



**Grundlagen und Bewertungen
im Rahmen des Human-Biomonitorings
Neufassung**

Band 20 der Schriftenreihe

Materialien zur Umweltmedizin

Grundlagen und Bewertungen im Rahmen des Human-Biomonitorings, Neufassung

Band 20 der Schriftenreihe

Die Fachinformationen zur Umweltmedizin dienen der allgemeinen Information und im Besonderen der Fachinformation der bayerischen Gesundheitsbehörden zu Themen aus den Bereichen Umweltmedizin, Toxikologie, Umweltepidemiologie, Expositions- und Human-Biomonitoring. Es handelt sich um eine vollständige Überarbeitung und Neufassung des Bandes 9.

Herausgeber: Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen

Telefon: 09131 764-0
Telefax: 09131 764-102
Internet: www.lgl.bayern.de
E-Mail: poststelle@lgl.bayern.de
Fotos: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
Komplettherstellung: Kaiser Medien GmbH, Nürnberg
Stand: Oktober 2009

© Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, alle Rechte vorbehalten

Gedruckt auf Papier aus 100 % Altpapier

Autorinnen und Autoren des Berichts:

Hermann Fromme, Ursula Schwegler, Wolfgang Völkel

Bei fachlichen Fragen wenden Sie sich bitte an:

E-Mail: hermann.fromme@lgl.bayern.de

ISSN 1862-8052 Druck Version ISSN 1862-9601 Internet Version
ISBN 978-3-939652-92-2 Druck Version ISBN 978-3-939652-93-3 Internet Version

Diese Druckschrift wird kostenlos im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit der Bayerischen Staatsregierung herausgegeben. Sie darf weder von den Parteien noch von Wahlwerbern oder Wahlhelfern im Zeitraum von fünf Monaten vor einer Wahl zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Landtags-, Bundestags-, Kommunal- und Europawahlen. Missbräuchlich ist während dieser Zeit insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen, an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken und Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zweck der Wahlwerbung. Auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl darf die Druckschrift nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Staatsregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte. Den Parteien ist es gestattet, die Druckschrift zur Unterrichtung ihrer eigenen Mitglieder zu verwenden. Bei publizistischer Verwertung - auch von Teilen - wird um Angabe der Quelle und Übersendung eines Belegexemplars erbeten. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte sind vorbehalten. Die Broschüre wird kostenlos abgegeben, jede entgeltliche Weitergabe ist untersagt. Diese Broschüre wurde mit großer Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht übernommen werden. Für die Inhalte fremder Internetangebote sind wir nicht verantwortlich.



BAYERN | DIREKT ist Ihr direkter Draht zur Bayerischen Staatsregierung.

Unter Tel. 0180 1 201010 (3,9 Cent pro Minute aus dem deutschen Festnetz; abweichende Preise aus Mobilfunknetzen) oder per E-Mail unter direkt@bayern.de erhalten Sie Informationsmaterial und Broschüren, Auskunft zu aktuellen Themen und Internetquellen sowie Hinweise zu Behörden, zuständigen Stellen und Ansprechpartnern bei der Bayerischen Staatsregierung.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
1 Einleitung	5
2 Grundzüge des Human-Biomonitoring.....	7
2.1 Voraussetzungen des Human-Biomonitoring	7
2.2 Besonderheiten von Analysen im biologischen Material.....	9
2.3 Auswahl des Probenmaterials	11
2.4 Probengewinnung, -transport und -lagerung	14
2.5 Zeitpunkt der Probenahme	15
2.6 Probengewinnung.....	16
2.6.1 Blut.....	16
2.6.2 Blutplasma/-serum.....	16
2.6.3 Urin	17
2.6.4 Muttermilch	17
2.6.5 Speichel	18
2.6.6 Sonstige Probenmaterialien.....	18
2.7 Aufbewahrung und Versand von Proben	19
2.8 Analytische Methoden.....	20
2.9 Qualitätssicherung	21
3 Besonderheiten des Muttermilch-Monitorings.....	24
3.1 Vorteil von Untersuchungen in der Muttermilch	24
3.2 Durchführung von Muttermilchuntersuchungen	25
3.3 Einflussfaktoren auf den Übertritt und die Höhe der Gehalte in der Muttermilch	26
3.3.1 Stoffeigenschaften	26
3.3.2 Mütterliche Einflussfaktoren auf die Schadstoffgehalte	28
3.4 Schadstoffnachweis in der Muttermilch als Störfaktor der Stilldauer	31
4 Bewertung von Analyseergebnissen im Human-Biomonitoring	33
4.1 Grundsätze der Bewertung	33
4.2 Bewertung mit Hilfe von Human-Biomonitoring-Werten	34
4.3 Bewertung anhand von Referenzwerten.....	36
4.3.1 Bewertung anhand von Referenzwerten der HBM-Kommission	36
4.3.2 Bewertung anhand von „Referenzwerten“ aus der Literatur	45
4.4 Bewertung von Muttermilchuntersuchungen.....	48
4.4.1 Bewertung von chlororganischen Pestiziden anhand von Referenzwerten der Kommission Human-Biomonitoring.....	48
4.4.2 Bewertung anhand von „Referenzwerten“ aus der Literatur	50
4.5 „Referenzwerte“ des National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals.....	55
5 Hinweise und Informationen zum Effekt-Monitoring.....	59
5.1 Grundsätze des Effekt-Monitorings.....	59
5.2 Beispiel 1: Tabakrauch / Passivrauchen.....	60
5.3 Beispiel 2: Acrylamidbelastung und -beanspruchung	71
5.4 Beispiel 3: Industrielle Luftverschmutzung im Süden von Polen und in Tschechien.....	74
6 Zukunftsperspektiven des Human-Biomonitoring	76
6.1 OMICS-Techniken	76
6.2 Konzept der Biomonitoring Equivalents	79
7 Risikomanagement an Beispielen.....	83
7.1 Allgemeins	83
7.2 Beispiele	85
7.2.1 PCP-Richtlinie.....	85
7.2.2 Bisphenol A.....	87

7.2.3	Formaldehyd.....	88
8	Verwendete Literatur.....	90
9	Veröffentlichungen der Kommission Human-Biomonitoring.....	101
10	Veröffentlichungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft.....	105
11	Informationsquellen im Internet.....	106
12	Anlage 1.....	107
13	Anlage 2.....	108
14	Anlage 3.....	110
15	Anlage 4.....	111

1 Einleitung

Unter dem Oberbegriff Human-Biomonitoring werden derzeit drei verschiedene Monitoring-Arten zusammengefasst [DGAUM 2004]:

- Belastungsmonitoring
- Effektmonitoring
- Suszeptibilitätsmonitoring

In diesem Zusammenhang ist das Human-Biomonitoring eingebettet in ein System zur Erfassung und Überwachung von Umwelteinflüssen auf den Menschen (siehe folgende Tabelle 1) und vervollständigt die im Umweltmonitoring erhobenen Daten zur äußeren Exposition. Es hat sich methodisch wesentlich aus dem Bereich der Arbeitsmedizin entwickelt [Budnik & Baur 2009], wobei das arbeitsplatzbezogene Biomonitoring nicht Teil dieser Broschüre sein soll.

Unter Belastungsmonitoring bezeichnet man Messungen der Konzentration von Fremdstoffen oder deren Stoffwechselprodukten (Metabolite) in humanbiologischen Materialien wie Blut, Urin oder Speichel. Das Belastungsmonitoring dient somit als Maß für die tatsächlich vom Organismus aufgenommene Schadstoffdosis über alle Aufnahmepfade und spiegelt zudem die individuellen Besonderheiten bezüglich der Aufnahme, Speicherung, Metabolisierung und Ausscheidung des Fremdstoffes im menschlichen Organismus wieder.

Beim Effektmonitoring werden biologische Parameter gemessen, die auf Belastungen durch Fremdstoffe „reagieren“ oder deren Wirkung anzeigen. Es beinhaltet die quantitative Erfassung von Reaktionen und Wechselwirkungen des Fremdstoffs mit Enzymen, Proteinen, Nukleinsäuren (z.B. Enzymhemmungen im Rahmen einer Blei-Vergiftung oder DNA-Addukten bei der Belastung mit kanzerogenen Substanzen) und anderen funktionellen Biomolekülen des Organismus.

Das Messen von modulierenden Eigenschaften bestimmter Gene bzw. Gengruppen auf den Metabolismus und die Toxizität von Fremdstoffen bezeichnet man als Suszeptibilitätsmonitoring [DGAUM 2004]. Beispiele für Suszeptibilitätsmonitoring in der Medizin sind die Modulation der Expression von Tumor-Suppressorgenen oder Wachstumsfaktoren [Vainio 2001]. Auch die Bestimmung von Enzymen des Phase I- (z.B. Cytochrom P450-Isoenzyme) und Phase II-Stoffwechsels (z.B. Acetylierstatus, Glutathion-S-Transferasen) zählen zum Suszeptibilitätsmonitoring [Hallier 2000].

Tab 1: Überwachung von Schadstoffbelastungen und schadstoffbedingten Wirkungen

Äußere Belastung	Schadstoffe in Umweltmedien, Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen, Verbraucherprodukten und Baumaterialien	Umweltmonitoring; Lebensmittelmonitoring; Prüfung und Überwachung von Bedarfsgegenständen
Innere Belastung	Schadstoffe und Metabolite im menschlichen Organismus	Belastungsmonitoring
Beanspruchung (biochemische, biologische und subklinische Effekte)	Abweichung biologischer Messgrößen von der Norm; Reaktionsprodukte mit Biomaterialien	Effekt-Monitoring Suszeptibilitätsmonitoring
Gesundheitsstörung, Erkrankung	Individualmedizinische Diagnostik, Morbidität, Mortalität	Kasuistik; Epidemiologie; Health Surveillance

Modifiziert nach [Ewers & Wilhelm 2001 und DGAUM 2004]

In der Umwelttoxikologie/Umweltmedizin und Umweltepidemiologie gehört das Human-Biomonitoring zum gängigen Instrumentarium bei der Abschätzung der tatsächlich aufgenommenen Schadstoffmengen und des damit verbundenen Gesundheitsrisikos sowohl bei Einzelnen als auch Bevölkerungsgruppen. Es kann darüber hinaus zur Expositionskontrolle von Einzelpersonen dienen, um nach ergriffenen Maßnahmen eine Minderung der inneren Exposition zu belegen. Das Human-Biomonitoring kann aber auch zur Beobachtung der Auswirkungen von Umwelteinflüssen auf die menschliche Gesundheit eingesetzt werden. Dazu werden Entwicklungstrends von bestimmten Schadstoffen (z. B. Blei im Blut) in bestimmten Regionen und über bestimmte Zeitintervalle beobachtet.

Das biochemische Effekt-Monitoring hat einen besonderen Stellenwert bei der Bewertung des Gesundheits- bzw. Krebsrisikos genotoxischer bzw. kanzerogener Schadstoffe (z.B. aromatische Amine).

Als biologische Materialien werden in der Regel Blut und Urin, im Einzelfall aber auch Ausatemluft (z.B. Perchlorethylen) und Speichel benutzt. Bei speziellen Fragestellungen kommen Muttermilch, Haare, Zähne und Nägel und sehr selten Material aus invasiven oder nicht-invasiven Eingriffen wie z.B. Fettgewebe, abgeschilferte Zellen der Mundschleimhaut, Zellen des Nieren- und Blasenepithels oder des Lungengewebes in Frage.

