

Deutsche  
Forschungsgemeinschaft

## **Biological Monitoring**

Heutige und künftige  
Möglichkeiten in der  
Arbeits- und Umweltmedizin

Rundgespräche und Kolloquien

Herausgegeben von  
Jürgen Angerer

Redaktionelle Bearbeitung von  
Tobias Weiß

Autoren und Mitwirkende: Jürgen Angerer,  
Helmut Bartsch, Hermann M. Bolt, Hans Drexler,  
Erich Gebhart, Hansruedi Glatt, Klaus Golka,  
Helmut Greim, Ernst Hallier, Dietrich Henschler,  
Jürgen Lewalter, Werner K. Lutz, Martin G. Maisch,  
Michael Müller, Günter Obe, Wolfgang Pfau,  
Albert W. Rettenmeier, Gabriele Sabbioni,  
Günter Speit, Bertold Spiegelhalder, Kurt Straif,  
Ricarda Thier, Kurt Ulm, Michael Wilhelm

 **WILEY-VCH**

**DFG**



Deutsche  
Forschungsgemeinschaft

**Biological Monitoring**

Heutige und künftige  
Möglichkeiten in der  
Arbeits- und Umweltmedizin



Deutsche  
Forschungsgemeinschaft

## **Biological Monitoring**

Heutige und künftige  
Möglichkeiten in der  
Arbeits- und Umweltmedizin

Rundgespräche und Kolloquien

Herausgegeben von  
Jürgen Angerer

Redaktionelle Bearbeitung von  
Tobias Weiß

Autoren und Mitwirkende: Jürgen Angerer,  
Helmut Bartsch, Hermann M. Bolt, Hans Drexler,  
Erich Gebhart, Hansruedi Glatt, Klaus Golka,  
Helmut Greim, Ernst Hallier, Dietrich Henschler,  
Jürgen Lewalter, Werner K. Lutz, Martin G. Maisch,  
Michael Müller, Günter Obe, Wolfgang Pfau,  
Albert W. Rettenmeier, Gabriele Sabbioni,  
Günter Speit, Bertold Spiegelhalder, Kurt Straif,  
Ricarda Thier, Kurt Ulm, Michael Wilhelm

 **WILEY-VCH**

**DFG**

Deutsche Forschungsgemeinschaft  
Geschäftsstelle: Kennedyallee 40, D-53175 Bonn  
Postanschrift: D-53175 Bonn  
Telefon: ++49/228/885-1  
Telefax: ++49/228/885-2777  
E-Mail: (X.400): S = postmaster; P = dfg; A = d400; C = de  
E-Mail: (Internet RFC 822): postmaster@dfg.de  
Internet: <http://www.dfg.de>

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler keine Haftung.

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme  
Ein Titeldatensatz für diese Publikation ist bei Die Deutsche Bibliothek erhältlich  
ISBN 3-527-27410-3

© WILEY-VCH Verlag GmbH,  
D-69469 Weinheim (Federal Republic of Germany). 2001

Gedruckt auf säurefreiem Papier.

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, daß diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

All rights reserved (including those of translation into other languages). No part of this book may be reproduced in any form – by photoprinting, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without written permission from the publishers. Registered names, trademarks, etc. used in this book, even when not specifically marked as such, are not to be considered unprotected by law.

Umschlaggestaltung und Typographie: Dieter Hüsken.  
Satz: Hagedorn Kommunikation, D-68519 Viernheim.  
Druck: betz-druck gmbh, D-64291 Darmstadt.  
Bindung: Wilhelm Osswald & Co, D-67433 Neustadt.  
Printed in the Federal Republic of Germany.

# Inhalt

	<b>Vorwort</b> . . . . .	IX
<b>1</b>	<b>Bedeutung des Biological Monitoring</b>	
1.1	Entwicklung und Bedeutung des Biological Monitoring in der DFG und MAK-Kommission . <i>Dietrich Henschler</i>	1
<b>2</b>	<b>Innere Belastung und Hämoglobin-Addukte</b>	
2.1	Das Biological Monitoring in der Arbeits- und Umweltmedizin – derzeitiger Stand und künftige Entwicklungen . . . . . <i>Jürgen Angerer</i>	5
2.2	Metabolic Profiling – ein Weg zur besseren Beurteilung von Belastung und Beanspruchung durch organische Arbeitsstoffe . . . . . <i>Albert W. Rettenmeier</i>	16
2.3	Biological Monitoring of Arylamines and Nitroarenes . . . . . <i>Gabriele Sabbioni</i>	24

