



Institut für Prävention und Arbeitsmedizin  
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung  
Institut der Ruhr-Universität Bochum

# Kommission für Biological Exposure Indices (BEI) der ACGIH – Aktuelle Entwicklungen und Ausblick

Käfferlein HU

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung  
Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

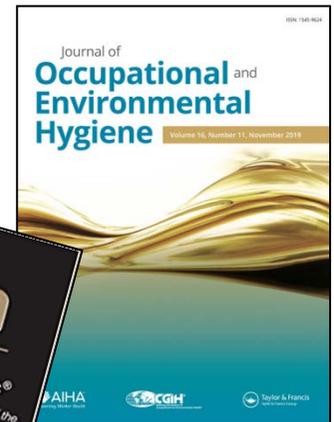
## 10. Workshop Biomonitoring in der Praxis

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)

04. Dezember 2019

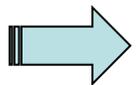


- 1938 gegründete Organisation zur Förderung des Arbeitsschutzes und Arbeitssicherheit („National Conference of Governmental Industrial Hygienists“)
- 24 US Staaten, 3 Städte
  - U.S. Public Health Service
  - U.S. Bureau of Mines
- 1946: Namensänderung auf „American Conference of Governmental Industrial Hygienists“
- Ausdehnung auf alle Fachleute und Mitarbeiter (weltweit) aus den Bereichen Arbeitshygiene, Arbeitssicherheit, Gesundheitsschutz und Umwelt
- Journal of Occupational and Environmental Hygiene (JOEH)
- Aktuell: 9 Ausschüsse, *u.a.* für
  - Landwirtschaft, Bioaerosole, Kleinunternehmen, *etc.*
  - Luftgrenzwerte (TLV<sup>®</sup>),
  - **Biologische Expositionswerte (BEI<sup>®</sup>)**,
  - Physikalische Grenzwerte



## Was sind BEI<sup>®</sup>-Werte?

- BEIs<sup>®</sup> sind Beurteilungswerte zur Aus- und Bewertung von Ergebnissen des Humanbiomonitorings
- Konzentration eines Gefahrstoffes oder dessen Metaboliten in biologischen Material (z.B. Blut, Urin), unterhalb dessen bei nahezu allen Arbeitnehmern keine negativen gesundheitlichen Auswirkungen beobachtbar sind.
- Berücksichtigung zusätzlicher Aufnahmewege (inhalativ, dermal und/or oral)
- BEI-Werte
  - gelten für eine Arbeitsplatzexposition über die gesamte Lebensarbeitszeit
  - betrachten den empfindlichsten (und zumeist organspezifischen) Endpunkt einer gesundheitlichen Auswirkung
  - gelten für spezifische Probenahmezeitpunkte sowie Probenahme- und -analysebedingungen



**Hohe bis sehr hohe Ähnlichkeiten mit BAT-Werten der DFG**

## BEI<sup>®</sup>- (ACGIH) und BAT- (DFG) Werte

### (Grundsätzliche) Gemeinsamkeiten und (feine) Unterschiede

- **Wissenschaftlich** abgeleitete Beurteilungswerte zur Bewertung von **gesundheitlichen** Gefährdungen und Risiken am Arbeitsplatz
- *Keine* Rechtsverbindlichkeit
- Veröffentlichung der entsprechenden wissenschaftlichen Begründungen

BEI <sup>®</sup> (ACGIH)	BAT (DFG)
Finanzierung über Mitgliedsbeiträge	Finanzierung durch den Steuerzahler
Begründungen erhältlich gegen Bezahlung	Begründungen frei verfügbar (Wiley VCH)
Keine Verbindung zum (staatlichen) US-System (z.B. U.S. OSHA)	Verbindung in das staatliche (deutsche) System ( <i>u.a.</i> AGS/BMAS)
Weltweiter Einfluss ( <i>u.a.</i> teilweise staatliche Übernahme der Werte in Latein-/Südamerika, im Austral-Pazifischen Raum sowie Afrika)	Einfluss größtenteils beschränkt auf Europa

## Wie werden BEI<sup>®</sup>-Werte abgeleitet?

### Gesundheits- bzw. risikobasierte BEI<sup>®</sup>-Werte

Auswertung von Studien zum Zusammenhang zwischen

- gemessenen Gefahrstoffkonzentrationen in biologischen Material sowie beobachteten gesundheitlichen Auswirkungen beim Menschen („**direkte Variante**“)
- gesundheitsbezogenen Grenzwert in der Arbeitsplatzluft (TLV<sup>®</sup>-Wert) sowie gemessener Konzentrationen in biologischen Material („**indirekte Variante**“)