2 Grundzüge des Human-Biomonitoring

2.1 Voraussetzungen des Human-Biomonitoring

Nach den Leitlinien der DGAUM zum Human-Biomonitoring sollten folgende Voraussetzungen berücksichtigt werden [DGAUM 2004]:

- Der Nachweis eines in den Körper aufgenommenen Fremdstoffes ist nach Möglichkeit in einer leicht zugänglichen Matrix durchzuführen (z.B. Vollblut, Serum, Urin). Die Gewinnung des biologischen Materials muss für den Probanden mit möglichst geringem Aufwand verbunden sein (kurze Sammelzeit, kleine Volumina, vorrangig nicht invasive Eingriffe).
- Die Fremdstoff- bzw. Metabolitenkonzentration im Untersuchungsmaterial sollte ein repräsentatives Maß für die Gesamtbelastung des Organismus oder eines Zielgewebes der toxischen Wirkung des Fremdstoffes sein. Für umweltmedizinische Untersuchungen haben sich Blut bzw. Plasma und Urin bewährt.
- Für die quantitative Abschätzung der Exposition sind Analysen in Matrices wie Haar, Finger- und Fußnägeln, Knochen, Speichel, Alveolarluft, Fettgewebeprobe o.ä. aus methodischen Gründen (fehlende Referenzwerte, unzureichende Standardisierung der Probenahme und des Messverfahrens) in der Regel nicht geeignet.
- Die Auswahl des Biomonitoring-Parameters sollte sich an der spezifischen toxischen Wirkung des Fremdstoffes orientieren, und muss unter Beachtung der Halbwertszeit eine Expositionsabschätzung ermöglichen.
- Für die umweltmedizinische Beurteilung von Analyseergebnissen müssen Untersuchungen zur Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung oder einzelner Bevölkerungsgruppen vorliegen. In diesem Zusammenhang können auch arbeitsmedizinische oder toxikologische Erkenntnisse herangezogen werden.
- Für die Messungen muss ein geeignetes, nach analytischen Qualitätskriterien validiertes und geprüftes Analyseverfahren zur Verfügung stehen.
- Zur Beurteilung von Analyseergebnissen sind wissenschaftlich abgesicherte Werte heranzuziehen, z.B. aus den Umwelt-Surveys des Umweltbundesamtes oder den Veröffentlichungen der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes.

Neben diesen Anforderungen bilden in HBM-Untersuchungen die Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) der Deutschen Gesellschaft

für Epidemiologie eine wichtige Grundlage [DGE 2008]. Den ethischen Prinzipien wie Menschenwürde und -rechte wird z.B. durch Vorlage des Untersuchungs- und Datenschutzkonzeptes bei einer Ethikkommission besonders Rechnung getragen.

Insbesondere die Leitlinie 4 (Probenbanken) und die Leitlinie 8 (Datenschutz) geben folgende wichtige Hinweise zur Planung und Umsetzung von HBM-Untersuchungen:

- Umfassende Information der Probanden über Aufbewahrung, aktuelle und geplante künftige Nutzung biologischer Proben,
- Nennung der verantwortlichen Institution und Personen,
- Beschreibung der Art und Menge des entnommenen biologischen Materials einschließlich Lagerungsform, -ort und –dauer,
- Einhaltung der geltenden Datenschutzvorschriften während der Planung und Durchführung.

Dem letztgenannten Punkt wird insbesondere dadurch Rechnung getragen, dass der Datenschutzbeauftragte der Untersuchungseinrichtung vor Beginn der Studie umfassend gehört wird und dem Konzept zustimmt.

Die in den Publikationen von Pedersen et al. (2007) und Sepai et al. (2007) geforderte stärkere Berücksichtigung von ethischen Grundsätzen, ausführliche Aufklärung und Einholung der schriftlichen Einwilligung der Probanden können durch Befolgung der Leitlinien erfüllt werden.

Darüber hinaus sollte darauf geachtet werden, dass die Probandinnen und Probanden eingehend und in verständlicher Form über die Ergebnisse der Untersuchung informiert werden, insbesondere wenn sie dies wünschen.

2.2 Besonderheiten von Analysen im biologischen Material

Der Einsatz von Human-Biomonitoring in der Umweltmedizin wird durch folgende Faktoren erschwert bzw. begrenzt:

- Bei Stoffen/Metaboliten, die bereits physiologisch in beträchtlichen Konzentrationen gebildet bzw. ausgeschieden werden, lassen sich geringe interne Zusatzbelastungen, die durch eine äußere Exposition verursacht sind, in der Regel nicht erfassen (z.B. Ameisensäure nach Formaldehydexposition).
- Nicht oder nur bedingt anwendbar ist das Human-Biomonitoring bei Schadstoffen, die bereits an den äußeren oder inneren Schleimhäuten wirken und systemisch nicht oder nur in geringen Mengen aufgenommen werden (z.B. Reizstoffe, Asbestfasern, Rußpartikel).
- Intrakorporale Belastungen durch Stoffe, die nur eine kurze Verweilzeit im Organismus aufweisen und rasch ausgeschieden werden (z.B. Ausatmung und/oder renale Elimination) lassen sich nur in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der äußeren Exposition erfassen.
- Die Zuordnung einer gemessenen internen Belastung zu einer vermuteten Expositionsquelle ist in den meisten Fällen sehr schwierig, da die Untersuchungsergebnisse die Gesamtaufnahme auf allen Expositionspfaden (wie Inhalation, Nahrung, Haut) widerspiegeln.
- Die Untersuchungen sind häufig analytisch aufwendig, da z.B. die zu bestimmenden Konzentrationen oft sehr gering sind. Auf allen Ebenen muss eine qualitätsgesicherte Herangehensweise sichergestellt sein.

Grundsätzlich können bei Untersuchungen drei Phasen unterschieden werden:

- Präanalytische Phase (Probengewinnung, -transport, -lagerung und Vorbereitung des analytischen Systems).
- Analytische Phase (Aufbereitung der Probe, Messung).
- Postanalytische Phase (Bewertung).

Besondere Bedeutung kommt der präanalytischen Phase zu. Hier werden die Grundsteine für verlässliche, reproduzierbare und interpretierbare Ergebnisse gelegt. In dieser Phase werden viele Einflussgrößen und Störfaktoren wirksam.

Als Einflussgrößen kommen ggf. in Frage: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Stillzeit, Anzahl von Kindern, Ernährungsverhalten, Medikamentengebrauch, aber auch Lebensstilfaktoren wie z.B. Rauchen oder Alkoholkonsum. Veränderungen des Gehaltes des Analy-

ten können verknüpft sein mit der Herkunft der Körperflüssigkeiten, dem Zeitpunkt der Probenahme und Umweltfaktoren (z.B. verkehrsreiche Straße). Um ihre Bedeutung abschätzen zu können, versucht man möglichst genaue Informationen zu diesen Einflussgrößen über Fragebögen zu erhalten.

Störfaktoren beeinflussen das Analyseergebnis bei oder nach der Entnahme der biologischen Probe (siehe Kapitel Probengewinnung, -transport und -lagerung).

2.3 Auswahl des Probenmaterials

Die Wahl des Analysenmaterials muss verschiedenen, z.T. gegensätzlichen Gesichtspunkten Rechnung tragen:

- Probenmaterial sollte möglichst einfach und in ausreichend großer Menge gewinnbar sein.
- Vor der eigentlichen Probeentnahme ist grundsätzlich zu klären, ob die analytischen Voraussetzungen für eine Untersuchung des Fremdstoffes im gewählten Untersuchungsmaterial in angemessener Qualität bestehen.
- Der Fremdstoffgehalt des untersuchten biologischen Materials soll für den Gesamtorganismus hinsichtlich der Belastung aussagefähig sein und mit der Schwere oder dem Verlauf der gesundheitlichen Wirkungen / Beeinträchtigungen oder anderen biologischen Wirkungsparametern korrelieren.
- Die Entnahme von biologischem Material muss für den Probanden zumutbar sein und sollte stets unter Beachtung des individuellen Nutzens der Untersuchung für den Probanden vorgenommen werden.

Bei der Wahl des Probenmaterials ist zu berücksichtigen, dass durch physikalische, chemische oder mikrobielle Vorgänge bei Probengewinnung, Transport und Lagerung Fremdstoffe bzw. deren Konzentrationen Veränderungen unterliegen können.

In Human-Biomonitoringuntersuchungen sind die am meisten verwendeten Matrices Urin, Blut und Muttermilch. Darüber hinaus stellen die Ausatemluft, Haare, Zähne, Nägel, Speichel, Fettgewebe, Mekonium (Kindspech), Nabelschnurblut und Plazenta potentielle Untersuchungsmaterialien in orientierenden Untersuchungen oder bei speziellen Aufgabenstellungen dar [Angerer et al. 2007; Esteban und Castaneo 2009].

Tabelle 2 gibt einen Überblick über Anwendung der unterschiedlichen Matrices zur Bestimmung der Belastung des Menschen mit verschiedenen Umweltschadstoffen. Zusätzlich wurden von Esteban und Castaneo (2009) noch Samen oder Samenflüssigkeit als Probenmaterial erwähnt. Eine Durchsicht ausgewählter Publikationen ergibt, dass hier meist Qualität, Quantität oder Veränderungen der Enzymausstattung des Spermas in Zusammenhang mit der internen Belastung an Umweltschadstoffen, die in anderen Probenmaterialien untersucht werden, bestimmt wurden [Toft et al. 2007].

Tab. 2: Matrices zur Ermittlung der internen Belastungen

Matrix	Einsatz	Nutzung	Beispiele	Literatur
Urin	wasserlösliche Stoffe und Metabolite bei Erwachsenen und Kindern	sehr häufig, große Probandenzahlen untersucht	1-Hydroxypyren, Mono-2-ethyl-hexyl-Phthalat, Nikotin, Kotinin, Arsen, Nickel, Quecksilber, t-t,-Mucuronsäure, Mandelsäure, S-Phenylmerkaputursäure	1,2,3,4,5,6
Nabelschnurblut	fettlösliche und wasserlösliche Stoffe bei Neugeborenen	häufig, geringe Probandenzahl	Zink, Quecksilber, PCDD/PCDF, PCB, Hexachlorbenzol (HCB), DDE, PFOS, PFOA, Nikotin, Kotinin, PBDE-Kongenere	2,4,5,6,7,8,9
Muttermilch	überwiegend fettlösliche Substanzen bei stillenden Frauen	sehr häufig, große Probandenzahl	DDT, DDE, Hexachlorbenzol, PCB, PCDD/PCDF, Moschusverbindungen, PBDE-Kongenere, Bisphenol A, Nikotin und Kotinin, Blei, Cadmium, Quecksilber, Thallium, Nitrosamine	1,3,4,7,9,10,11,12,25
Speichel	Lipophile oder nicht ionisierte Substanzen bei Erwachsenen und Kindern	bisher eher wenig	Blei, Cadmium, PCB, PCDD/PCDF, Kotinin	3,4,9,13,14,29
Haare	-	häufig zur Erfassung von Belastung durch passiven Tabakrauch, Methylquecksilber	Blei, Methylquecksilber, Arsen, PCDD/PCDF, DDT, Lindan, PBDE, Nikotin, Kotinin	1,2,3,9,15,16,17
Nägel (Fuß/Finger)	-	selten	Cadmium, Blei, Quecksilber, Arsen	1,3,9,18
Zähne	Metalle	selten, wenige Probanden	²³⁹ Polonium, ⁴⁰ Strontium, Blei, Silber, Quecksilber, Kupfer	9,19,20
Fettgewebe	lipophile Substanzen	selten, geringe Probandenzahl	PCB, PBDE, PCDD/PCDF, DDT, DDE, HCB, Endosulfan, Bisphenol A	21,22,23,24
Plazenta	-	spezielle Fragestellungen z.B. prenatale Belastung des Säuglings	Cadmium, Blei, PCDD/PCDF, PAH, PBDE, Polybromierte Biphenyl-Kongenere	1,6,25
Stuhl, Mekonium	-	selten, spezielle Fragestellungen, z.B. postnatale Belastung des Säuglings	Blei, Cadmium, Zink, , Kupfer, Eisen, Propoxur, Malathion, DDT, Cyfluthrin, Cypermethrin, Nikotin, Kotinin, Hydroxykotinin	6,26,27
Knochen	Metalle	sehr selten	Blei, Cadmium, Quecksilber	4,9
Ausatemluft	-	bei umweltmedizinischen Fragestellungen eher selten	Kohlenmonoxid	2,28,29

Die in der Tabelle zitierte Literatur findet sich in der Anlage 2

Für viele in der Tabelle 2 genannten Matrices, vor allem Kopfhaar, werden folgende Probleme diskutiert [Schramm 2008, HBM-Komm 2005]:

- Lückenhafte Datenlage zum Vorkommen der Stoffe in der Matrix und fehlendes Wissen über das Verhalten in bestimmten Lebensabschnitten (z.B. Umbau in Haaren und Nägeln);
- Schwierigkeiten der Matrixgewinnung (z.B. Fehlen einer Standardisierung der Matrixentnahme);
- Schwierige Differenzierung zwischen endogenem und exogenem Anteil eines Stoffes in der Matrix;
- Störeinflüsse wie z.B. Haarfarbe, Haartyp, Kosmetika, die die Interpretation der Ergebnisse erschweren;
- Fehlende Informationen über Zusammenhänge zwischen Höhe der gemessenen Konzentrationen der Schadstoffe in der Matrix und adversen Effekten sowie fehlende Wertsetzungen zur Beurteilung einer Belastung;
- Schwache bzw. fehlende Korrelationen über Schadstoffgehalte in unterschiedlichen Matrices.

