothrin	CTFCA ^c	Urin	Hoch
Cypermethrin	3-Phenoxyessigsäure	Urin	Gering
Cypermethrin	cis-Cl ₂ CA ^a	Urin	Mittel
Cypermethrin	trans-Cl ₂ CA ^b	Urin	Mittel
Cyphenothrin	3-Phenoxyessigsäure	Urin	Gering
Deltamethrin	3-Phenoxyessigsäure	Urin	Gering
Deltamethrin	cis-Br ₂ CA ^d	Urin	Hoch
Esfenvalerat	3-Phenoxyessigsäure	Urin	Gering
Fenopropathrin	3-Phenoxyessigsäure	Urin	Gering
Fenvalerat	3-Phenoxyessigsäure	Urin	Gering
Fluvalinat	3-Phenoxyessigsäure	Urin	Gering
Permethrin	3-Phenoxyessigsäure	Urin	Gering
Permethrin	cis-Cl ₂ CA ^a	Urin	Mittel
Permethrin	trans-Cl ₂ CA ^b	Urin	Mittel
Phenothrin	3-Phenoxyessigsäure	Urin	Gering
Phenothrin	DMCA ^e	Urin	Hoch
Pyrethrin I	DMCA ^e	Urin	Hoch
Transfluthrin	2,3,5,6-Tetrafluorbenzoesäure	Urin	Hoch
Transfluthrin	trans-Cl ₂ CA ^b	Urin	Mittel
<i>Triazine</i>			
Atrazin	Diaminohlortriazin	Urin	Gering

Tab. 1 Biomonitoringparameter für Expositionen mit bedeutenden Pflanzenschutzmitteln (Fortsetzung)

Wirkstoff	Biomonitoringparameter	Matrix	Spezifität des Parameters ^f
Atrazin	Desethylatrazin	Urin	Mittel
Atrazin	Desisopropylatrazin	Urin	Mittel
Propazin	Diaminochlortriazin	Urin	Gering
Propazin	Desethylatrazin	Urin	Mittel
Simazin	Diaminochlortriazin	Urin	Gering
Simazin	Desisopropylatrazin	Urin	Mittel
Terbuthylazin	Diaminochlortriazin	Urin	Gering
Terbuthylazin	Desethylterbuthylazin	Urin	Hoch

^acis-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carbonsäure^btrans-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carbonsäure

^c3-(2-Chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carbonsäure

^dcis-3-(2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carbonsäure

^e3-(2,2-Dimethylvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carbonsäure

^fDie Spezifität eines Parameters wird i. d. R. als hoch bezeichnet, wenn dieser nur von einem Wirkstoff oder in bestimmten Einzelfällen von 2 Wirkstoffen gebildet werden kann. Die Spezifität eines Parameters wird als gering bezeichnet, wenn er durch die Belastung gegenüber mehreren Wirkstoffen einer Wirkstoffgruppe (Gruppenparameter) bzw. mehrere häufig auftretende Wirkstoffe gebildet wird. Für den Rest der Parameter erfolgt die Zuordnung in die Kategorie der mittleren Spezifität.

tifizierung der Wirkstoffe erfordern [11, 12].

Die Bestimmung von Dialkyl-, Dialkylthio- und Dialkyldithiophosphaten in Urin gehört zu den am längsten etablierten Biomonitoringverfahren für Pestizidbelastungen. Auch hierfür werden in der Regel LC-MS- und GC-MS-Verfahren verwendet [27, 28]. Dabei besitzen insbesondere GC-Tandem-MS-Verfahren die Leistungsfähigkeit, die zum Nachweis dieser Parameter im Urin von Personen der Allgemeinbevölkerungen notwendig ist [29, 30].