### Populationsbezogene BEI<sup>®</sup>-Werte („POPs“)

- Hintergrundwert in der Allgemeinbevölkerung (*u.a.* 95. Perzentil der US-Allgemeinbevölkerung [NHANES] oder sonstige Daten)
- Kein gesundheitsbasierter Wert, sondern statistisches Beurteilungskriterium

# Spezielle Angaben und Kennzeichnungen

Chemical [CAS No.] (Documentation)	Determinant	Sampling Time	BEI <sup>®</sup>	Notation
<p>„<u>N</u>on specific“, d.h. der Biomarker ist nicht spezifisch für die Substanz und kann auch nach Exposition gegenüber anderen Gefahrstoffen beobachtet werden</p>				
* ETHYLENE OXIDE [75-21-8]	N-(2-hydroxyethyl)-S-(2-hydroxyethyl)mercapturic acid (HEMA) in urine	End of shift	5 µg HEMA/g creatinine	Ns Pop Ns
<p>„<u>P</u>opulation-based value“, d.h. Hintergrundwert in der Allgemeinbevölkerung, kein gesundheitsbasierter Wert, sondern statistisches Beurteilungskriterium</p>				
* N-ETHYL-2-5-Hydroxy-2-pyrone		End of shift		Nq
<p>„<u>N</u>on-quantitative“, d.h. ein Biomonitoring kann mit diesem Biomarker durchgeführt werden, aber die Datenlage war nicht ausreichend, einen exakten BEI<sup>®</sup> abzuleiten</p>				
FLUORIDES (2011)	Fluoride in urine	Prior to shift	2 mg/L	B, Ns
	Fluoride in urine	End of shift	3 mg/L	B, Ns
FURFURAL [98-01-1] (2006)	Furoic acid in urine*			S
<p>„<u>B</u>ackground“, d.h. der BEI<sup>®</sup>-Wert liegt nahe am Bereich der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung, was bei der Interpretation zu berücksichtigen ist</p>				
1,6-HEXAMETHYLENE DIISOCYANATE	1,6-Hexamethylene diamine in urine	End of shift	15 µg/g creatinine	Ns
* n-HEXANE [110-54-3] (2018)	2,5-Hexanedione in urine**	End of shift	0.5 mg/L	—
LEAD AND INORGANIC COMPOUNDS [7439-92-1] (2016)	Lead in blood	Not critical	200 µg/L	—

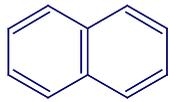
Note: Persons applying this BEI<sup>®</sup> are encouraged to counsel female workers of child-bearing age about the risk of delivering a child with a PbB over the current CDC reference value. (CDC: Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women, 2010.)

# Spezielle Angaben und Kennzeichnungen

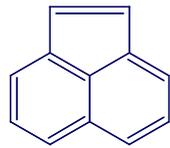
ADOPTED BIOLOGICAL EXPOSURE DETERMINANTS				
Chemical [CAS No.] (Documentation date)	Determinant	Sampling Time	BEI®	Notation
ACETONE [67-64-1] (2014)	Acetone in urine			
<p><b>„Semi-quantitative“, d.h. die derzeitigen analytischen Verfahren lassen größtenteils nur semiquantitative Angaben zu und sollten eher als ein „Screening-Verfahren“ genutzt werden</b></p>				
ANILINE [62-53-3] (2003)	Aniline in urine*	End of shift	—	Nq
	Aniline released from hemoglobin in blood	End of shift	—	Nq
	p-Aminophenol in urine*	End of shift	50 mg/L	B, Ns, Sq
ARSENIC, ELEMENTAL [7440-38-2] AND SOLUBLE INORGANIC COMPOUNDS (e.g. arsenite, arsenate)	Inorganic arsenic plus metabolites in urine	End of shift	50 µg/75L	B
<p><b>* „Notice of Intended Changes“, d.h. der Biomarker wurde überarbeitet und befindet sich derzeit in der öffentlichen Kommentierungsphase</b></p>				
BENZENE [71-43-2] (1999)	S-Phenylmercapturic acid in urine	End of shift	25 µg/g creatinine	B
	t,t-Muconic acid in urine	End of shift	500 µg/g creatinine	B
1,3-BUTADIENE [106-99-0] (2005)	1,2-Dihydroxy-4-(N-acetylcysteinyl)-butane in urine	End of shift	2.5 mg/L	B, Sq
	Mixture of N-1- and N-2-(hydroxybutenyl)valine hemoglobin (Hb) adducts in blood	Not critical	2.5 pmol/g Hb	Sq

# Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe

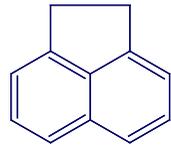
**2016**  
KANZEROGENITÄT



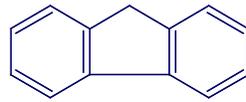
Naphthalin



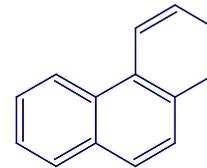
Acenaphthylen



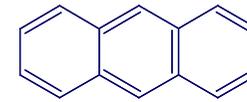
Acenaphthen



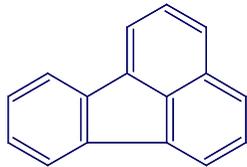
Fluoren



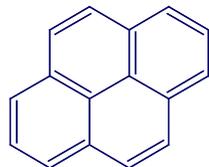
Phenanthren



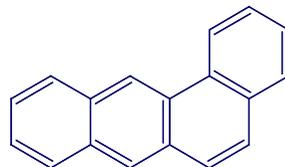
Anthracen



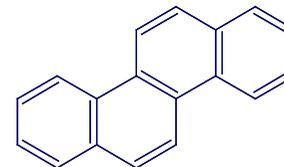
Fluoranthen



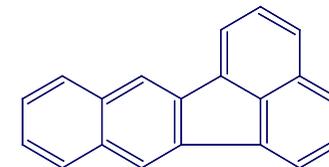
Pyren



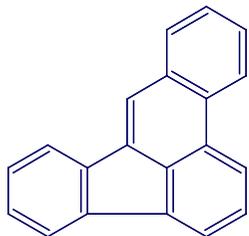