Vor diesem Hintergrund finden diese Matrices keine breite Anwendung in HBM-Untersuchungen und fallen damit häufig zur Beurteilung individueller Belastungen aus, werden aber z.B. zur Klärung wissenschaftlicher Fragestellungen herangezogen.

Die Bestimmung des Nikotingehaltes des Kopfhaares wird von der Kommission Human-Biomonitoring als adäquater Indikator des aktiven und passiven Rauchens angesehen [HBM-Komm 2005]. Eine vergleichbare Einschätzung findet man bei Florescu et al. (2007).

2.4 Probengewinnung, -transport und -lagerung

Vom Zeitpunkt der Gewinnung des Untersuchungsmaterials bis zur Analyse im Labor können verschiedene Einflüsse und Faktoren das Probenmaterial derart verändern, dass die Gewinnung reproduzierbarer Messergebnisse erschwert wird oder gar unmöglich ist. Die wichtigsten Störeinflüsse und -faktoren sind:

- Kontamination des Untersuchungsmaterials am Ort der Probennahme durch äußere Einflussfaktoren (z.B. Verwendung lösungsmittelhaltiger Tupfer bei der Wunddesinfektion).
- Kontamination des Untersuchungsmaterials durch das Entnahmebesteck, oder das Sammelgefäß (z.B. Kunststoffgefäße mit Bisphenol A).
- Verdunstung flüchtiger Komponenten aus dem Untersuchungsmaterial.
- Adsorption der zu analysierenden Komponenten an den Wänden des Probengefäßes.
- Verlust von Probenmaterial durch undichte Transportgefäße.
- Veränderungen des Probengutes, z.B. durch enzymatische Hydrolyse (Muttermilch), bei der Hämolyse von Blutproben oder der Ausfällung von Urinbestandteilen.

Vor der Probengewinnung ist es deshalb unverzichtbar, in Abstimmung mit dem Untersuchungslabor Probenart und -menge sowie die zu verwendenden Probenahmeinstrumente und Probengefäße auszuwählen. Darüber hinaus müssen die Bedingungen der Probenlagerung und des Probentransportes genau festgelegt und dokumentiert werden. Am besten werden Entnahmeinstrumente und Gefäße vom Untersuchungslabor zur Verfügung gestellt.

Es ist zudem darauf zu achten, dass durch eine entsprechende Kennzeichnung der Untersuchungsprobe Verwechslungen sicher ausgeschlossen werden.

2.5 Zeitpunkt der Probenahme

Der beste Zeitpunkt der Entnahme von Blut- und Urinproben hängt von der Halbwertszeit des Analyten ab, mit der der betreffende Untersuchungsparameter aus dem menschlichen Körper eliminiert wird. Sie beträgt z.B. bei Toluol im Blut ca. 30 Minuten, bei Pentachlorphenol im Urin ca. 14 Tage, bei manchen Metallen sowie vielen lipophilen organischen Verbindungen im Blut/Urin bis zu mehreren Jahren. Folgendes sollte daher bei einer Untersuchung beachtet werden:

- bei leicht flüchtigen Stoffen, wie Lösungsmittel und Benzinkohlenwasserstoffe (z.B. Benzol, Toluol, Trichlorethen, Tetrachlorethen, 1,1,1-Trichlorethan, Chloroform) sollten die Blutproben unmittelbar am Ort der Exposition entnommen werden.
- Dagegen ist der Zeitpunkt der Probenahme bei den meisten umweltmedizinisch relevanten Substanzen wie z.B. vielen Metallen, persistenten Organochlorverbindungen, Pestiziden, Lösungsmittelmetaboliten, Hämoglobin-Addukten eher unkritisch. Zum einen sind die biologischen Halbwertszeiten ausreichend lang, zum anderen kann bei den meisten umweltmedizinischen Fragestellungen zumeist von einem Gleichgewichtszustand zwischen Aufnahme und Ausscheidung ausgegangen werden.

Nicht immer sind die optimalen Entnahmebedingungen zu realisieren. In jedem Fall muss jedoch eine exakte zeitliche Dokumentation der konkreten Expositionsbedingungen und der Probenahme erfolgen. Außerdem sollte bei größeren Personengruppen derselbe Untersuchungszeitpunkt gewählt werden.

2.6 Probengewinnung

2.6.1 Blut

Da in der Regel mehrere Milliliter Blut zur Untersuchung benötigt werden, ist Venenblut das Material der Wahl. Die Menge an Blut ist abhängig vom zu untersuchenden Parameter und der konkreten Fragestellung.

Optimal ist die Benutzung von Monovetten[®] oder Vacutainern[®] als Entnahmebesteck, die auch gleichzeitig als Versandgefäße eingesetzt werden können. Als Antikoagulans sollte im Allgemeinen K-EDTA verwendet werden. Die Kontaminationsfreiheit der Einmalspritzen und -kanülen muss chargenweise und stichprobenartig überprüft werden.

Für den Nachweis von lipophilen Substanzen (z.B. Lösemittel, persistente Halogenkohlenwasserstoffe) müssen Glasgefäße verwendet werden. Optimal sind speziell vorbehandelte gasdichte Vacutainer aus Glas mit teflon-kaschierten Gummistopfen und Antikoagulans (teflonkaschierte Rollrandampullen = Bördelgläser) oder nach Rücksprache Spezialgefäße des Untersuchungslabors.

In jedem Fall ist darauf zu achten, die Blutprobe gut zu durchmischen (schwenken), um eine Koagulation des Blutes zu verhindern.

Leukozyten können in seltenen Fällen zum Nachweis von DNA-Addukten genutzt werden. Häufiger werden Protein-Addukte meist als Hämoglobin-Addukte in Erythrozyten bestimmt. Für beide Biomarkerklassen sollte bei der Planung eines Biomonitoringversuches Rücksprache mit dem durchführenden Labor gehalten werden, da häufig spezielle Anforderungen an die Proben und Probenmengen gestellt werden.

2.6.2 Blutplasma/-serum

Bei einer Bestimmung in Plasma/Serum erfolgt die Probennahme wie unter dem vorgenannten Punkt erläutert. Allerdings muss hierbei darauf geachtet werden eine nicht zu enge Kanüle für die Venenpunktion zu benutzen, um eine Hämolyse zu vermeiden. Die Abtrennung des Plasmas von den korpuskulären Blutbestandteilen sollte möglichst rasch erfolgen. Ist dies nicht vor Ort möglich, sollten die Proben möglichst rasch in das Analysenlabor gebracht werden. Bei der Bestimmung von chlororganischen Pestiziden wie PCP und Lindan muss die Zentrifugation möglichst rasch nach der Entnahme erfolgen und das gewonnene Plasma in Pyrex-Reagenzgläsern, die mittels Kappen mit Teflonsepten verschlossen werden, überführt

werden, da ein längerer Kontakt der Proben mit Kunststoffmaterialien vermieden werden muss.

2.6.3 Urin

Zur Probennahme werden in der Regel Kunststoffgefäße aus Polyethylen mit Schraubverschluss verwendet. Bei der Bestimmung von chlorierten Kohlenwasserstoffen, die an Kunststoffe wie Polyethylen adsorbiert werden, kann eine Sammlung in Glasgefäßen erforderlich sein.

Für die meisten Analysen ist eine Sammlung des 24-Stunden-Urins optimal. Da dies häufig nicht zu realisieren ist, stellt der erste Morgenharn eine Alternative dar.

Grundsätzlich sollte auch immer der Kreatiningehalt der Probe gemessen werden, um wechselnden Konzentrationen der Harnproben Rechnung tragen zu können. Proben mit Kreatininkonzentrationen $< 0,3$ g/l und > 3 g/l sollten nicht berücksichtigt werden.

Von besonderer Bedeutung ist die richtige Durchführung der Sammlung des 24-Stunden-Urins. Sie wird am besten gewährleistet, wenn der Proband Beginn und Ende der Sammelperioden dokumentiert. Zu Beginn der Sammelperiode ist die Harnblase zu entleeren und der ausgeschiedene Urin zu verwerfen.

2.6.4 Muttermilch

In der Regel werden pro Probandin 50 bis 100 ml Muttermilch entweder per Handexpression oder durch Nutzung einer Muttermilchpumpe über 1 bis 3 Tage gewonnen. Abhängig vom Untersuchungsparameter müssen die Probengefäße (Glasflaschen, Muttermilchbeutel, Plastikgefäße) vom Labor zur Verfügung gestellt werden. Häufig ist eine Voruntersuchung der Gefäße und/oder der Milchpumpe notwendig, um sicherzustellen, dass keine Kontamination der Muttermilch über die Materialien bei der Probengewinnung erfolgt. Auch geeignete Kühlaggregate und Umverpackung für den Probentransport sollten vom Labor bereitgestellt werden.

2.6.5 Speichel

Speichelproben sollten durch Verwendung einer so genannten Salivette[®] gewonnen werden, diese beinhalten bereits das Probengefäß und eine Beschreibung der Probenahme. Im Folgenden ist eine Kurzbeschreibung der Verwendung gegeben:

- Die Watterolle der Salivette[®] entnehmen, unter die Zunge legen oder leicht kauen und so lange im Mund behalten bis die Watterolle mit Speichel komplett durchtränkt ist (ca. 1-2 Minuten).
- Die eingespeichelte Watterolle in das Einhängengefäß zurückgeben und die Salivette[®] mit dem Stopfen wieder fest verschließen. Entnahmetag und –zeit etc. auf der Salivette[®] vermerken. Salivette[®] direkt an das Labor weiterleiten.

Sollte eine größere Menge an Speichel benötigt werden, so können Salivetten[®] mit Zitronensäure verwendet werden. Dies erhöht die Speichelproduktion deutlich. Allerdings ist der Gebrauch von Salivetten[®] mit Zitronensäure durchaus als unangenehm zu bezeichnen.

2.6.6 Sonstige Probenmaterialien

Für spezielle Untersuchungszwecke stehen eventuell auch Haare, Fuß- und Zehennägel und Zähne zur Verfügung [Schramm 2008]. In diesen Probenmaterialien können zwar Schadstoffe evtl. nachgewiesen werden, bezüglich der Konzentration (pro g Gewebe) ist eine Beurteilung der Höhe der Belastung aber in der Regel nicht möglich.

Solche Analysen sind somit in erster Linie geeignet um eine Ja/Nein Antwort zu treffen. So kann z.B. mittels Haaranalyse der Rauschgiftkonsum belegt, nicht aber die Höhe der Belastung exakt bestimmt werden.

Ein weiteres Problem dieser Materialien besteht darin, dass berücksichtigt werden muss, dass sich ein Schadstoff auch „von außen“ an diese Untersuchungsmedien anlagern kann.

2.7 Aufbewahrung und Versand von Proben

Grundsätzlich ist anzustreben, die Proben möglichst bald nach Gewinnung zu analysieren. Diagnostische Proben sind nach den Bestimmungen des Gefahrgutrechts zu befördern insbesondere Blut- und Gewebeproben (einschließlich Gewebsflüssigkeiten und Abstriche), Ausscheidungsstoffe (Stuhl, Urin, Speichel) und andere Materialien von Mensch und Tier, die zu Untersuchungs- oder Forschungszwecken entnommen und befördert werden. Bei diesen Proben handelt es sich um freigestellte medizinische Proben. Sie können unter Benutzung geeigneter Umverpackung auslaufsicher auf dem Postweg transportiert werden¹. Freigestellte Proben müssen dreiteilig verpackt werden, bestehend aus flüssigkeitsdichter Primär- und Sekundärverpackung, Polster- und Aufsaugmaterial zwischen Primär- und Sekundärverpackung und Außenverpackung. Die Beschriftung lautet: Freigestellte medizinische Probe. Siehe auch die Internetseite zum Probenversand des LGL².