<b>3</b>	<b>DNA Adducts</b>	
3.1	Genetic Cancer Susceptibility and DNA Adducts: Studies in Smokers and Coke Oven Workers . . .	35
	<i>Margarita Rojas, Kroum Alexandrov, Helmut Bartsch, and Bertold Spiegelhalder</i>	
3.2	Nachweis von DNA-Addukten für ein Biological Monitoring . . . . .	46
	<i>Werner K. Lutz und Martin G. Maisch</i>	
3.3	<sup>32</sup> P-Postlabelling HPLC-Analyse von DNA-Addukten im Brustgewebe . . . . .	58
	<i>Wolfgang Pfau</i>	
3.4	Untersuchungen zum 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosin – ein Biomarker für eine oxidative DNA-Schädigung in-vivo? . . . . .	70
	<i>Boleslaw Marczyński, Jürgen Hölzer und Michael Wilhelm</i>	
<b>4</b>	<b>Suszeptibilität</b>	
4.1	Verfeinerte Phänotypisierungsmethoden und Effektmonitoring zur Erfassung des individuellen Risikos am Beispiel der GSTT1 . . .	80
	<i>Ernst Hallier</i>	
4.2	Genetische Polymorphismen von Sulfotransferasen als Suszeptibilitätsparameter . . .	86
	<i>Hansruedi Glatt</i>	
4.3	Genotypisierung und Phänotypisierung am Beispiel der NAT2 . . . . .	98
	<i>Klaus Golka und Meinolf Blaszkewicz</i>	
4.4	Neue High-Throughput-Technologie des diagnostischen Screenings von Suszeptibilitätsfaktoren . . . . .	105
	<i>Ricarda Thier, Thomas Brüning und Yon Ko</i>	

<b>5</b>	<b>Zytogenetische Parameter</b>	
5.1	Biological Monitoring mit zytogenetischen Methoden . . . . .	113
	<i>Günter Obe, Helga Fender und Gisela Wolf</i>	
5.2	Anwendungsbeispiele einer Dreifarb-Chromosomen-Painting-Technik im zytogenetischen Biomonitoring . . . . .	124
	<i>Erich Gebhart, Irmgard Verdorfer und Susann Neubauer</i>	
5.3	Der Comet-Assay als Test im Biomonitoring . . .	133
	<i>Günter Speit, Oliver Merk und Andreas Rothfuß</i>	
<b>6</b>	<b>Immunologie</b>	
6.1	Immunglobuline als Marker chronischer Exposition gegenüber allergenen Arbeitsstoffen .	144
	<i>Hans Drexler</i>	
6.2	Immunologische Effekte polymorpher Schlüsselenzyme . . . . .	150
	<i>Jürgen Lewalter</i>	
<b>7</b>	<b>Epidemiologie</b>	
7.1	Erfassung der Exposition in epidemiologischen Studien . . . . .	174
	<i>Kurt Ulm</i>	
7.2	Möglichkeiten und Grenzen einer molekularen Epidemiologie von Arbeitsstoffen . . . . .	180
	<i>Kurt Straif</i>	
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	197
	<i>Jürgen Angerer und Helmut Greim</i>	
<b>9</b>	<b>Adressen der Mitwirkenden am Rundgespräch</b> .	205



# Vorwort

Am 09. und 10. März 2000 fand in Bonn auf Einladung der Deutschen Forschungsgemeinschaft ein Rundgespräch über die Möglichkeiten des Biomonitoring in Arbeits- und Umweltmedizin statt, bei dem auch die Frage der Zusammenarbeit der verschiedenen Fachdisziplinen auf nationaler Ebene zur Diskussion stand.

Anlass zu diesem Gespräch waren unter anderem folgende Erwägungen: Nicht zuletzt dank der Aktivitäten der Deutschen Forschungsgemeinschaft hat das Biomonitoring in den letzten dreißig Jahren in Deutschland ein hohes Niveau erreicht. Begünstigt wurde dies dadurch, dass die deutsche Arbeitsschutzgesetzgebung die Arbeitsergebnisse der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe unmittelbar in geltendes Recht umgesetzt hat. Dies hatte zur Folge, dass sich in Deutschland die Wirksamkeit dieser Maßnahme der Individualprävention in der Praxis erweisen konnte, was wiederum stimulierende Effekte auf die Forschung auf diesem Gebiet ausübte. Auf dieser Grundlage von Forschung und Praxis kann Deutschland deshalb durchaus eine führende Rolle auf dem Gebiet des Biomonitoring für sich in Anspruch nehmen.

Neue Möglichkeiten des Biomonitoring in Form von biochemischen und biologischen Effektmarkern wie z.B. Protein- und DNA-Schadstoffaddukte oder von zytogenetischen Parametern könnten es ermöglichen, die Prävention schadstoffbedingter Erkrankungen weiter zu verbessern. Allerdings ist über die diagnostische Aussagekraft dieser Parameter bisher wenig bekannt. Dies gibt Anlass, die Expertise verschiedener Fachdisziplinen, vor allem der Toxikologie, Arbeitsmedizin, Immunologie, Human-genetik, Analytik, Epidemiologie zusammenzuführen und zu klären, welche Bedeutung diesen Parametern künftig im Rahmen der Prävention zukommen kann. In diesem Zusammenhang ist auch zu eruieren, was getan werden muss, um auf diesem wichtigen und dynamisch sich entwickelnden Forschungsgebiet die führende Rolle Deutschlands zu halten beziehungsweise wiederzugewinnen.