Benz[a]anthracen



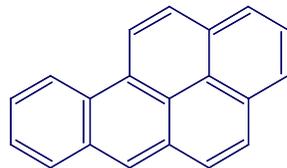
Chrysen



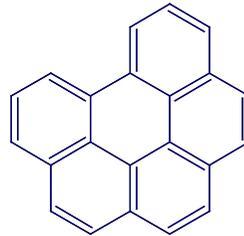
Benzo[k]fluoranthen



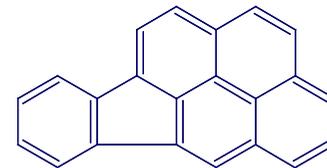
Benzo[b]fluoranthen



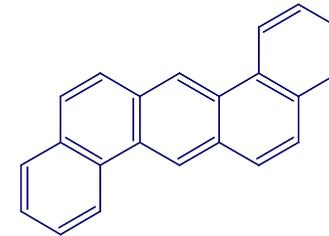
Benzo[a]pyren



Benzo[ghi]perylen

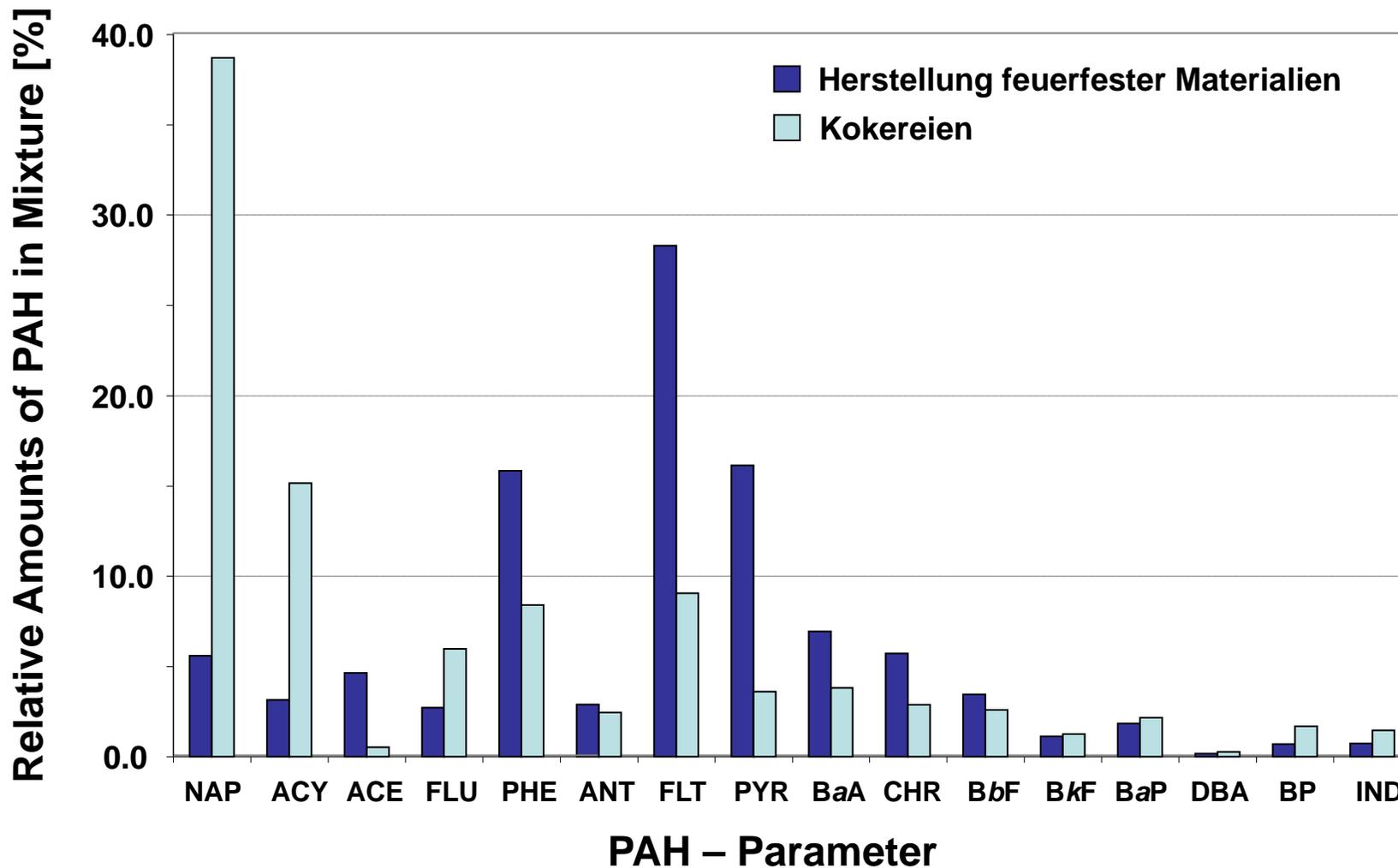


Indeno[1,2,3-c,d]pyren

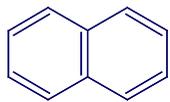


Dibenzo[a,h]anthracen

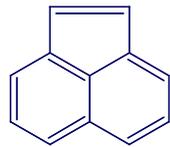
# Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe



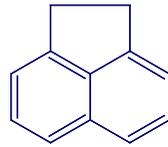
# Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe



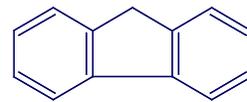
Naphthalin



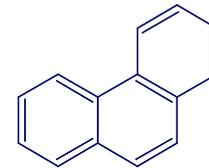
Acenaphthylen



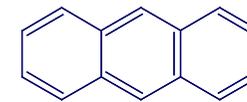
Acenaphthen



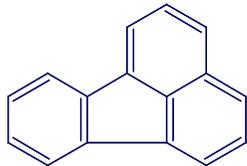
Fluoren



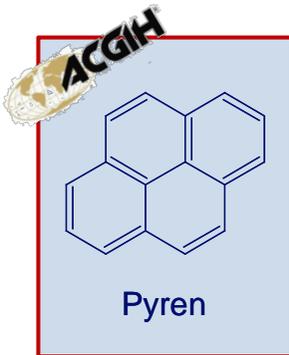
Phenanthren



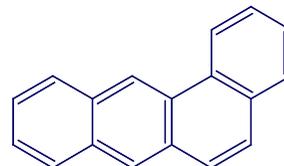
Anthracen



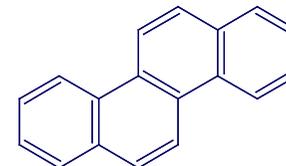
Fluoranthen



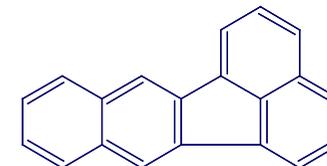
Pyren



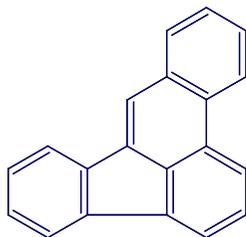
Benz[a]anthracen



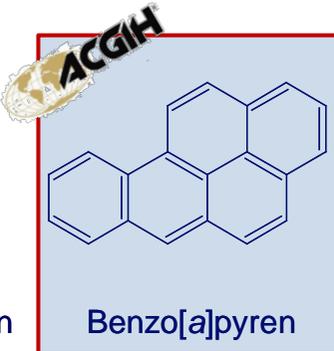
Chrysen



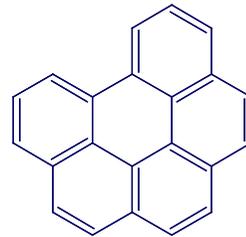
Benzo[k]fluoranthen



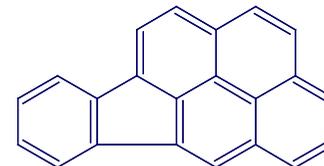
Benzo[b]fluoranthen



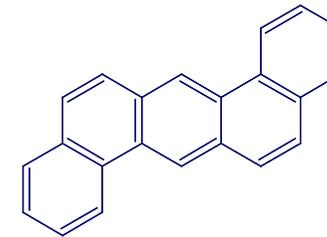
Benzo[a]pyren



Benzo[ghi]perylen



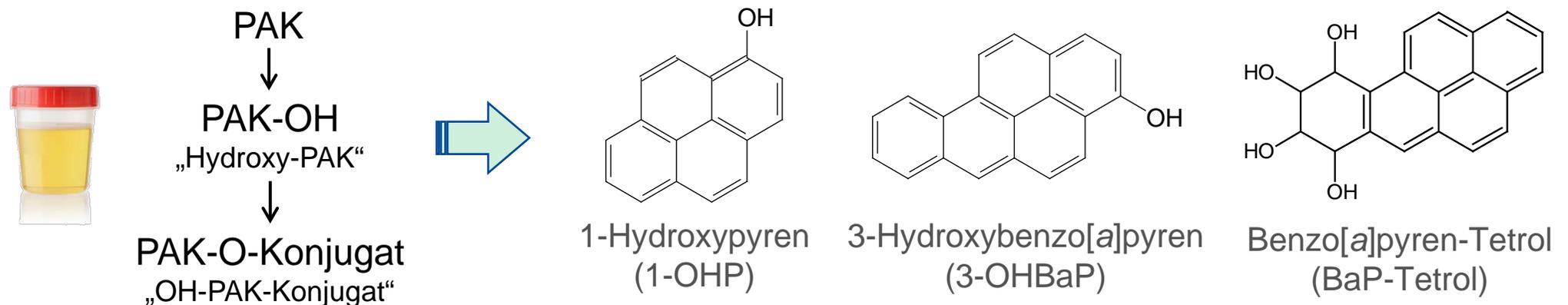
Indeno[1,2,3-c,d]pyren



Dibenzo[a,h]anthracen

# Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe

## Biomarker für Pyren und Benzo[a]pyren



## Aufnahme und Ausscheidung

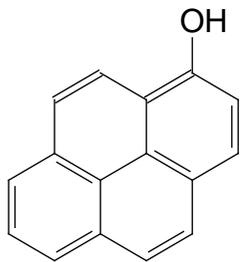
Aufnahme am Arbeitsplatz oftmals über die Haut  
Ausscheidungsverhalten im Urin mehrphasig und teilweise verzögert aufgrund dermalen Aufnahme

### Probenahmezeitpunkt

Ende der Schicht  
am Ende der Arbeitswoche

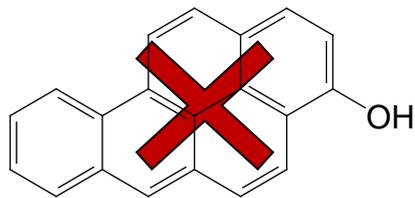
# Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe

## Analyseverfahren & Datenlage

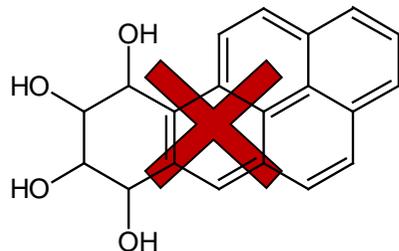


1-Hydroxypyren  
(**gute** Datenlage)