Die Transportbedingungen hängen von der Stabilität der untersuchten Stoffe, Metabolite oder Addukte ab. PCP und Lindan sind im Plasma relativ stabil und können deshalb unter den für menschliches Material üblichen Bedingungen auf dem Postweg ungekühlt versandt werden. Sollen Hämoglobin-Addukte untersucht werden, muss der Probentransport vom Entnahmeort zum Untersuchungslabor innerhalb weniger Stunden abgeschlossen sein. Dies bedeutet in der Praxis, dass oft ein Kurierdienst beauftragt werden muss.

Ist eine Aufbewahrung unvermeidlich, so kann eine Lagerung von Blut kurzfristig im Kühlschrank (bei +4 °C) erfolgen. Eine Ausnahme stellen Probengefäße dar, aus denen Hämoglobin-Addukte bestimmt werden sollen. Eine längere Lagerung sollte, in Abhängigkeit vom Probenmaterial, nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Untersuchungslabor erfolgen (z.B. in der Tiefkühltruhe bei -18 °C).

Urinproben können hingegen ohne Probleme tiefgefroren aufbewahrt werden.

Viele Analyseproben sind für den Versand geeignet, dies ist jedoch im Einzelfall zu prüfen. Wichtig ist, dass Versandbehälter benutzt werden, die einen Austritt von Flüssigkeit sicher verhindern und, falls keine Kunststoffgefäße verwendet werden können, ein ausreichendes Maß an Bruchsicherheit gewährleisten. Entsprechende Vorschriften zur Beförderung, z.B. der Post AG sind zu beachten (siehe ³).

¹ siehe

http://www.rki.de/cln_091/nn_197444/DE/Content/Infekt/Biosicherheit/Empfehlungen/dl__versand.html?__nnn=true

² http://www.lgl.bayern.de/veterinaer/empfehlungen/probentransport_transportunternehmen.htm

³ http://www.dhl.de/dhl?tab=1&skin=hi&check=yes&lang=de_DE&xmlFile=3000434

2.8 Analytische Methoden

Für die Anforderungen der arbeitsmedizinisch-toxikologischen Analytik von humanbiologischen Untersuchungsmaterialien hat die Arbeitsgruppe „Analysen im biologischen Material“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft eine Sammlung geprüfter Methoden und Analysenverfahren veröffentlicht (siehe unter ⁴). Diese Sammlung enthält inzwischen ca. 100 Stoffe. Allerdings reicht die Empfindlichkeit z.T. bei den Analysenverfahren nicht immer aus, um in umweltmedizinischen Proben die zumeist sehr geringen Konzentrationen zu messen. Das Parameterspektrum umfasst Metalle, organische Lösungsmittel, persistente und nichtpersistente Pflanzenschutzmittel, aromatische Amine, aromatische Nitroverbindungen und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Einen umfassenden Überblick über mögliche Bestimmungen in Blut und Harn ist z.B. auf der Homepage des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg (siehe unter ⁵) nachzulesen.

Wichtige Parameter für die Zuverlässigkeit einer analytischer Methoden sind:

- die Präzision,
- die Richtigkeit,
- die Selektivität,
- die Nachweisgrenze als kleinste noch zuverlässig nachweisbare Menge einer Substanz,
- die Bestimmungsgrenze als die untere Grenzkonzentration, die noch quantitativ mit einer vorgegebenen Präzision erfasst werden kann.

Für die routinemäßige Bestimmung von Metallkonzentrationen in Blut- und Urinproben wird derzeit überwiegend Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) eingesetzt. Bei organischen Schadstoffen kommen Kapillargaschromatographie-Massenspektrometrie (GC/MS) und Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit UV- oder Fluoreszenz (FLD)- Detektoren sowie zunehmend die LC-MS/MS zum Einsatz.

⁴ <http://www.wiley-vch.de/publish/dt/books/ISBN3-527-27791-9/>

⁵ http://www.arbeitsmedizin.uni-erlangen.de/labor_Frameset.html

2.9 Qualitätssicherung

Ziel einer Untersuchung im Rahmen des Human-Biomonitoring ist die Erstellung eines toxikologisch-medizinischen Befundes. Um jedoch ein valides Ergebnis zu erzielen, sind auf allen Ebenen des Untersuchungsablaufes Fehlermöglichkeiten auszuschließen bzw. Fehler zu minimieren (siehe Störfaktoren).

Im Rahmen der statistischen Qualitätssicherung des eigentlichen Analysenprozesses sind Präzision und Richtigkeit der ermittelten Messwerte Zuverlässigkeitskriterien, die einer adäquaten internen und externen Qualitätskontrolle unterliegen [HBM-Komm 1996].

Die Präzision ist die qualitative Bezeichnung für das Ausmaß der gegenseitigen Annäherung voneinander unabhängiger Ermittlungsergebnisse bei mehrfacher Anwendung eines festgelegten Ermittlungsverfahrens unter vorgegebenen Bedingungen [DIN 58936]. Das Ausmaß der Präzision wird üblicherweise durch statistische Maße wie die Standardabweichung oder den Variationskoeffizienten angegeben. Die Präzision zeigt also an, wie gut die Ergebnisse von Wiederholungsanalysen übereinstimmen. Sie wird vom zufälligen Analysenfehler beeinflusst. In der Praxis wird zwischen der Präzision in der Serie, der Präzision zwischen den Serien und der Präzision von Tag zu Tag unterschieden.

Die Richtigkeit eines Analyseergebnisses ist im Idealfall das Maß für dessen Annäherung an den „wahren“ Analytengehalt der Probe. Die Abweichung vom wahren Wert gibt den systematischen Fehler wider.

Für laufende laborinterne Präzisions- und Richtigkeitskontrollen werden Kontrollmaterialien eingesetzt (z.B. Kontrollblut, Kontrollharn verschiedener kommerzieller Anbieter). Diese Materialien haben einen konstanten und homogenen Analytgehalt, sind aber nicht zertifiziert.

Zertifizierte Referenzmaterialien dienen der laborinternen Validierung einer analytischen Methode. Bei den zertifizierten Referenzmaterialien handelt es sich um Materialien, deren quantitative Zusammensetzung in Referenzlaboratorien, die durch nationale oder internationale Gremien autorisiert worden sind, ermittelt wurde.

Eine weitere Möglichkeit der Qualitätssicherung besteht in der Anwendung von solchen Analyseverfahren, die hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit und Nachvollziehbarkeit geprüft sind. Dies ist z.B. der Fall bei der Methodensammlung der Arbeitsgruppe „Analytische Chemie“ der Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe [DFG 2003] oder der

Sammlung von Untersuchungsverfahren nach § 64 des Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände und Futtermittelgesetzbuches (LFGB).

Das Ziel jeder Analyse muss eine hohe Präzision und hohe Richtigkeit der Ergebnisse sein (siehe Abbildung 1).

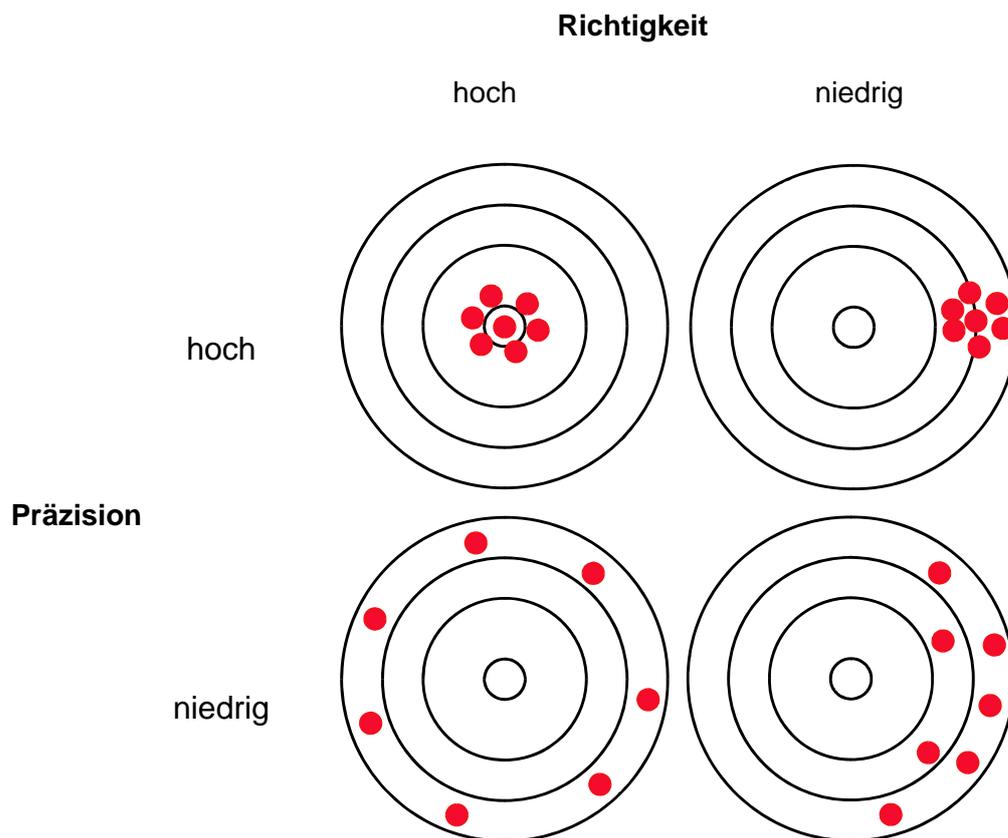


Abb. 1: Verschiedene Kombinationen hoher und niedriger Präzision und Richtigkeit

Für Biomonitoring-Untersuchungen sollten nur Labore beauftragt werden, bei denen ausgewiesene Erfahrungen in diesem Bereich vorliegen, die über ein laborinternes Qualitätssicherungssystem verfügen und dies nach anerkannten Vorgaben, z.B. der Bundesärztekammer, dokumentieren [RiLiBÄk 2008]. Neben der internen Qualitätssicherung müssen nach den Richtlinien der Bundesärztekammer auch externe Qualitätssicherungsmaßnahmen durchgeführt werden. Diese bestehen insbesondere in der Teilnahme an Ringversuchen, die z.B. regelmäßig vom Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität

Erlangen-Nürnberg ⁶, dem Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie sowie von anderen Institutionen und wissenschaftlichen Gesellschaften angeboten werden. Im Bereich des Arbeitsschutzes wird es für erforderlich gehalten, dass für jeden einzelnen Untersuchungsparameter ein gültiges Zertifikat über die erfolgreiche Teilnahme an dem entsprechenden Ringversuch nachgewiesen wird [TRGS 710]. Vergleichbares ist für das umweltbezogene Human-Biomonitoring bisher nicht festgeschrieben. Auch internale Anbieter bieten Ringversuche im biologischen Material an, z.B. im CTQ's Interlaboratory Comparison Program des Centre de Toxicologie du Québec ⁷.

Der Auftraggeber sollte sich von dem untersuchenden Labor die Maßnahmen zur Qualitätssicherung sowie die erfolgreiche Teilnahme an Ringversuchen zur externen Qualitätssicherung bestätigen lassen (siehe Anlage 1).

⁶ <http://www.g-equas.de/>;

⁷ <http://www.inspq.qc.ca/ctq>

3 Besonderheiten des Muttermilch-Monitorings

3.1 Vorteil von Untersuchungen in der Muttermilch

Muttermilch ist aus folgenden Gründen seit langer Zeit ein beliebtes Untersuchungsmaterial zum Nachweis von insbesondere persistenten, lipophilen Umweltschadstoffen:

- Erfassung der internen Belastung von Mutter und Kind

Muttermilch bildet die interne mütterliche Belastung von Schadstoffen ab, die über alle Expositionspfade zugeführt werden können [Anderson und Wolff 2000; Needham und Wang 2002; Esteban und Castano 2009]. Da Muttermilch optimal auf den Nährstoffbedarf des Kindes abgestimmt ist und als einzige Nahrungs- und Flüssigkeitsquelle die ersten sechs Monate ausreicht und das ganze erste Lebensjahr einen beträchtlichen Anteil der kindlichen Ernährung darstellt, ist sie auch ein wichtiger Indikator für die kindliche interne Belastung. Sie kann zur Risikoabschätzung der Fremdstoffaufnahme im Säuglingsalter herangezogen werden [Needham et al. 2002].