Dieser erste Gedankenaustausch, den das Rundgespräch ermöglicht hat, soll nach dem Willen der Teilnehmer den Nukleus darstellen, aus dem sich künftige Forschung entwickeln soll.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die sich für unser Fachgebiet in Frau Dr. Konze-Thomas in vorbildlicher Weise verkörpert, danke ich dafür, dass sie dieses Rundgespräch ermöglicht hat. Diesen Dank abzustatten ist mir umso mehr ein Bedürfnis, als er all das einschließt, was die Deutsche Forschungsgemeinschaft in den vergangenen 45 Jahren für die Forschung auf dem Gebiet der arbeitsmedizinischen Toxikologie und damit für den arbeitenden Menschen getan hat.

Jürgen Angerer

# 1 Bedeutung des Biological Monitoring

## 1.1 Entwicklung und Bedeutung des Biological Monitoring in der DFG und MAK-Kommission

Dietrich Henschler\*

### 1.1.1 Vorläufer

Die Methode des Biological Monitoring ist weit älter als ihre Bezeichnung. Erstmals ist Biomonitoring wohl schon vor 130 Jahren angewendet worden, und zwar mit der Bestimmung von Salizylursäure im Harn zur Steuerung der Therapie des Rheumatismus mit heroischen Dosen Salizylsäure. Die Bezeichnung Biological Monitoring kommt aus dem angelsächsischen Sprachraum, wo sie seit ca. 50 Jahren gängig ist; ein deutsches Pendant hat sich nicht gefunden.

Biological Monitoring ist an chemisch-analytische Bestimmungsmethoden gebunden. Fortschritt im Biological Monitoring setzt daher stets auch Fortschritt auf dem Gebiet der analytischen Chemie voraus. Treibende Kraft ist das praktische Bedürfnis, Stoffkonzentrationen im Organismus zum Zwecke der Risikoprävention zu kennen. Hier hat der Arbeitsschutz eine Pionierrolle übernommen. Schon seit ca. 1890 werden in Betrieben mit Bleiexposition Blut- und Harnbleibestimmungen durchgeführt, um gefährdete Arbeiter rechtzeitig vor dem Auftreten von Bleikrisen zu schützen. Dementsprechend stellte man grenzwertige, oberste Verträglichkeitsschwellen von Blei in Blut und Harn auf. Einen Meilenstein in der Entwicklung in diesem Felde stellen die systematischen Untersuchungen von Robert Kehoe (1933) zur Resorption, Verteilung, Speicherung und Exkretion kleiner Bleidosen dar, die den Einsatz von Bleitetraethyl als Zusatz in Hochleistungsbenzin absichern sollten.

Als ein weiteres herausragendes, frühes Beispiel erfolgreichen Biomonitorings sind die seit 1953 in Schweden durchgeführten Untersuchungen an Trichlorethen exponierten Beschäftigten zu nennen. Die Bestimmung des Hauptmetaboliten Trichloressigsäure (TCA) im Harn wurde vom Hersteller des Lösungsmittels und der Entfettungsanlagen quasi mitgeliefert und systematisch bei allen Exponierten regelmäßig durchgeführt. Die robuste und

---

\* Institut für Toxikologie, Universität Würzburg, Versbacher Str. 9, 97078 Würzburg

frühzeitig validierte Fujiwara-Methode für TCA bestätigte mit jahrzehntelanger Erfahrung den in diesem Land schon sehr früh eingeführten MAK-Wert von  $30 \text{ mL/m}^3$ .

Ein drittes Beispiel sei als Ausweis der Nützlichkeit eines Effektparameters angeführt. Der Einsatz von Organophosphatverbindungen (OP) als Insektizide in der Landwirtschaft und in der Malariabekämpfung hatte in den 40er und 50er Jahren zu zahlreichen, z. T. tödlichen akuten Vergiftungen geführt. 1951 veröffentlichte Wilson seine Theorie des molekularen Mechanismus der Vergiftung: die irreversible Bindung des Phosphatesterrestes an das Serin im katalytischen Zentrum der Acetylcholinesterase (AChE). Man entwickelte rasch praktikable Methoden zur Bestimmung der AChE-Aktivität im Blut, die eine Aufnahme gefährdender Mengen von OP-Verbindungen verlässlich anzeigen.