Auch für die Bestimmung der Phenoxycarbonsäuren in Urin sind leistungsfähige Analyseverfahren entwickelt worden, mit denen zumindest die etablierten Parameter 2,4-D und 2,4,5-T sowie die MCPA bestimmt werden können [31, 32]. Die Verfahren basieren vornehmlich auf der LC-MS-Technik. Damit können z. T. auch Belastungen der Allgemeinbevölkerung im Urin nachgewiesen werden [31, 32].

Die Metaboliten der Pyrethroide können im Urin sowohl mit LC-MS- als auch mit GC-MS-Verfahren quantifiziert werden [33, 34]. Zahlreiche Bevölkerungsstudien, in denen ein derartiges Biomonitoring für Pyrethroid-Belastungen eingesetzt wurde, konnten zeigen, dass diese Verfahren in der Lage sind, die Pyrethroid-Belastung von Personen der Allgemeinbevölkerung zu erfassen [29, 35].

Auch für die Bestimmung der 4 Chlortriazin-Metaboliten in Humanurin wurden Analyseverfahren auf der Basis der LC-MS-Analyse-technik entwickelt und veröffentlicht [36, 37]. Mit ihr können einige dieser Parameter im Urin von beruflich nicht exponierten Personen nachgewiesen werden.

Zwei weitere wichtige Aspekte des Biomonitorings von Pestizidbelastungen sind die Qualitätssicherung sowie die Beurteilungsmaßstäbe für die Bewertung von Ergebnissen. Bezüglich der der Qualitätssicherung ist auf das Ringversuchsprogramm zu verweisen, das im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. angeboten wird [38, 39]. Dieses ermöglicht den Laboratorien, ihre Qualität für den Nachweis der 6 Dialkylphosphate in Urin, für 4 Pyrethroid-Metaboliten und für 4 phenolische Verbindungen, die aus Carbamaten, Organophosphaten oder Phenoxyverbindungen gebildet werden, zu prüfen.

Ferner stehen für einen Großteil der Biomonitoringparameter von Pestizidbelastungen Referenzwerte [40, 41] für die Beurteilung der Ergebnisse zur Verfügung. Ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT) existiert für die Ausscheidung von para-Nitrophenol in Urin nach Parathion-Exposition. Weitere BAT-Werte, z. B. für Pyrethroide, wur-

den diskutiert aber noch nicht festgelegt [40].

Fazit für die Praxis

- Trotz der Markteinführung immer neuer synthetischer Pestizide existieren zahlreiche Parameter und Analyseverfahren, die ein Biomonitoring dieser Gefahrstoffe in beruflich belasteten Personen sowie in der Allgemeinbevölkerung erlauben.
- Bei der Auswahl der Parameter sowie bei der Interpretation der Biomonitoringbefunde ist auf die unterschiedliche Spezifität und Sensitivität der verschiedenen Parameter zu achten.
- Für die Beurteilung der Ergebnisse stehen v. a. Referenzwerte zur Verfügung.
- Demzufolge besteht derzeit noch einer hoher Bedarf an gesundheitsbezogenen Beurteilungswerten.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. T. Göen