- Gewinnung von relativ großen Mengen an Untersuchungsmaterial

50 bis 100 ml Muttermilch lassen sich normalerweise über Handexpression oder Abpumpen auf nicht invasive Art bei Frauen, die gut in der Milchbildung sind, problemlos gewinnen [Needham und Wang 2002, Berlin et al. 2005].

- Ländervergleich, zeitliche Trendanalysen und Ermittlung von Risikogruppen

Muttermilch wurde weltweit als Monitoring für die Schadstoffbelastungen am Ende der Nahrungskette bereits in den 80er und 90er Jahren für persistente, fettlösliche chlororganische Verbindungen etabliert. Beispiele für Monitoringprogramme in europäischen Ländern wie Schweden, Deutschland, Niederlande, der WHO und USA findet man bei National Research Council (2006) zusammengestellt. Vor allem für bestimmte Pestizide wie α - und β -Hexachlorcyclohexan, Lindan, Dieldrin, Hexachlorbenzol, cis-Heptachlorexpoxid, Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT) und weiteren chlororganischen Verbindungen wie den polychlorierten Biphenylen (PCB) liegen in einigen Bundesländern Untersuchungsergebnisse seit vielen Jahren vor, die zur Beurteilung zeitliche Trends der Schadstoffgehalte herangezogen werden können [Solomon und Weiss 2002]. Auch in Bayern ist die Verfolgung des rückläufigen Zeittrends für Chlororganika als Folge der durch staatliche Regu-

lierungsmaßnahmen bedingten abnehmenden Umweltbelastungen seit 1985 möglich [Raab et al. 2007]. Beim fettlöslichen, persistenten DDT, das z.B. vorwiegend mit tierischen Lebensmitteln wie Fleisch, Fisch oral aufgenommen wird, wurden bei brasilianischen Frauen, die in einem Amazonasgebiet leben, in dem Malariakontrolle durchgeführt wird und zudem einen hohem Fischverzehr haben, hohe DDT-Muttermilchbelastungen (Muttermilchkonzentrationen von 25 bis 9362 ng/g Fett) festgestellt [Azeredo et al. 2008]. Ähnliches wurde in Indonesien beschrieben: auch hier zeigten Frauen, die in ländlichen Regionen lebten, in denen Malariakontrolle durchgeführt wird, höhere DDT-Gehalte in der Muttermilch im Vergleich zu Frauen aus städtischen Gebieten [Sudaryanto et al. 2006]. Populationen aus Malariakontrollgebieten stellen somit in den betroffenen Ländern Risikogruppen für DDT-Belastungen dar.

3.2 Durchführung von Muttermilchuntersuchungen

Vom Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit wurde im Frühjahr 2009 eine Umfrage bei universitären Instituten, staatlichen und einer städtischen Behörde vorwiegend in Deutschland, in Einzelfällen aber auch in Österreich und der Schweiz durchgeführt. Das Ziel dieser Anfrage war, sich einen Überblick über den bestehenden Untersuchungsumfang und die Randbedingungen der Probenahme zu verschaffen.

Von den insgesamt kontaktierten Institutionen haben 80 % geantwortet (n = 30). Darunter haben von den 17 angeschriebenen 16 deutschen Behörden (94 %) den Fragebogen ausgefüllt zurück gesandt. 53 % der Antwortenden waren staatliche und städtische Einrichtungen. Insgesamt gaben 30 % der Einsender an, dass sie derzeit noch Muttermilchuntersuchungen durchführen. Von den 7 staatlichen Einrichtungen, die keine Untersuchungen mehr durchführen, teilten 4 mit, dass sie die Untersuchungen in den Jahren vor 1995 bis 1998 eingestellt haben. 3 Labore haben die Untersuchung zwischen 2002 und 2007 eingestellt.

Von den neun Labors, die derzeit Muttermilch analysieren, führen 5 staatliche Einrichtungen die Muttermilchuntersuchungen als Angebot auf Wunsch der Mutter durch, zwei staatliche Einrichtungen machen Muttermilchuntersuchungen sowohl als Serviceangebot für die stillenden Mütter als auch im Rahmen von Sonderuntersuchungsprogrammen. Zwei Universitäten führen Muttermilchuntersuchungen im Rahmen von Forschungsprojekten durch. Während die Bestimmung der persistenten Organochlorpestizide, Moschusverbindungen und Standard PCB-Kongenere in 8 der 9 Einrichtungen durchgeführt werden, untersuchen nur ungefähr 50 % der Einrichtungen die Muttermilch auf Metalle oder PBDE-Kongenere. In einzelnen Einrichtungen werden zudem Muttermilchuntersuchungen auf Phthalate, Bisphenol A, Radioaktivität, Nikotin bzw. Kotinin und UV-Filter berichtet. Bei 67 % der Labore werden von

den Müttern die Proben an die Untersuchungseinrichtung geschickt, in zwei Einrichtungen werden die Proben über Kliniken gewonnen und in einem Labor kommen die Proben über lokale Gesundheitsbehörden. Bei zwei Drittel der Untersuchungen werden den Müttern keine Vorgaben zur Gewinnung der Muttermilch gemacht. In drei Einrichtungen werden den Müttern zur Expression kostenlos Handmilchpumpen zur Verfügung gestellt. Etwa die Hälfte der Untersuchungseinrichtungen stellt den Müttern zum Abpumpen Glasgefäße zur Verfügung, zwei Labore Muttermilchgefrierbeutel, zwei Polyethylengefäße und von einem Labor werden keine Gefäße gestellt. Zwei Drittel der Labore nehmen keine Auswahl der Probandinnen z.B. an Hand von soziökonomischen Merkmalen vor. Dies entspricht dem staatlichen Auftrag, Muttermilchuntersuchung als Serviceangebot für die Mütter. Folglich ist in etwa 90 % der Einrichtungen die Untersuchung für die Mütter auch kostenlos. 55 % der Einrichtungen beraten regelmäßig zur Schadstoffbelastung in der Muttermilch, wobei davon 40 % sich auf die untersuchten Mütter beschränken. Medienanfragen in den Jahren 2007/2008 wurden nur in ungefähr 18 % der 28 ausgefüllten Fragebögen berichtet.

3.3 Einflussfaktoren auf den Übertritt und die Höhe der Gehalte in der Muttermilch

Sowohl Stoffeigenschaften als auch mütterliche Faktoren beeinflussen den Übertritt von Fremdstoffen in die Muttermilch. Meist beruht der Übertritt der Rückstände auf passiver Diffusion, die durch den Konzentrationsgradienten beeinflusst wird (Fick'sche Gesetze).

3.3.1 Stoffeigenschaften

Physikalische Eigenschaften des Stoffes wie beispielsweise Molekulargewicht, Ionisierungsgrad, Fettlöslichkeit, der Anteil des nicht an mütterliche Plasmaproteine gebundene Schadstoffs im Blut und der pH-Gradient zwischen Plasma und Muttermilch beeinflussen den Übertritt des Schadstoffs aus dem mütterlichen Plasma in die Muttermilch [Wang und Needham 2007].

Der Übertritt von Fremdstoffen in die Milch kann –wie bei den Arzneimittel- im Prinzip über drei Wege erfolgen:

- Diffusion nicht ionisierter, lipophiler Stoffe,
- Carrier oder über lipophilen Proteinen vermittelte erleichterte Diffusion,
- Aktiver Transport [Wilson et al. 1980]

Cadmium scheint ein Beispiel für einen Fremdstoff zu sein, der aktiv via Eisen- und Mangan-Carrier in die Muttermilch transportiert wird. Dies war das Ergebnis einer Untersuchung bezüglich des Übertritt von Cadmium in die Muttermilch bei stillenden Frauen in Bangladesh, die nachweislich eine erhöhte interne Belastung durch Reiskonsum hatten [Kippler et al. 2009]

Der Quotient Milch zu mütterlichem Plasma (M/P-Quotient) ist ein Maß für diesen Übertritt [Anderson und Wolff 2000]. Ein M/P-Quotient von 1 oder mehr bedeutet, dass der Stoff in die Milch stärker übertritt [Fenton et al. 2005]. Fenton et al. (2005) weist darauf hin, dass diese Daten bisher nur für wenige Umweltchemikalien vorliegen. Im Gegensatz dazu ist der Übertritt von Arzneimitteln in der Regel bekannt. Man weiß z.B., dass schwache Säuren einen M/P-Quotienten unter 1 und Basen über 1 besitzen [Wilson et al. 1980]. In der Tabelle 3 sind einige Beispiele zusammengestellt. Aus ihr wird auch deutlich, dass durchaus erhebliche Unterschiede selbst in einer Substanzklasse bestehen können. Ein Beispiel hierfür sind die einzelnen PCDD/PCDF- und PCB-Kongenere [Wittsiepe et al. 2007].

Tab. 3: Milch / Plasma-Quotienten (M/P) ausgewählter Fremdstoffe

Substanz	Expositionsweg	M/P-Quotient	Konzentration Muttermilch
Blei ^a	inhalativ	0,2	0,02 mg/l
Koffein ^a	oral über Kaffeekonsum (5 Tassen)	0,8	2-6 mg/l
Alkohol ^a	oral über Alkoholkonsum	1,0	700 mg/l (bei Blutalkohol 0,09%)
Nikotin ^a	Inhalativ über Zigarettenrauch	3,0	0-0,4 mg/l
Cadmium ^c	oral über Nahrung, inhalativ über Zigarettenrauch	ca. 3 bis 4	0,06-0,34 µg/l
1,2,3,4,6,7,8 HeptaCDD ^b	oral Nahrung	0,53*	1,9-65,5 pg/g Fett
2,3,7,8-TetraCDD ^b	oral Nahrung	1,1*	0,077-5,3 pg/g Fett
1,2,3,4,7,8-HexaCDF ^b	oral Nahrung	0,71b	0,24-3,5 pg/g Fett
PCB 138 ^b	oral Nahrung	1,46*	2-332 pg/g Fett
PCB 180 ^b	oral Nahrung	0,67*	0,5-572 pg/g Fett

^a Anderson und Wolff (2000); ^b Wittsiepe et al. (2007), ^c Kippler et al. (2009); *: arithmetischer Mittelwerte; Milch: arithmetischer Mittelwert mütterliches Blut; Werte aus Beprobungszeitraum 2000-2003

Bei Acetaldehyd, der aus der Biotransformation von Alkohol entsteht, sprechen die Untersuchungsergebnisse an Freiwilligen (siehe Tabelle 4) dafür, dass er an der Barriere Brustdrüse zurück gehalten wird [Wilson et al. 1980]. Eine Blut-Brustdrüsenschranke entsprechend der bekannten Plazentaschranke ist für Fremdstoffe im Einzelfall zu diskutieren. Allerdings gibt es hierzu nahezu keine publizierten Ergebnisse.

Tab. 4: Ethanol- und Acetaldehydkonzentrationen im mütterlichen Blut und Frauenmilch nach Ingestion von 0,6 g Ethanol/kg KG im nüchternen Zustand (n=12)

Kompartiment	Stoff [µmol/ml]	Zeitpunkt 30 min	Zeitpunkt 60 min	Zeitpunkt 90 min	Zeitpunkt 120 min
Blut	Ethanol	19,1±6,5	18,2±2,5	15,0±2,1	12,4±2,4
Blut	Acetaldehyd	44,4±22,1	31,5±13,7	26,7±10,5	19,3±2,5
Muttermilch	Ethanol	15,8±5,4	16,9±2,5	14,1±2,5	11,3±2,6

3.3.2 Mütterliche Einflussfaktoren auf die Schadstoffgehalte

Folgende wesentliche Einflussfaktoren werden in der Literatur beschrieben:

- Zusammensetzung der Milch

Im Prinzip hat die Zusammensetzung der Milch wie besonders der Fettgehalt Einfluss auf Höhe der gemessenen Schadstoffgehalte. Kolostrum und Vormilch sind z.B. fettärmer als reife Frauen- oder Hintermilch [McNamara & Abbassi 2004]. So wurden beispielsweise erwartungsgemäß im Kolostrum mexikanischer Mütter niedrigere Gehalte an fettlöslichem Hexachlorbenzol im Vergleich zur reifen Frauenmilch bestimmt [Waliszewski et al. 2001]. Bei anderen lipophilen Stoffen wie DDT oder Lindan wurde dies nicht beobachtet. Von den Autoren werden als Begründung hierfür andere Haupteinflussfaktoren wie beispielsweise die Bindung an Lipoproteine der Milch diskutiert [Waliszewski et al. 2001].