Seit ihrer Gründung 1955 hat die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) die Möglichkeiten des Biologischen Monitorings erkannt und sich in ihren Verhandlungen an den genannten Beispielen ausgerichtet. Schon in der ersten MAK-Werte-Liste sind in den Vorbemerkungen die Möglichkeit, die Bedeutung und der Wert des Verfahrens erwähnt.

### 1.1.2 Organisatorische Ansätze

Von Anfang an hat in der MAK-Kommission eine Arbeitsgruppe *Luftanalysen* bestanden. 1975 wurde eine neue Arbeitsgruppe *Analysen in biologischem Material* gegründet. Leiter wurde Herr Angerer, Erlangen. Beide Gruppen veröffentlichten die von ihnen erarbeiteten Methoden in fortgesetzten Ringbuchsammlungen. Die Sammlung für die Analysen in biologischem Material wuchs sehr viel rascher an, was das besondere Interesse der Analytiker an den an biologische Fragen heranführenden Methoden ausweist.

Nach intensiven, vorbereitenden Beratungen wurde 1979 eine neue Arbeitsgruppe *Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material* unter der Leitung von Herrn Lehnert, Erlangen, gegründet. Sie führte mehrere Pilotstudien an geeigneten Arbeitsstoffen durch mit dem Ziel, Grenzwerte in biologischem Material zu definieren. Parallel liefen vergleichbare Bestrebungen der Europäischen Gemeinschaft und des TLV-Committee in den USA. Von vornherein war – in Analogie zu den MAK-Werten – als verpflichtend festgelegt, für aufzustellende Grenzwerte ausführliche wissenschaftliche Begründungen zu erarbeiten. Die ersten Muster für biologische Grenzwerte erstellte Herr Bolt. Als Bezeichnung der neuen Werte-Kategorie wurde *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz* (BAT-Werte) gewählt. Die ersten BAT-Werte hat die Kommission – mit einer ausführlichen, erläuternden Einführung – 1982 in die MAK-Werte-Liste eingeführt; sie nennt sich seither *Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstoff-Tole-*

ranzwerte, ab 1992 abgekürzt *MAK- und BAT-Werte-Liste*. Seit 1983 erscheinen in unregelmäßiger Folge, jedoch in zeitlichem Zusammenhang mit der Einführung neuer BAT-Werte in der Liste, ausführliche wissenschaftliche Begründungen (Wiley-VCH Verlag, Weinheim).

Wenige Jahre nach ihrer Einführung durch die MAK-Kommission sind BAT-Werte in das offizielle Regelwerk des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) beim BMA aufgenommen worden in Form der Technischen Regel TRGS 903; sie verpflichtet zur Vornahme von Analysen in biologischem Material unter bestimmten Voraussetzungen.

### 1.1.3 Forschungsaktivitäten der MAK-Kommission

Die Kommission hat mit mehreren ihrer Mitglieder wesentliche experimentelle Beiträge zur Fortentwicklung des Systems geleistet. Von 1980–89 sind von der DFG über ein besonderes Förderprogramm eine Reihe von Forschungsvorhaben mit dem Schwerpunkt krebserzeugende Arbeitsstoffe bezuschusst worden. Sie haben der Forschung über Biologisches Monitoring in Deutschland eine anerkannte Vorreiterrolle gebracht.

### 1.1.4 Kriterien

BAT-Werte unterscheiden sich von MAK-Werten durch eine Reihe von Kriterien:

- BAT-Werte dienen der Individualprävention, MAK-Werte zielen dagegen, da Luftproben nur in der Umgebungsluft genommen werden können, auf Kollektive ab.
- BAT-Werte sind absolute Spitzenwerte, während MAK-Werte als zeitintegrierte Durchschnittswerte genommen werden können.
- Bei Einhaltung von BAT-Werten sollen keine (biologischen) Veränderungen von Krankheitswert resultieren.
- Bei Einhaltung eines BAT-Werts für einen Stoff sollen keine Verstärkungen der Wirkung anderer Stoffe entstehen.
- BAT-Werte sollen, über die toxikologischen Gesetzmäßigkeiten ermittelt, mit den entsprechenden MAK-Werten korrelieren.

- Die im Bereich von BAT-Werten beobachteten Effekte sollen voll reversibel sein. Daher werden für krebserzeugende Arbeitsstoffe keine BAT-Werte aufgestellt. Stattdessen werden für vorgegebene Konzentrationen/Dosen dieser Stoffklasse „Expositionsäquivalente“ für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) aufgestellt.

### 1.1.5 Randbedingungen

BAT-Werte erfassen die „innere Belastung“. Gemessen werden, je nach Fragestellung und Datenlage, der Arbeitsstoff selbst, seine Metaboliten, Reaktionsprodukte von Stoff und/oder Metaboliten mit körpereigenen Strukturen (z.B. Addukte an DNA oder Hämoglobin) oder Funktionsänderungen. Als biologische Matrices sind bisher Blut, Harn, Kot, Haut, Haar, Gewebe und Ausatemungsluft erfasst.