- Vielzahl analytischer Verfahren (aufbauend auf Jongeneelen *et al.* 1987)
- Weit verbreitet in der Anwendung
- Externe Qualitätssicherung (QS) vorhanden



3-Hydroxybenzo[a]pyren  
Benzo[a]pyren-Tetrol  
(**schlechte** Datenlage)



- Lediglich zwei ausreichend sensitive Verfahren (Simon *et al.* 2000, Barbeau *et al.* 2011)
- Außerhalb o.g. Laboratorien keine weite Verbreitung
- Keine Erfahrung mit externer QS

# Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe

## Studien zur Dosis (1-OHP i. Urin) – Effektbeziehung (Genotoxizität)

Industrie	N <sup>a</sup>	Pyr/B[a]P <sup>b</sup>	Endpunkt	NOAEL <sup>c</sup>	LOAEL <sup>d</sup>	Literatur
Kokerei GE-Produktion	149	4,5 1,5	Schwesterchromatid- Austauschraten (SCE)	3,8 µg/L		Buchet <i>et al.</i> <b>1995</b>
Kokerei	29	2,2	DNA-Einzelstrangbrüche DNA-Proteinvernetzung		3,0 g/L	Popp <i>et al.</i> <b>1997</b>
Kokerei	35	k.A.	DNA-Einzelstrangbrüche DNA-Proteinvernetzung	2,4 µg/L		Van Delft <i>et al.</i> <b>2001</b>
Kokerei	50	k.A.	SCE-Raten	2,7 µg/L		Siwinska <i>et al.</i> <b>2004</b>
Kokerei	49	k.A.	Mikrokernraten B[a]P-DNA-Addukte	8,3 µg/L		Pavanello <i>et al.</i> <b>2008</b>
Kokerei	141	k.A.	Mikrokernraten	9,5 µg/L		Duan <i>et al.</i> <b>2009</b>
Kokerei	36	k.A.	Oxidative DNA-Addukte	7,6 µg/L		Ngyen <i>et al.</i> <b>2014</b>
Kokerei	32	k.A.	PAH-DNA-Addukte	1,0 µg/L		Talaska <i>et al.</i> <b>2014</b>
Al-Produktion	43	3,7	PAH-DNA-Addukte		14,6 µg/L	Van Schooten <i>et al.</i> <b>1995</b>
Al-Produktion	98	2,8	PAH-DNA-Addukte	11,6 µg/L		Carstensen <i>et al.</i> <b>1999</b>

<sup>a</sup> Probenanzahl; <sup>b</sup> Verhältnis Pyren/Benzo[a]pyren; <sup>c</sup> No observed adverse effect level; <sup>d</sup> Lowest observed adverse effect level

# Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe

## Ergebnis & Interpretation

### RECOMMENDED BEI<sup>®</sup>

Determinant	Sampling Time	BEI <sup>®</sup>	Notation
1-Hydroxypyrene (1-H <sub>P</sub> ) <sup>*</sup> in urine	End of shift at end of workweek	2.5 µg/L <sup>**</sup>	Background (B)
3-Hydroxybenzo(a)pyrene (3-HBA <sub>P</sub> ) <sup>*</sup> in urine	End of shift at end of workweek	—	Nonquantitative (Nq)

\*With hydrolysis

\*\*Adjusted for the Pyrene to Benzo(a)pyrene ratio of the PAH mixture to which workers are exposed

$$\text{Adjustierter Wert} = \frac{2,5 \mu\text{g 10HP}}{\text{Liter}} * \left[ \frac{\left( \frac{\text{Pyren}}{\text{B[a]P}} \right)}{2,5} \right]$$

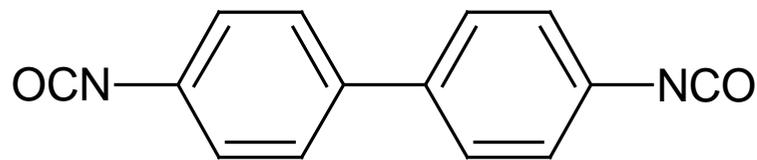
Zum Vergleich Allgemeinbevölkerung in Deutschland:

- 95. Perzentil (Nichtraucher): 0,5 µg/L
- 95. Perzentil (Raucher): ~1,0 µg/L

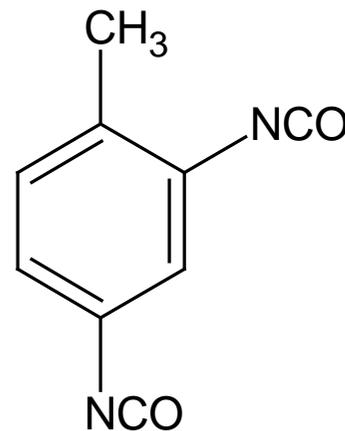
- Verhältnis Pyren / B[a]P in der Mehrzahl der Studien (*u.a.* IARC 1985)

# Diisocyanate

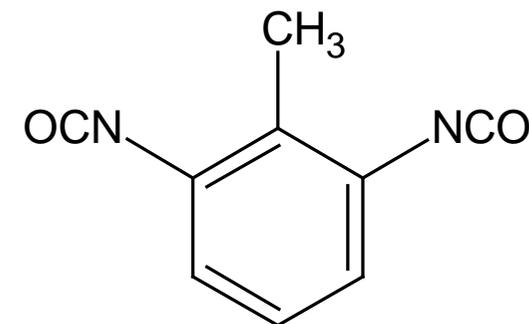
**2016**  
BERUFLICHES ASTHMA



4,4'-Methyldiphenyldiisocyanat



2,4-Toluyldiisocyanat

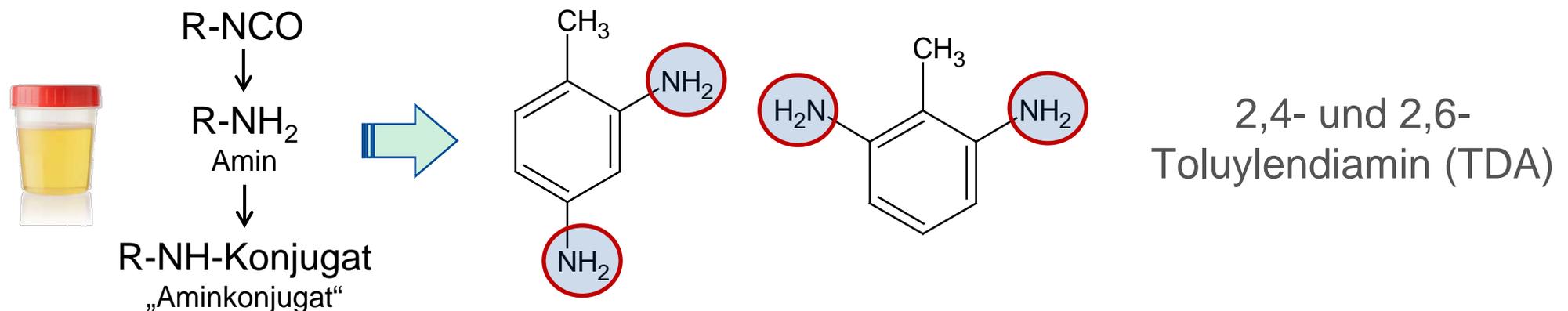


2,6-Toluyldiisocyanat

- Weitere aromatische Diisocyanate: zusätzliche Isomere des MDI, Naphthyl-1,5-diisocyanat (und dessen Isomere), Methylvarianten des MDI
- Aliphatische Diisocyanate: Hexamethylen-1,6-diisocyanat (1,6-HDI) (weitere Isomere bzw. kürzerkettige Varianten?), Isophorondiisocyanat (IPDI), Lysindiisocyanat (LDI)

# Diisocyanate

## Biomarker für Diisocyanate



## Aufnahme und Ausscheidung von 2,4- und 2,6-TDA

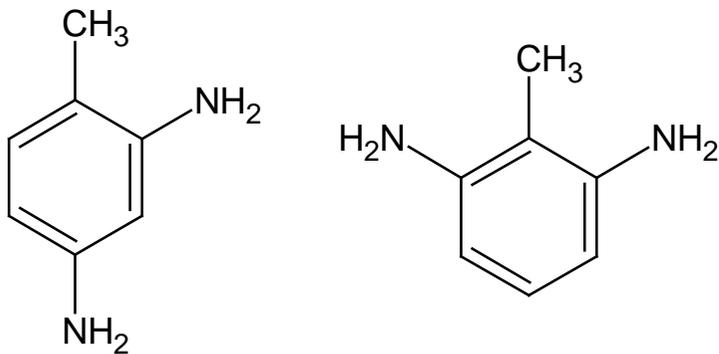
Aufnahme am Arbeitsplatz durch Inhalation  
(*evtl.* auch Haut?)