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Schillerstraße 25,
91054 Erlangen, Deutschland
Thomas.Goen@fau.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Göen gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- BLV – Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2015) Absatz an Pflanzenschutzmitteln in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse der Meldungen gemäß §64 Pflanzenschutzgesetz für das Jahr 2014. Eigenverlag des BLV, Braunschweig
- Hinz T (1997) Gesundheitsrisiken durch den Einsatz von Pflanzenschutzmitteln in der Landwirtschaft. Zentralbl Arbeitsmed 47:61–64
- Krüger E, Straube E (1999) Expositionsumfang bei Pflanzenschutzmittelapplikatoren als Grundlage für die Abschätzung der Belastung. Zentralbl Arbeitsmed 49:367–372
- Schürmann M, Jansing PJ, Offenbächer G (2000) Untersuchung zur Ermittlung der dermalen Pestizid-kontamination und des Hautzustandes der Hände von Floristinnen und Floristen im Verkauf. Zentralbl Arbeitsmed 50:411–420
- Bouvier G, Blanchard O, Momas I, Seta N (2006) Pesticide exposure of non-occupationally exposed subjects compared to some occupational exposure: A French pilot study. *Sci Total Environ* 366:74–91. doi:10.1016/j.scitotenv.2005.08.016
- He F (1993) Biological monitoring or occupational pesticides exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 65:569–576
- Aprea MC (2012) Environmental and biological monitoring in the estimation of absorbed doses of pesticides. *Toxicol Lett* 210:110–118. doi:10.1016/j.toxlet.2011.08.008
- Machemer LH, Pickel M (1994) Carbamate insecticides. *Toxicology* 91:29–36
- Niemann L, Sieke C, Pfeil R, Solecki R (2015) A critical review of glyphosate findings in human urine samples and comparison with the exposure of operators and consumers. *J Verbraucherschutz Lebensmittelsicherh* 10:3–12. doi:10.1007/s00003-014-0927-3
- Yamamoto I, Casida JE (Hrsg) (1999) Nicotinoid insecticides and the nicotinic acetylcholine receptor. Springer, Tokyo
- Ueyama J, Nomura H, Kondo T, Saito I, Ito Y, Osaka A, Kamijima M (2014) Biological monitoring method for urinary neonicotinoid insecticides using LC-MS/MS and its application to Japanese adults. *J Occup Health* 56:461–468
- Wang L, Liu T, Liu F, Zhang J, Wu Y, Sun H (2015) Occurrence and profile characteristics of the pesticide Imidacloprid, preservative Parabens, and their metabolites in human urine from rural and urban china. *Environ Sci Technol* 49:14633–14640. doi:10.1021/acs.est.5b04037
- World Health Organization (2001) Imidacloprid. *JMPR Toxicological evaluations*, Bd. 986. WHO, Geneva
- Hengel MJ, Miller M (2007) Analysis of flonicamid and its metabolites in dried hops by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 55:8033–8039. doi:10.1021/jf0719297
- Duggan A, Charnley G, Chen W (2003) Di-alkyl phosphate biomonitoring data: assessing cumulative exposure to organophosphate pesticides. *Regul Toxicol Pharmacol* 37:382–395
- Bravo R, Caltabiano LM, Fernandez C et al (2005) Quantification of phenolic metabolites of environmental chemicals in human urine using gas chromatography-tandem mass spectrometry and isotope dilution quantification. *J Chrom B* 820:229–236. doi:10.1016/j.jchromb.2005.03.012
- Sauerhoff MW, Braun WH, Blau GE, Gehring PJ (1977) The fate of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid following oral administration to man. *Toxicology* 8:3–11
- Leng G, Kühn KH, Idel H (1997) Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: applications and limitations. *Sci Total Environ* 199:173–181
- Barr DB, Panuwet P, Nguyen JV et al (2007) Assessing exposure to atrazine and its metabolites using biomonitoring. *Environ Health Perspect* 115(10):1474–1478. doi:10.1289/ehp.10141
- Göen T, Eckert E, Schäferhenrich A, Hartwig A (2012) Allocation of reliable analytical procedures for human biomonitoring published by the DFG Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. *Int J Hyg Environ Health* 215:233–237. doi:10.1016/j.ijheh.2011.08.013
- Sams C, Patel K, Jones K (2010) Biological monitoring for exposure to pirimicarb: Method development and a human oral dosing study. *Toxicol Lett* 192:56–60. doi:10.1016/j.toxlet.2009.01.018