Während MAK-Werte weitgehend unabhängig vom Zustand des Schutzobjekts, des am Arbeitsplatz Tätigen, gelten, berücksichtigen BAT-Werte eine Reihe von besonderen Einflussgrößen: die physische Belastung, die sich in wechselndem Atemvolumen und damit in unterschiedlichen Stoff-Aufnahmeraten mit der Atmung manifestiert; die persönliche Sorgfalt des einzelnen Arbeitenden, die persönliche Hygiene an und außerhalb des Arbeitsplatzes, Vorkrankheiten, Alter und Geschlecht, Art und Ausmaß von Abweichungen im Fremdstoff-Metabolismus (Polymorphismus) und Änderungen im toxikokinetischen Verhalten, v. a. die Exkretion von Arbeitsstoffen und ihren Metaboliten betreffend.

### 1.1.6 Bilanz

Seit ihrer Einführung sind in die deutsche MAK- und BAT-Werte-Liste 44 BAT-Werte und 13 EKA-Werte für krebserzeugende Arbeitsstoffe aufgenommen worden. Ihre Zahl wird absehbar weit unter der von MAK-Werten (ca. 750 insgesamt bewertete Stoffe) bleiben. Die wesentlichen Gründe dafür sind: Nur für eine beschränkte Zahl von Arbeitsstoffen sind die erforderlichen toxikokinetischen Daten erarbeitet und geeignete analytische Methoden ausgearbeitet worden.

Dennoch ist mit dem Biologischen Monitoring und den BAT-Werten ein wichtiges Instrument des Arbeitsschutzes geschaffen. Das ihm zugrundeliegende Prinzip des Individualschutzes setzt eine Maxime des Grundgesetzes (Artikel 2) um, die den Individualschutz dem Kollektivschutz gleich setzt. Die Arbeitsstoffkommission hat auf diesem wichtigen Sektor des Arbeitsschutzes maßgebliche, auch international anerkannte Pionierarbeit geleistet.

## 2 Innere Belastung und Hämoglobin-Addukte

### 2.1 Das Biological Monitoring in der Arbeits- und Umweltmedizin – derzeitiger Stand und künftige Entwicklungen

Jürgen Angerer\*

Im Bereich der arbeits- und umweltmedizinischen Toxikologie stellt das Biological Monitoring eine Maßnahme der Individualprävention dar, bei der das Ausmaß der Schadstoffbelastung des Menschen und der daraus resultierenden gesundheitlichen Beanspruchung abgeschätzt wird (Zielhuis 1980, Angerer und Gündel 1996, Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes 1996, Schaller und Angerer 1998). Beim Biological Monitoring unterscheidet man heute zwischen dem *Dosismonitoring*, dem *biochemischen Effektmonitoring* und dem *biologischen Effektmonitoring*. Als Dosismonitoring bezeichnet man die Bestimmung der Schadstoffe bzw. ihrer Metabolite in Körperflüssigkeiten. Als biochemisches Effektmonitoring bezeichnen wir die Quantifizierung von Reaktionsprodukten mutagener Substanzen mit der Erbsubstanz. Als Surrogat für die DNA betrachten wir Proteine bzw. deren Addukte mit mutagenen Substanzen. Von einem biologischen Effektmonitoring sprechen wir, wenn erste Reaktionen des Körpers auf die Schadstoffbelastung messbar sind, z. B. die Veränderung von Enzymaktivitäten oder auch von genetischen Parametern. Dabei steigt die prädiktive Bedeutung im Hinblick auf die gesundheitlichen Auswirkungen vom Dosismonitoring über das biochemische Effektmonitoring zum biologischen Effektmonitoring an (Abb. 1).

Das Biological Monitoring ergänzt die Schadstoffmessung in der Luft des Arbeitsplatzes bzw. in den unterschiedlichsten Umweltmedien und weist darüber hinaus eine Reihe zusätzlicher Vorteile auf. Stark vereinfacht könnte man sagen, dass der wesentliche Vorteil des Biological Monitoring darin besteht, dass es eine Aussage darüber zulässt, ob und in welchem Ausmaß der Mensch Schadstoffe aus seiner Umgebung aufnimmt. Dies ist insbesondere im Bereich der Umweltmedizin von größter Bedeutung, da man landauf, landab Chemikalien in allen nur denkbaren Materialien wie Holz, Baustoffe, Staubsaugerbeutel etc. bestimmt, ohne dass bisher ein Bezug zwischen dem Schadstoffgehalt dieser Medien und der vom Menschen aufgenommenen Dosis hergestellt wurde.