Die Fettgehalte und der pH-Wert der Milch variieren aber zudem von Frau zu Frau. Von McNamara & Abbassi (2004) werden Fettgehalte von 1 % bis 24 % und pH-Werte von 5,47 bis 7,84 angegeben. Um diesem Faktor Rechnung zu tragen, werden bei Muttermilchuntersuchungen die Fettgehalte in den Proben bestimmt und die Schadstoffkon-

zentrationen auf 1g Milchfett bezogen [Esteban & Castano 2009]. Außerdem basiert der Fettgehalt einer Probe häufig auf den Fettgehalten unterschiedlicher Milchteilproben, da die Milchprobe insgesamt über mehrere Tage gesammelt wird.

In einer Untersuchung an stillenden Frauen aus Bangladesh war der Muttermilchgehalt für Cadmium bei Frauen mit hohen Eisenkonzentrationen in der Frauenmilch erhöht im Vergleich zu Frauen mit niedrigeren Eisengehalten. Vergleichbares wurde auch für die Mangangehalte festgestellt [Kippler et al. 2009]

- Länge und Anzahl der Stillperioden

Die Anzahl und Länge der Stillperioden haben einen erheblichen Effekt auf die Rückstandsbelastung der Muttermilch. Im Verlauf einer dreimonatigen Laktation werden je nach Substanz ca. 10–30 % der im Körperfett gespeicherten Fremdstoffe ausgeschleust. Je länger die Gesamtstilldauer ist, desto mehr sinkt der Rückstandsgehalt der Muttermilch [Fürst et al. 1992; Georgii et al. 1988]. Bei Frauen, die ihr zweites oder drittes Kind stillen, beträgt der durchschnittliche Rückstandsgehalt in der Muttermilch nur noch ca. 65–75% im Vergleich zu Erstgebärenden [Fürst et al. 1992, zitiert in HBM-Komm 1999].

- Alter der Mutter

Das Alter der Mutter korreliert positiv mit den Rückstandskonzentrationen in der Muttermilch bei persistenten Substanzen mit langen biologischen Halbwertszeiten. Daher sind aufgrund der längeren Akkumulationszeiten und der früher höheren Expositionen die mittleren Rückstandsgehalte in Muttermilchproben von 40jährigen Frauen, die ihr erstes Kind stillen, um den Faktor 1,5 bis 2 höher als in Muttermilchproben von 20jährigen Frauen [Fürst et al. 1992]. Bei Substanzen mit kürzeren biologischen Halbwertszeiten wie z.B. Moschusketon kann die Assoziation der Gehalte mit dem Alter fehlen [Lignell et al. 2008].

- Ernährung und Lifestylefaktoren

Da die Aufnahme der Organochlorverbindungen hauptsächlich über die Nahrung erfolgt (tierische Fette, Fleisch und Fisch), hat die Ernährungsweise einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Fremdstoffgehalt in der Muttermilch. So wurde in Muttermilchproben von Frauen mit überdurchschnittlichem Verzehr von fettreichen Fischen bis zu 10% höhere PCB-Gehalte nachgewiesen [Fürst et al. 1992]. Bei stillenden Müttern aus Tunesien wurde ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Muttermilchgehalten an Pestiziden

und PCB und dem Fischverzehr festgestellt [Ennaceur et al. 2008]. Studien bestätigen, dass sich bei vegetarischer Kost die Gehalte an Organochlorverbindungen in der Muttermilch reduzieren. Doch aufgrund der kleinen Probenzahlen und der großen Spannbreite der Werte ist diese Reduktion zu gering und statistisch nicht signifikant [Plehn 1990; Fürst et al. 1992]. Den Einfluss der omnivoren Ernährung und des Fischverzehrs konnten auch Albers et al. (1996) bei australischen Muttermilchuntersuchungen zeigen. Bei stillenden Müttern aus Österreich wurde eine positive Assoziation zwischen erhöhten Cadmiumgehalten in der Muttermilch und häufigem Cerialienverzehr festgestellt (Gundacker et al. 2007).

Für synthetische polyzyklische Moschusverbindungen wie Tonalid und Galaxolid konnten Lignell et al. (2008) eine positive Korrelation zwischen Höhe der gemessenen Muttermilchgehalte und der Anwendungshäufigkeit von parfümierten Kosmetika feststellen.

Rauchen kann Einfluss auf Schadstoffgehalte in der Muttermilch haben. So wurde von Gundacker et al. (2007) berichtet, dass die Cadmiumgehalte in der Muttermilch bei Raucherinnen das Zweifache der Muttermilchkonzentrationen der Nichtraucherinnen betragen. Die häufige Zufuhr von vitamin- oder mineralstoffhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln führte in dieser Studie zu einer Erniedrigung der Cadmiumgehalte der Muttermilch.

■ Körpergewicht der Mutter

Aufgenommene Organochlorverbindungen reichern sich im Körper vor allem im Fettgewebe an. Der Einfluss des Körpergewichts bzw. des Body Mass Index (Körpergewicht in kg durch das Quadrat der Körpergröße in m²) auf die Rückstandsgehalte in Frauenmilch ergibt kein einheitliches Bild. Bei vergleichbarer aufgenommener Schadstoffmenge sollten in Muttermilch untergewichtiger Frauen (kleiner BMI) höhere Konzentrationen als bei übergewichtigen Frauen feststellbar sein. Tatsächlich wird dies häufig nicht festgestellt, da übergewichtige Frauen eine höhere Schadstoffaufnahme durch den reichlichen Verzehr tierischer, fetthaltiger Nahrungsmitteln haben können [HBM-Komm 1999].

Gewichtsveränderung während der Stillperiode können den Fremdstoffgehalt in der Muttermilch stark beeinflussen. Bei Frauen, die während der Stillperiode erheblich an Gewicht abnehmen, führt dies zu einer Konzentrierung der lipophilen Rückstände im Körperfett und damit zu signifikant höheren Gehalten in der Muttermilch [Schade & Heinzow 1998].

■ Regionale Einflussfaktoren

In der Umgebung von ehemaligen Produktions- bzw. Altlastenstandorten, wie z.B. Bitterfeld-Wolfen, wurden in der Vergangenheit in Muttermilchproben deutlich erhöhte Werte an HCB, β -HCH und DDT gemessen [Fürst et al. 1992].

Anfang der 90iger Jahre war die mittlere PCB-Konzentration in Muttermilch von Frauen aus den neuen Bundesländern im Vergleich zu den alten Bundesländern nur halb so groß. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass PCB in den neuen Bundesländern nur in geringem Maße verwendet wurde. Auf der anderen Seite waren die mittleren DDT-Gehalte in Proben aus den neuen Bundesländern etwa doppelt so hoch aufgrund des DDT-Einsatzes in der DDR bis zum Jahr 1988 [Alder et al. 1993]. Deutliche Unterschiede im Fremdstoffgehalt und -spektrum sind auch in Milchproben von Müttern ausländischer Herkunft festzustellen. Sie reflektieren den unterschiedlichen Pestizideinsatz in den einzelnen Ländern [Fürst et al. 1992].

3.4 Schadstoffnachweis in der Muttermilch als Störfaktor der Stilldauer

Muttermilchuntersuchungen werden von Berufsgruppen, die das Stillen fördern und unterstützen wollen aus folgenden Gründen häufig in Frage gestellt:

Wegen der rückläufigen Gehalte an Chlororganika sind Muttermilchuntersuchungen überflüssig geworden und können nicht als Grundlage für individuelle Stillempfehlungen dienen. So hat die Nationale Stillkommission den Bundesländern 1995 bereits empfohlen, die bisher auf Wunsch von interessierten Müttern durchgeführten Untersuchungen von Frauenmilchproben einzustellen bzw. sich auf Proben zu beschränken, bei denen ein begründeter Verdacht auf eine besonders hohe Belastung besteht.

Berichte in Medien über Schadstoffbelastungen in der Muttermilch beunruhigen die stillenden Mütter und führen u.U. sogar zum Abstillen.

Hierzu ist folgendes anzumerken:

Muttermilchuntersuchungen vor allem auf toxikologisch bedeutsame Substanzen, die zu einer überdurchschnittlichen Belastung der Säuglinge führen können oder neue in der Umwelt

festgestellte Stoffe sind ein wichtiges Instrument des präventiven Gesundheitsschutzes und ein unverzichtbares Frühwarnsystem im Rahmen der Beobachtung der Umweltentwicklung [Raab et al. 2007]. Sie können nicht in allen Fällen durch Humanmonitoring - Untersuchungen in Blut /Plasma oder Fettgewebe ersetzt werden, da diese Matrices invasiv gewonnen werden müssen. Vor allem zur Bestimmung der internen Belastung bei Kindern sind sie unverzichtbar, da andere Untersuchungsmethoden oft an der fehlenden Akzeptanz der Eltern scheitern. Allerdings müssen Muttermilchuntersuchungen - wie von WHO (2007) und Arendt (2007) gefordert- sehr sorgsam durchgeführt und Ergebnisse ausreichend kommuniziert werden, um eine Beunruhigung der Mütter zu vermeiden. Auch im Rahmen der Presse- und Öffentlichkeitsarbeit sollten Untersuchungsergebnisse sehr sensibel behandelt werden.

Dazu sollte folgendes beachtet werden:

- Die Anbieter von Muttermilchuntersuchungen müssen Stillen unterstützen und fördern. Die WHO (2007) schlägt vor, die Probandinnen der Muttermilchuntersuchungen über den gesundheitlichen Nutzen des Stillens für Mutter und Kind zu informieren. Einen vergleichbaren Vorschlag machen auch Berlin et al. (2005).
- Die Schadstoffgehalte in der Muttermilch müssen im Hinblick auf Höhe und gesundheitliche Wirkung interpretiert werden. Bei Veröffentlichung der Ergebnisse muss darauf geachtet werden, dass nicht der Eindruck entsteht, dass Muttermilch das alleinige belastete Medium ist dem Säuglinge exponiert sind [Arendt 2007]. Wissenschaftler müssen darüber aufklären, dass Umweltchemikalien nicht nur in Muttermilch, sondern auch in anderen Arten der Säuglingsernährung und/oder Trinkwasser, das zur Zubereitung von Säuglingsnahrung benutzt wird, vorhanden sind und zur internen Belastung beitragen können [Berlin et al. 2005].

4 Bewertung von Analyseergebnissen im Human-Biomonitoring

4.1 Grundsätze der Bewertung

Bei der Bewertung der Ergebnisse sind in der Regel folgende Fragen zu beantworten:

- Liegt bei einer Person oder einer Personen- /Bevölkerungsgruppe in Bezug auf den zu bewertenden Stoff bzw. die Stoffgruppe eine im Vergleich zur Hintergrundbelastung der Bevölkerung erhöhte interne Belastung vor?
- Weist die gemessene Konzentration eines Stoffes im biologischen Material auf eine Belastung (Belastungsmonitoring) bzw. Beanspruchung (Effekt-Monitoring) hin, bei der gesundheitsnachteilige Effekte bzw. ein erhöhtes Gesundheitsrisiko zu erwarten sind?

Als Hintergrundbelastung werden die Konzentrationen eines Schadstoffes oder seiner Metabolite in biologischem Material bezeichnet, die bei einer Population ohne bekannte spezifische Exposition vorgefunden werden. Sie resultiert aus dem Umstand, dass die meisten Umweltschadstoffe heute ubiquitär verbreitet und in Umweltmedien, Pflanzen, Tieren und Lebensmitteln und damit auch in humanbiologischen Materialien nachweisbar sind. Zur Hintergrundbelastung kann bei bestimmten Schadstoffen auch die endogene Bildung beitragen (Bildung des Stoffwechselproduktes im Körper). Ein bekanntes Beispiel ist Formaldehyd. Die Hintergrundbelastung kann natürlich oder anthropogen bedingt sein und in ihrer Höhe durch verschiedene Gegebenheiten beeinflusst werden. So können in den menschlichen Untersuchungsmaterialien regionale, geographische, zeitliche und altersabhängige Unterschiede auftreten.