Ausscheidungsverhalten im Urin biphasig  
(Halbwertszeit 1. Phase : ~1-2 Stunden)

**Probenahmezeitpunkt**  
Ende der Schicht

# Diisocyanate

## Analyseverfahren & Datenlage



2,4- und 2,6-Toluyldiamin  
(**gute Datenlage**)

- Vielzahl analytischer Verfahren (aufbauend auf Nony & Bowman **1980**)
- Weit verbreitet in der Anwendung
- Externe Qualitätssicherung (QS) vorhanden
- Erfassung der Summe aus 2,4-/2,6-TDA ( $\Sigma$ TDA)
- Kreatinin-adjustierte Werte ( $\mu\text{g/g}$  Kreatinin)

## Hintergrundwerte in der Allgemeinbevölkerung

- Nicht beruflich exponierte Personen:  $\leq 0,2 \mu\text{g/L}$  ( $< 200 \text{ ng/L}$ ) (Sennbro *et al.* **2005**)
- Keine Referenzwerte in D

# Diisocyanate

## Studien zum Zusammenhang zwischen TDI in der Luft und $\sum$ TDA i. Urin

➤ Aktueller TLV<sup>®</sup>-Wert der ACGIH: 1 ppb (7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , einatembare Fraktion)

Industrie	N <sup>a</sup>	Korrelation <sup>c</sup>	r <sup>d</sup>	BEI <sup>®</sup> @ TLV <sup>®</sup>	Literatur
Lackierarbeiten	16	2,4-TDI: $y = 3,2x + 0,4$ 2,6-TDI: $y = 6,6x - 1,5$	0,90 0,64	4,4 $\mu\text{g}/\text{g}$	Sakai <i>et al.</i> <b>2005</b>
Schaum-, Laminier- und Klebearbeiten	84 (2,4-TDI) 91 (2,6-TDI)	0,4 ppb $\equiv$ 6 $\mu\text{g}/\text{g}$ (median) 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \equiv$ 1,6 $\mu\text{g}/\text{g}$	$\sim$ 0,80	15,0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 11,2 $\mu\text{g}/\text{g}$	Sennbro <i>et al.</i> <b>2005</b>
Klebe-/sonstige PU-Arbeiten	6	0,25 ppb $\equiv$ 0,49 $\mu\text{g}/\text{g}$	k.A.	2,0 $\mu\text{g}/\text{g}$	Rosenberg <i>et al.</i> <b>2002</b>
PU-Herstellung	14	$y = 9,7x - 5,3$	0,63	4,5 $\mu\text{g}/\text{g}$	Kaaria <i>et al.</i> <b>2001</b>
PU-Herstellung und -Verwendung	9	$\log(y) = 0,58 \log(x) + 0,33$	0,91	3,4 $\mu\text{g}/\text{g}$	Maître <i>et al.</i> <b>1993</b>

<sup>a</sup> Probenanzahl; <sup>b</sup> Verhältnis 2,4-/2,6-TDA am Arbeitsplatz; <sup>c</sup> Korrelation Luft vs. Urin (Nachschicht); <sup>d</sup> Korrelationskoeffizient

# Diisocyanate

## Ergebnis & Interpretation

### RECOMMENDED BEI<sup>®</sup>

Determinant	Sampling Time	BEI <sup>®</sup>	Notation
Toluene diamine in urine <sup>*, **</sup>	End of shift	5 µg/g creatinine	Ns

\*with hydrolysis

\*\*sum of 2,4- and 2,6-isomers

- „Non-specific“, da die gleichen Biomarker auch nach Exposition gegenüber den aromatischen Aminen beobachtet werden können (insbesondere bei der Herstellung von Diisocyanaten)
- Keine „B“-Kennzeichnung (>Faktor 10 von potentiellen Hintergrundexpositionen entfernt)

# ACGIH

- Mitgliedschaft: US\$ 200 („Voting Member“)  
US\$ 30 („Student Voting Member“)
- Online-Zugang zum *J. Occup. Environ. Med.*
- Jährliches TLV<sup>®</sup>/BEI<sup>®</sup>-Booklet
- Jeweils aktuelle Version der Begründungs-Dokumente zu den TLV<sup>®</sup>- und BEI<sup>®</sup>-Werten (derzeit 7<sup>th</sup> Edition)
- 20% Rabatt auf Webinars & ACGIH-Publikationen (u.a. Casarett & Doull's Toxicology)
- WWW: <http://www.acgih.org>