---

\* Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universität Erlangen-Nürnberg, Schillerstr. 25/29, 91054 Erlangen

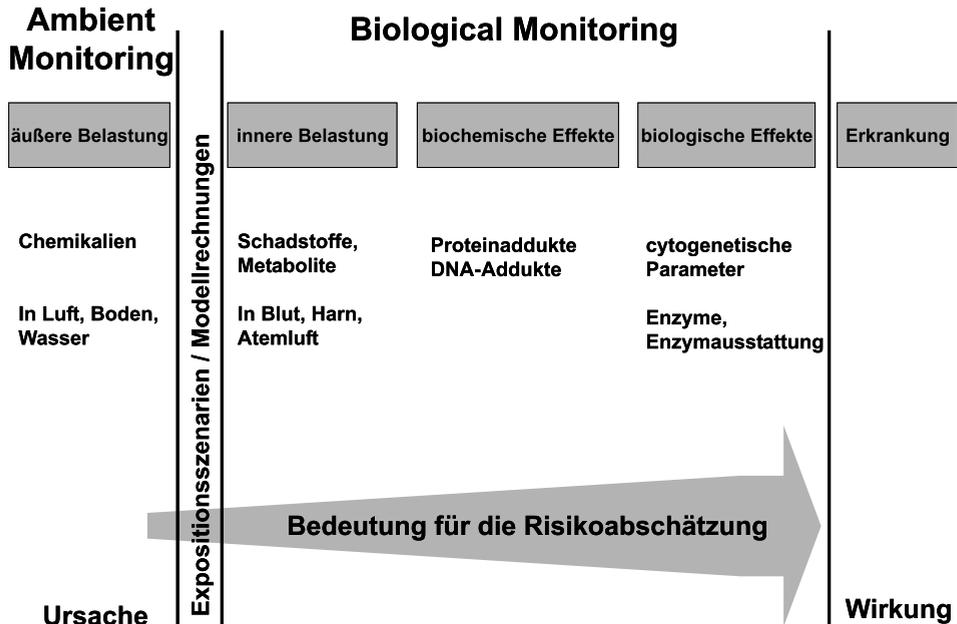


Abbildung 1: Monitoring von Schadstoffen.

Die Vorteile, die das Biological Monitoring bietet, wurden in Deutschland frühzeitig erkannt und seit Ende der 60er Jahre kontinuierlich fortentwickelt. Daran hat sicher den weitaus größten Anteil die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG, die die analytischen Arbeiten wesentlich vorangetrieben hat (Analysen in biologischem Material 1976–1999). 1980 war es die Arbeitsstoffkommission, die weltweit als Erste Grenzwerte für die innere Schadstoffbelastung evaluiert hat, die so genannten Biologischen Arbeitsstoff-Toleranzwerte (BAT; BAT-Begründungen). Heute wird diese Arbeit ergänzt durch die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, die Grenzwerte und Referenzwerte für die Schadstoffbelastung der Allgemeinbevölkerung evaluiert (Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes 1996). Dabei stützt sich diese Kommission ausdrücklich auf die analytischen Grundlagenarbeit, die die DFG geleistet hat. Zu nennen ist auch noch die Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, die 1982 damit begonnen hat, eine externe Qualitätssicherung in Form von Ringversuchen für arbeits- und umweltmedizinisch-toxikologische Analysen durchzuführen (Schaller et al. 1984).

Wichtig erscheint an dieser Stelle, dass sich die Europäische Gemeinschaft aus diesem Prozess um die Ausarbeitung und Anwendung des Biological Monitoring am Arbeitsplatz Anfang der 80er Jahre ausgeklinkt hat. Vor diesem Zeitpunkt enthielten alle Richtlinien und Beschlüsse der Europäischen Gemeinschaft, die sich mit dem Schutz vor den Wirkungen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe befasst haben, Ausführungen zum Biological

Monitoring (Angerer und Schaller 1990). Danach findet sich in den entsprechenden Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft kein Hinweis mehr auf die Durchführung des Biological Monitoring im Rahmen der Individualprävention. Erst heute erfolgt ein Wiedereinstieg in diese Art des vorbeugenden Gesundheitsschutzes (EG-Richtlinie 98/24). Das heißt: Während unsere europäischen Partner mehr oder weniger stehen geblieben sind auf dem Niveau der EG-Richtlinie Blei (EG-Richtlinie 82/605), die ein Biological Monitoring im Falle einer Bleivergiftung vorsieht, wurde in Deutschland das Biological Monitoring weiterentwickelt, so dass wir heute sicherlich eine führende Position auf diesem Gebiet einnehmen oder zumindest einnehmen könnten. Letzteres ist die Frage, die zu diesem Rundgespräch „Biomarker“ geführt hat: Wie können wir in Deutschland unsere führende Position bei der Entwicklung des Biological Monitoring halten bzw. weiter ausbauen und letztendlich international deutlich machen?