Im Rahmen des Human-Biomonitorings gibt es zurzeit im Wesentlichen drei Herangehensweisen, um die korporale Belastung des menschlichen Organismus mit Schadstoffen zu beurteilen:

- Bewertung mit Hilfe von toxikologisch abgeleiteten Werten, sogenannten Human-Biomonitoring-Werten (HBM-Werte).
- Bewertung durch den Vergleich mit Referenzwerten, die von der Kommission Human-Biomonitoring für die allgemeine Bevölkerung erstellt wurden.
- Bewertung durch den Vergleich mit anderen „Referenzwerten“ der allgemeinen Bevölkerung, die in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht sind.

Während es sich bei den HBM-Werten um toxikologisch begründete Wertsetzungen handelt, beschreiben die statistisch abgeleiteten Referenzwerte das jeweilige Belastungsniveau in der allgemeinen Bevölkerung.

4.2 Bewertung mit Hilfe von Human-Biomonitoring-Werten

Die Kommission Human-Biomonitoring beim Umweltbundesamt erarbeitet kontinuierlich Werte für umweltmedizinisch relevante Fremdstoffe. Es handelt sich hierbei um die HBM-I- und HBM-II-Werte (siehe Tabelle 5), die ein Drei-Bereiche-System der Bewertung bzw. der zu ergreifenden Maßnahmen gegeneinander abgrenzen (siehe Abbildung 2).

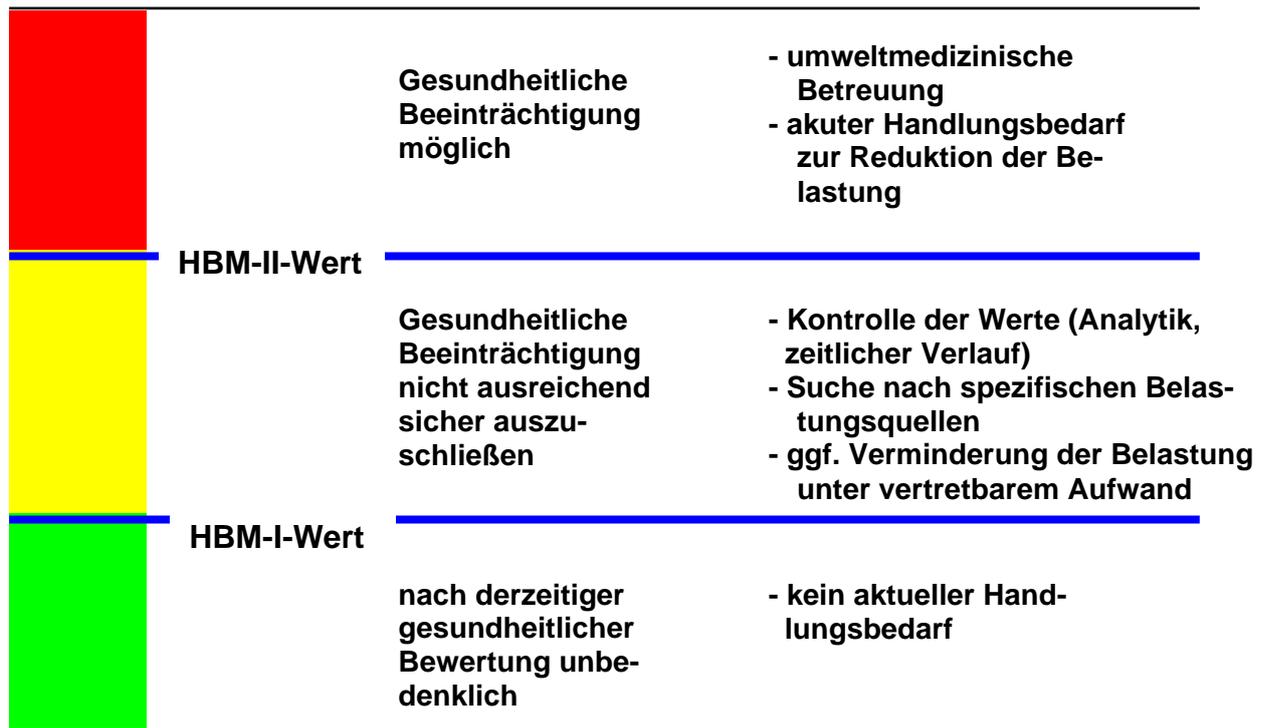


Abb. 2: Darstellung des „Drei-Bereiche-Systems“ zur Bewertung mittels Human-Biomonitoring-Werten

HBM-Werte werden stoffbezogen von einem Expertengremium auf der Grundlage von toxikologischen und epidemiologischen Erkenntnissen festgelegt. Der Handlungsbedarf ergibt sich aus der Abbildung, wobei der HBM-I-Wert quasi als Prüf- und Kontrollwert und der HBM-II-Wert als Interventions- und Maßnahmenwert anzusehen ist. Die Grundlagen, die zur Festlegung dieser Werte geführt haben, werden von der Kommission in Stoffmonographien eingehend dargestellt. Aufgrund der Besetzung der Kommission mit Wissenschaftlern aus Behörden, Universitäten und anderen Institutionen wird ein breiter Fachverstand konsensual in die Erarbeitung von Werten eingebracht.

Tab. 5: Human-Biomonitoring-Werte (HBM) der Kommission Human-Biomonitoring

Substanz	Probenmaterial	Personengruppe	HBM-I-Wert	HBM-II-Wert
Blei	Vollblut	Kinder (≤ 12 Jahre)	ausgesetzt	
		Frauen im gebärfähigen Alter (13-<45 Jahre)	ausgesetzt	
		übrige Personen	ausgesetzt	
Cadmium	Morgenurin	Personen ≤ 25 Jahre	1 µg/g Kreatinin	3 µg/g Kreatinin
		Personen > 25 Jahre	2 µg/g Kreatinin	5 µg/g Kreatinin
Quecksilber	Vollblut ^a	Kinder und Erwachsene	5 µg/l	15 µg/l
	Morgenurin	Kinder und Erwachsene	5 µg/g Kreatinin bzw. 7 µg/l	20 µg/g Kreatinin bzw. 25 µg/l
Pentachlorphenol (PCP)	Serum	Allgemeinbevölkerung	40 µg/l	70 µg/l
	Morgenurin	Allgemeinbevölkerung	20 µg/g Kreatinin 25 µg/l	30 µg/g Kreatinin 40 µg/l
Summe der DEHP-Metaboliten 5-oxo-MEHP und 5OH-MEHP	Urin	Kinder 6-13 Jahre	500 µg/l	-
		Frauen im gebärfähigen Alter	300 µg/l	-
		Männer ab 14 Jahre und restliche Allgemeinbevölkerung	750 µg/l	-

^a abgeleitet für Frauen im gebärfähigen Alter. Die Anwendung wird auch auf die anderen Gruppen empfohlen; DEHP: Di-(2-ethylhexyl)phthalat; MEHP: Mono-(2-ethylhexyl)phthalat

4.3 Bewertung anhand von Referenzwerten in Blut und Urin

4.3.1 Bewertung anhand von Referenzwerten der HBM-Kommission

Zur Kennzeichnung der ubiquitären Hintergrundbelastung lassen sich Referenzwerte, besser Referenzbereiche, definieren. Diese geben die in einer geografisch definierten Einheit - in diesem Fall Mitteleuropa - üblicherweise in biologischen Proben vorkommenden Schadstoffkonzentrationen wieder und basieren auf der Untersuchung von biologischen Proben einer ausreichend großen, möglichst repräsentativen Stichprobe von gesunden Personen der Allgemeinbevölkerung. Dabei ist zu beachten, dass Referenzwerte nicht immer die aktuelle Belastungssituation wiedergeben. So beruhen sie unter Umständen auf älteren Daten oder sind vielleicht nicht auf alle Altersgruppen anwendbar.

In Anlehnung an entsprechende Empfehlungen der IUPAC [Poulsen et al. 1997] legt die Human-Biomonitoring-Kommission als Referenzwert das innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls gerundete 95. Perzentil der Messwerte einer Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium der Referenzpopulation zu Grunde. Wo sinnvoll und anhand der Datenlage möglich, werden auch Referenzwerte für besonders belastete bzw. für bezüglich bestimmter Belastungen bereinigte Teilgruppen angegeben. Die wissenschaftlichen Grundlagen, die zur Festlegung dieser Werte geführt haben, werden von der Kommission regelmäßig auch in Stoffmonographien dargestellt.

Bei der deutlichen Überschreitung des Referenzwertes ist davon auszugehen, dass mit hinreichender Wahrscheinlichkeit eine das allgemeine Maß übersteigende Schadstoffkontamination der betreffenden Person vorliegt. Eine die Hintergrundbelastung deutlich übersteigende Schadstoffbelastung bedeutet jedoch nicht von vornherein, dass es dabei bereits zu biologischen Veränderungen oder gar toxischen Wirkungen im Organismus kommen muss.

Die derzeitig festgelegten Referenzwerte der Kommission Human-Biomonitoring sind in der Tabelle 6 (für Metalle und Elemente), in der Tabelle 7 (für organische Verbindungen im Blut), in der Tabelle 8 (für Chorphenole im Urin und Pentachlorphenol im Serum) und in der Tabelle 9 (für Metabolite der Organophosphate, der Pyrethroide, der Phthalate und der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe) zusammengestellt.

Tab. 6: Referenzwerte für Metalle und Elemente in Blut und Urin (Datenquelle, falls nicht anders angegeben, ist der Umweltsurvey 1998)

Substanz und Probenmaterial	Personengruppen / Lebensalter	Bezugsjahr *	Referenzwert ^d
Antimon im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	0,3 µg/l
Arsen im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ohne Fischverzehr 48 Stunden vor der Probenahme ^a	2003/2006	15 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ohne Fischverzehr 48 Stunden vor der Probenahme ^b	1997/1999	15 µg/l
Blei im Vollblut	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	35 µg/l
	Frauen (18 bis 69 Jahre) ^b	1997/99	70 µg/l
	Männer (18 bis 69 Jahre) ^b	1997/99	90 µg/l
Cadmium im Morgenurin	nicht aktiv rauchende Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	0,2 µg/l
	Erwachsene Nichtraucher (18 bis 69 Jahre) ^b	1997/1999	0,8 µg/l
Cadmium im Vollblut	nicht aktiv rauchende Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	<0,3 µg/l ^e
	Erwachsene Nichtraucher (18 bis 69 Jahre) ^b	1997/1999	1,0 µg/l
Nickel im Urin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	4,5 µg/l
	Erwachsene, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ^c		3 µg/l
Platin im Morgenurin	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ohne Inlays, Brücken oder Kronen aus Edelmetallen ^b	1997/1999	10 ng/l
Quecksilber im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ohne Amalgamfüllungen ^a	2003/2006	0,4 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ohne Amalgamfüllungen ^b	1997/1999	1,0 µg/l
Quecksilber im Vollblut	Kinder (3 bis 14 Jahre), Fischkonsum bis dreimal im Monat ^a	2003/2006	0,8 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) Fischkonsum bis dreimal im Monat ^b	1997/1999	2,0 µg/l
Thallium im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	0,6 µg/l
Urin im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	40 ng/l
	Erwachsene, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv	2001/2003	30-60 ng/l ^f

* Jahr, in denen die zu Grunde liegende Studie durchgeführt wurde

^a Datenquelle: Kinder-Umwelt-Survey 2003/2006

- ^b Datenquelle: Umwelt-Survey 1998
- ^c Datenquelle: basierend auf Angaben aus der Literatur
- ^d Bei der Anwendung von Referenzwerte ist grundsätzlich die analytische Messunsicherheit zu berücksichtigen, d.h. bei der Bewertung von HBM-Messwerten ist sicher zu stellen, dass die Analysen unter den Bedingungen der internen und externen Qualitätssicherung durchgeführt wurden
- ^e kein Referenzwert im Sinne der Definition, aber sollten Cadmiumgehalte im Blut zuverlässig und bestätigt über 3 µg/l auftreten, so muss eine spezifische Cd-Belastung z.B. aktives Tabakrauchen angenommen werden
- ^f kein Referenzwert im Sinne der Definition, der angegebene Bereich wird zur Orientierung als Hintergrundbelastung angesehen