- Okamura A, Saito I, Ueyama J et al (2012) New analytical method for sensitive quantification of urinary 3-methyl-4-nitrophenol to assess fenitrothion exposure in general population and occupational sprayers. *Toxicol Lett* 210:220–224. doi:10.1016/j.toxlet.2011.10.008
- Schmidt L, Müller J, Göen T (2013) Simultaneous monitoring of seven phenolic metabolites of endocrine disrupting compounds (EDC) in human urine using gas chromatography with tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 405:2019–2029. doi:10.1007/s00216-012-6618-y
- Krüger M, Schledorn P, Schrödl W (2014) Detection of glyphosate residues in animals and humans. *J Environ Anal Toxicol* 4:2. doi:10.4172/2161-0525.1000210
- Kavvalakis MP, Tzatzarakis MN, Theodoropoulou EP et al (2013) Development and application of LC-APCI-MS method for biomonitoring of animal and human exposure to imidacloprid. *Chemosphere* 93:2612–2620. doi:10.1016/j.chemosphere.2013.09.087
- Leng G, Gries W, Müller M (2017) 6-Chloronicotinic acid in urine. *MAK Collect Occup Health Saf* 2 (in press)
- Dulaurent S, Saint-Marcoux F, Marquet P, Lachâtre G (2006) Simultaneous determination of six dialkylphosphates in urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chrom B* 831:223–229. doi:10.1016/j.jchromb.2005.12.012
- Barr D, Wittassek M, Schettgen T et al (2010) Dialkylphosphates – determination in urine. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Bd. 12. Wiley-VCH, Weinheim, S 185–209
- Heudorf U, Angerer J, Drexler H (2004) Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: Urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides. *Int Arch Occup Environ Health* 77:67–72
- Berman T, Goldsmith R, Göen T et al (2013) Urinary concentrations of organophosphate pesticide metabolites in adults in Israel: Demographic and dietary predictors. *Environ Int* 60:183–189. doi:10.1016/j.envint.2013.08.008
- Norrgran J, Bravo R, Bishop AM et al (2006) Quantification of six herbicide metabolites in human urine. *J Chrom B* 830:185–195. doi:10.1016/j.jchromb.2005.10.041
- Lindh CH, Littorin M, Amilon A, Jönsson BAG (2008) Analysis of phenoxyacetic acid herbicides as biomarkers in human urine using liquid chromatography/triple quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008(22):143–150. doi:10.1002/rcm.3348
- Leng G, Gries W (2005) Simultaneous determination of pyrethroid and pyrethrin metabolites in human urine by gas chromatography-high resolution mass spectrometry. *J Chrom B* 814:285–294. doi:10.1016/j.jchromb.2004.10.044
- Schettgen T, Koch HM, Drexler H et al (2002) New gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of urinary pyrethroid metabolites in environmental medicine. *J Chrom B* 778:121–130
- Naeher LP, Tulve NS, Egeghy PP et al (2010) Organophosphorus and pyrethroid insecticide urinary metabolite concentrations in young children living in a southeastern United States city. *Sci Total Environ* 408:1145–1153. doi:10.1016/j.scitotenv.2009.10.022
- Panuwet P, Restrepo PA, Magsumbol M et al (2010) An improved high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric method to measure atrazine and its metabolites in human urine. *J Chrom B* 878:957–962. doi:10.1016/j.jchromb.2010.02.025
- Mercadante R, Pollidri E, Bertazzi PA, Fustinoni S (2013) Biomonitoring short and long-term exposure to the herbicide terbutylazine in agriculture workers and in the general population using urine and hair specimens. *Environ Int* 60:42–47. doi:10.1016/j.envint.2013.07.016
- Göen T (2012) Verfügbarkeit zuverlässiger Methoden und Qualitätssicherung für Biomonitoringuntersuchungen. *Zentralbl Arbeitsmed* 62:142–146. doi:10.1007/BF03345051
- Göen T, Schaller KH, Drexler H (2012) External quality assessment of human biomonitoring in the range of environmental exposure levels. *Int J Hyg Environ Health* 215:229–232. doi:10.1016/j.ijheh.2011.08.012
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (2015) MAK- und BAT-Werte-Liste 2015. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 51. WILEY-VCH, Weinheim
- Heudorf U, Butte W, Schulze C, Angerer J (2006) Reference values for metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides in urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 209:293–299. doi:10.1016/j.ijheh.2006.01.001