Voraussetzung für das Biological Monitoring sind empfindliche spezifische analytische Verfahren, mit denen sich die verschiedenen Parameter in Körperflüssigkeiten bestimmen lassen. Es ist deshalb kein Zufall, dass die Einführung neuer Methoden der instrumentellen Analytik immer auch einen Innovationsschub beim Biological Monitoring als Folge hatte. War es in den 60er Jahren die Atomabsorptionsspektrometrie, die eine Metallanalytik im fraglichen Konzentrationsbereich erst ermöglicht hat, waren es ab Mitte der 70er Jahre die immer preiswerteren GC/MS-Kombinationen, mit denen es möglich war, organische Substanzen bis in den pg/l-Bereich zu bestimmen. Diese analytischen Entwicklungen und Fortschritte finden ihren Niederschlag in der Methodensammlung *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material* der Arbeitsstoffkommission der DFG (Analysen in biologischem Material 1976–1999). Diese Methodensammlung repräsentiert den analytischen Stand der Kunst im Bereich der Arbeits- und Umweltmedizin. Diese Methoden ermöglichen es für viele Substanzen, ein Dosismonitoring durchzuführen. In zunehmendem Maße werden auch Methoden des biochemischen Effektmonitoring in die Sammlung aufgenommen. Natürlich finden sich in dieser Methodensammlung auch die klassischen Methoden des biologischen Effektmonitorings wie beispielsweise die Bestimmung der  $\delta$ -Aminolaevulinsäure im Harn im Falle einer Bleiexposition. Nicht enthalten sind derzeit Methoden zur Bestimmung von DNA-Addukten. Auch nicht enthalten sind derzeit noch Suszeptibilitätsmarker. Letztere werden aber nach den Beschlüssen der Arbeitsstoffkommission der DFG künftig in die Methodensammlung aufgenommen. Auch zytogenetische Parameter oder immunologische Parameter finden sich nicht in dieser Methodensammlung.

Betrachten wir das Dosismonitoring, so können wir heute praktisch alle relevanten Metalle in den Körperflüssigkeiten bestimmen (Tab. 1).

Über diesen bloßen Metallnachweis hinaus arbeitet man heute daran, die Metalle in ihren unterschiedlichen Bindungszuständen zu analysieren. Mit der so genannten *Spezies-Analytik* gelingt es z. B., krebserzeugende

Tabelle 1: Biological Monitoring von Metallen.

	Blut	Harn
Metalle		
Aluminium	+	+
Antimon	-	+
Arsen	-	+
Barium	-	+
Beryllium	+	+
Blei	+	+
Cadmium	+	+
Chrom	+	+
Cobalt	+	+
Molybdän	-	+
Nickel	+	+
Palladium	-	+
Platin	+	+
Quecksilber	+	+
Selen	+	+
Silber	-	+
Thallium	-	+
Vanadium	-	+
Andere		
CO-Hb	+	-
Fluorid	-	+
ALA (Blei)	-	+

anorganische Arsenverbindungen von weniger toxischen organischen Arsenverbindungen abzutrennen und im Harn nachzuweisen. Hier stehen wir am Anfang einer Entwicklung. Bei den organischen Substanzen können Lösungsmittel, aber auch wichtige Stoffgruppen wie aromatische Amine, aromatische Nitroverbindungen sowie PAH erfasst werden (Tab. 2).

Tabelle 3 zeigt die Palette von Lösungsmittel-Metaboliten an, die heute routinemäßig im Harn bestimmt werden können.

Von eher umweltmedizinischer Bedeutung sind persistente Chlororganika, die in sehr niedrigen Konzentrationen im Blut und Harn bestimmt werden können (Tab. 4).

Bei den nicht persistenten Pestiziden stehen wir am Anfang der Methodenentwicklung für ein Biomonitoring. Gleichwohl möchte ich die Leitungsfähigkeit des Dosismonitoring an einem umweltmedizinischen Beispiel zeigen. Bisher sind die Lebensmittelchemiker, die Landesuntersuchungsämter und auch die Bundesoberbehörden davon ausgegangen, dass über Lebensmittel Pflanzenschutzmittel praktisch nicht aufgenommen werden. In einem vom BMBF geförderten Verbundprojekt haben wir unter anderem eine sehr empfindliche Methode zur Bestimmung von Organophosphat-Metaboliten im Harn erarbeitet. Mit dieser Methode haben wir zwischenzeitlich über 1000 Personen der Allgemeinbevölkerung untersucht, darunter etwa

## 2.1 Das Biological Monitoring in der Arbeits- und Umweltmedizin

Tabelle 2: Biologisches Monitoring von organischen Substanzen.

Lösungsmittel	Blut	Harn
Aliphatische Kohlenwasserstoffe	+	-
Aromatische Kohlenwasserstoffe	+	-
Halogenierte Kohlenwasserstoffe	+	-
Alkohole, Ketone	-	+
PAH	-	+
Aromatische Amine	(+)	+
Aromatische Nitroverbindungen	(+)	+

Tabelle 3: Biologisches Monitoring von Lösungsmitteln.

Arbeitsstoff	Untersuchungsparameter
<b>Aromaten</b>	
Benzol	S-Phenylmerkaptursäure t,t-Muconsäure
Toluol	o-Kresol
Xylole	Methylhippursäure
Ethylbenzol, Styrol	Mandelsäure, Phenylglyoxylsäure
Chlorbenzole	Chlorphenole
<b>Aliphaten</b>	
n-Hexan	Hexandion
<b>Halogenierte KW</b>	
Trichlorethen	Trichloressigsäure
<b>Glycolether</b>	
2-Methoxyethanol	2-Methoxyessigsäure
2-Ethoxyethanol	2-Ethoxyessigsäure
2-Butoxyethanol	2-Butoxyessigsäure
Schwefelkohlenstoff	TTCA
Vinylchlorid	Thiodiglycolsäure

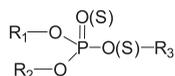
Tabelle 4: Biological Monitoring von persistenten Chlororganika.

	Blut	Harn
DDT, DDE	+	-
Hexachlorcyclohexan	+	+
Polychlorierte Biphenyl (PCB)	+	-
Hexachlorbenzol	+	-
Pentachlorphenol	+	+
Chlorphenole (CP)	-	+
Chlorbenzole (CB)	-	+

500 Erwachsene (Abb. 2). Danach konnten bei etwa 80 % der Allgemeinbevölkerung Dimethylphosphat und Dimethylthiophosphat im Harn nachgewiesen werden. Betrachten wir uns die 95. Perzentile, die um 100 µg/g Kreatinin liegen, so handelt es sich durchaus um Werte, die von der Konzentration her imponieren (Hardt und Angerer 2000). Im Vergleich dazu liegt der Referenzwert für die PCP-Ausscheidung im Harn der Allgemeinbevölkerung bei 8 µg/l. Der entsprechende Referenzwert für die Bleikonzentration des Blutes liegt bei 80 µg/l Blut. Wir kommen also zur Erkenntnis, dass die Allgemeinbevölkerung relativ homogen mit Organophosphaten belastet ist. Ähnliches gilt übrigens auch für die Pyrethroide, nur sind die hier nachweisbaren Konzentrationen um rund zwei Größenordnungen niedriger (Hardt et al. 1999). Unsere Arbeitshypothese ist derzeit, dass sowohl die Organophosphate wie auch die Pyrethroide im wesentlichen über die Nahrung aufgenommen werden. Dies bereitet den zuständigen Behörden derzeit nicht unerhebliches Kopfzerbrechen. Trotzdem muss hier bemerkt werden, dass wir bei der überwiegenden Mehrzahl der nicht persistierenden Pflanzenschutzmittel derzeit noch über keine geeigneten Methoden für das Biological Monitoring verfügen. Zumeist ist nicht einmal der Metabolismus der Pflanzenschutzmittel beim Menschen bekannt.

Zusammenfassend komme ich zu dem Schluss, dass wir im Bereich des Dosismonitoring heute in der Lage sind, Schadstoffbelastungen bis in den umweltmedizinischen Bereich zu erfassen. Das Parameterspektrum ist bereits heute als durchaus imponierend zu bezeichnen, muss aber laufend erweitert werden. Bei bestimmten Stoffgruppen, wie etwa den Pflanzenschutzmitteln, bleiben erhebliche Lücken zu schließen.

Fortschritte haben wir auch beim biochemischen Effektmonitoring erzielt. In den letzten Jahren ist viel auf diesem Gebiet der Protein-Addukte, insbesondere der Hämoglobin-Addukte, gearbeitet worden. Wenn man heute die ungezählten Arbeiten zusammenfasst, ergibt sich folgendes vereinfachtes Bild, wobei ich hier nur von Untersuchungen spreche, die beim Menschen wirklich durchgeführt worden sind: Mit dem so genannten *Edman-Abbau* spaltet man die an das so genannte N-terminale Valin gebundenen



	Metaboliten in Harn (n = 484) [µg/g Kreatinin]					
	DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP
< NWG	78 %	85 %	32 %	73 %	39 %	2 %
Median	16	14	< NWG	2	< NWG	< NWG
95 %	103	125	13	12	6	< NWG
Max.	476	1418	121	129	70	28

Abbildung 2: Belastung der erwachsenen Allgemeinbevölkerung mit Organophosphaten: Dimethylphosphat (DMP), Dimethylthiophosphat (DMTP), Dimethyldithiophosphat (DMDTP), Diethylphosphat (DEP), Diethylthiophosphat (DETP) und Diethyldithiophosphat (DEDTP).