Tab. 7: Referenzwerte für organische Verbindungen im Blut

Substanz und Probenmaterial	Personengruppen / Lebensalter	Bezugsjahr *	Referenzwert
Organochlorverbindungen			
DDE im Vollblut	3 – 14 Jahre alte Bundesländer ^a	2003/2006	0,7 µg/l
	3 – 14 Jahre neue Bundesländer ^a	2003/2006	1,4 µg/l
	18 – 19 Jahre ^b	1997/1999	0,4 µg/l
	20 – 29 Jahre ^b	1997/1999	0,5 µg/l
	30 – 39 Jahre ^b	1997/1999	1,0 µg/l
	40 – 49 Jahre ^b	1997/1999	2,5 µg/l
	50 – 59 Jahre ^b	1997/1999	3,3 µg/l
	60 – 69 Jahre ^b	1997/1999	5,8 µg/l
HCB im Vollblut	3 – 14 Jahre ^a	2003/2006	0,2 µg/l
	18 – 19 Jahre ^b	1997/1999	0,4 µg/l
	20 – 29 Jahre ^b	1997/1999	0,5 µg/l
	30 – 39 Jahre ^b	1997/1999	1,0 µg/l
	40 – 49 Jahre ^b	1997/1999	2,5 µg/l
	50 – 59 Jahre ^b	1997/1999	3,3 µg/l
	60 – 69 Jahre ^b	1997/1999	5,8 µg/l
β-HCH im Vollblut	3 – 14 Jahre ^a	2003/2006	0,1 µg/l
	18 – 19 Jahre ^b	1997/1999	0,3 µg/l
	20 – 29 Jahre ^b	1997/1999	0,3 µg/l
	30 – 39 Jahre ^b	1997/1999	0,3 µg/l
	40 – 49 Jahre ^b	1997/1999	0,3 µg/l
	50 – 59 Jahre ^b	1997/1999	0,5 µg/l
	60 – 69 Jahre ^b	1997/1999	0,9 µg/l
Perfluorierte Verbindungen			
PFOA im Blutplasma	Frauen, Männer und Kinder jünger als 10 Jahre	2003-2007	10 µg/l
PFOS im Blutplasma	Frauen	2003-2007	20 µg/l
	Männer	2003-2007	25 µg/l
	Kinder jünger als 10 Jahre	2003-2007	10 µg/l

PFOA: Perfluorooctansäure; PFOS: Perfluorooctansulfonsäure

* Jahr, in denen die Studien durchgeführt wurden; ^a Datenquelle: Kinder Umwelt-Survey 2003/2006; ^b Datenquelle: Umwelt-Survey 1998

Fortsetzung Tab. 7: Referenzwerte für organische Verbindungen im Blut

Substanz und Probenmaterial	Personengruppen / Lebensalter	Bezugsjahr *	Referenzwert
Organochlorverbindungen			
PCB 138 im Vollblut	7 - 14 Jahre ^a	2003/2006	0,3 µg/l
	18 – 19 Jahre ^b	1997/1999	0,4 µg/l
	20 – 29 Jahre ^b	1997/1999	0,6 µg/l
	30 – 39 Jahre ^b	1997/1999	0,9 µg/l
	40 – 49 Jahre ^b	1997/1999	1,4 µg/l
	50 – 59 Jahre ^b	1997/1999	1,7 µg/l
	60 – 69 Jahre ^b	1997/1999	2,2 µg/l
PCB 153 im Vollblut	7 - 14 Jahre ^a	2003/2006	0,4 µg/l
	18 – 19 Jahre ^b	1997/1999	0,6 µg/l
	20 – 29 Jahre ^b	1997/1999	0,9 µg/l
	30 – 39 Jahre ^b	1997/1999	1,6 µg/l
	40 – 49 Jahre ^b	1997/1999	2,2 µg/l
	50 – 59 Jahre ^b	1997/1999	2,8 µg/l
	60 – 69 Jahre ^b	1997/1999	3,3 µg/l
PCB 180 im Vollblut	7 - 14 Jahre ^a	2003/2006	0,3 µg/l
	18 – 19 Jahre ^b	1997/1999	0,3 µg/l
	20 – 29 Jahre ^b	1997/1999	0,6 µg/l
	30 – 39 Jahre ^b	1997/1999	1,0 µg/l
	40 – 49 Jahre ^b	1997/1999	1,6 µg/l
	50 – 59 Jahre ^b	1997/1999	2,1 µg/l
	60 – 69 Jahre ^b	1997/1999	2,4 µg/l
Summe-PCB ⁺ im Vollblut	7 - 14 Jahre ^a	2003/2006	1,0 µg/l
	18 – 19 Jahre ^b	1997/1999	1,1 µg/l
	20 – 29 Jahre ^b	1997/1999	2,0 µg/l
	30 – 39 Jahre ^b	1997/1999	3,2 µg/l
	40 – 49 Jahre ^b	1997/1999	5,1 µg/l
	50 – 59 Jahre ^b	1997/1999	6,4 µg/l
	60 – 69 Jahre ^b	1997/1999	7,8 µg/l

* Jahr, in denen die Studien durchgeführt wurden

⁺ Summe der Kongenere 138, 153 und 180

^a Datenquelle: Kinder Umwelt-Survey 2003/2006

^b Datenquelle: Umwelt-Survey 1998

Tab. 8: Referenzwerte für Chlorphenole im Urin und Pentachlorphenol im Serum

Substanz und Probenmaterial	Personengruppen / Lebensalter	Bezugsjahr *	Referenzwert ^d
2-Monochlorphenol im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	7,0 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ^b	1999	15 µg/l
4-Monochlorphenol im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	15 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ^b	1999	15 µg/l
2,4-Dichlorphenol im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	2 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ^b	1997/1999	3 µg/l
2,5-Dichlorphenol im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	6 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ^b	1997/1999	20 µg/l
2,6-Dichlorphenol im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	<0,3 µg/l ^e
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ^b	1997/1999	<0,3 µg/l ^e
2,3,4-Trichlorphenol im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	<0,3 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ^b	1997/1999	<0,3 µg/l
2,4,5-Trichlorphenol im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	0,5 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ^b	1997/1999	1 µg/l
2,4,6-Trichlorphenol im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	0,7 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ^b	1997/1999	1,5 µg/l
2,3,4,6-Tetrachlorphenol im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	<0,3 µg/l ^e
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ^b	1997/1999	1,0 µg/l
Pentachlorphenol (PCP) im Morgenurin	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	2 µg/l ^e
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ohne bekannte Holzschutzmittelanwendung in der Wohnung ^b	1997/1999	5 µg/l
Pentachlorphenol (PCP) im Serum	Allgemeinbevölkerung, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ^c	1995/1996	12 µg/l

* Jahr, in denen die zu Grunde liegende Studie durchgeführt wurde

^a Datenquelle: Kinder-Umwelt-Survey 2003/2006

^b Datenquelle: Umwelt-Survey 1998

^c Datenquelle: Umwelttoxikologische Studie im Landkreis Pinneberg des Landes Schleswig-Holstein

^d Bei der Anwendung von Referenzwerte ist grundsätzlich die analytische Messunsicherheit zu berücksichtigen, d.h. bei der Bewertung von HBM-Messwerten ist sicher zu stellen, dass die Analysen unter den Bedingungen der internen und externen Qualitätssicherung durchgeführt wurden

^e kein Referenzwert im Sinne der Definition, aber sollten Konzentrationen über diesem Wert auftreten, so muss eine spezifische Belastung angenommen werden

Tab. 9: Referenzwerte für Metabolite der Organophosphate, der Pyrethroide, der Phthalate und der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe im Morgenurin

Substanz und Probenmaterial	Personengruppen	Bezugsjahr *	Referenzwert #
Organophosphat-Metabolite			
Dimethylphosphat (DMP)	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	75 µg/l
	Allgemeinbevölkerung, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ^b	1998	135 µg/l
Dimethylthiophosphat (DMTP)	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	100 µg/l
	Allgemeinbevölkerung, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ^b	1998	160 µg/l
Dimethyldithiophosphat (DMDTP)	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	10 µg/l
Diethylphosphat (DEP)	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	30 µg/l
	Allgemeinbevölkerung, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ^b	1998	16 µg/l
Diethylthiophosphat (DETP)	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	10 µg/l
Pyrethroid-Metabolite			
cis-Cl ₂ CA	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	1 µg/l
	Allgemeinbevölkerung, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ^c	1998	1 µg/l
trans-Cl ₂ CA	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	2 µg/l
	Allgemeinbevölkerung, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ^c	1998	2 µg/l
3-BPA	Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	2 µg/l
	Allgemeinbevölkerung, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ^c	1998	2 µg/l

Fortsetzung Tab. 9: Referenzwerte für Metabolite der Organophosphate, der Pyrethroide, der Phthalate und der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe im Morgenurin

Substanz und Probenmaterial	Personengruppen	Bezugsjahr *	Referenzwert #
Phthalat-Metabolite			
5oxo-MEHP	Kinder ^d	2001/2002	150 µg/l
	Erwachsene, jedoch keine streng repräsentatives Referenzkollektiv ^e	2002	150 µg/l
5OH-MEHP	Kinder ^d	2001/2002	220 µg/l
	Erwachsene, jedoch keine streng repräsentatives Referenzkollektiv ^e	2002	220 µg/l
Metabolite der Polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe			
1-Hydroxypyren (1-OH-PYR)	Nicht aktiv rauchende Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	0,5 µg/l
	Nicht aktiv rauchende Erwachsene ^b	1997/1999	0,5 µg/l
1-Hydroxyphenanthren (1-OH-PHE)	Nicht aktiv rauchende Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	0,6 µg/l
2,9-Hydroxyphenanthren (2/9-OH-PHE)	Nicht aktiv rauchende Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	0,4 µg/l
3-Hydroxyphenanthren (3-OH-PHE)	Nicht aktiv rauchende Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	0,5 µg/l
4-Hydroxyphenanthren (4-OH-PHE)	Nicht aktiv rauchende Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	0,2 µg/l
∑-Hydroxyphenanthrene (∑-OH-PHE)	Nicht aktiv rauchende Kinder (3 bis 14 Jahre) ^a	2003/2006	1,5 µg/l

* Jahr, in denen die Studie durchgeführt wurde

Bei der Anwendung von Referenzwerte ist grundsätzlich die analytische Messunsicherheit zu berücksichtigen, d.h. bei der Bewertung von HBM-Messwerten ist sicher zu stellen, dass die Analysen unter den Bedingungen der internen und externen Qualitätssicherung durchgeführt wurden

^a Kinder Umwelt-Survey 2003/2006

^b Datenquelle: Gesundheitsamt Frankfurt am Main

^c basierend auf Angaben aus der Literatur

^d Datenquelle: Becker et al. (2004) Int J Hyg Environ Health 207:409-417

^e Datenquelle: Koch et al. (2003) Environ Res 93: 117-185

4.3.2 Bewertung anhand von „Referenzwerten“ aus der Literatur

4.3.2.1 Bewertung der Dioxine/Furane und der dioxinähnlichen polychlorierten Biphenylen (PCB) im Blut

In Deutschland sind bisher zwei aktuelle Studien zur Belastung des Blutes mit polychlorierten Dibenzo(p)dioxinen (PCDD), polychlorierten Dibenzofuranen (PCDF) und dioxinähnlichen polychlorierten Biphenylen (dlPCB) durchgeführt worden, deren Ergebnisse in der Tabelle 10 zusammengestellt sind.

In der ersten Studie wurden 169 Proben von Müttern in Nordrhein-Westfalen (Duisburg) untersucht, die in den Jahren 2000 bis 2003 gesammelt worden waren [Wittsiepe et al. 2007]. In der zweiten Untersuchung wurden Blutproben von 48 Personen analysiert [Fromme et al. 2009a]. Die Probanden nahmen an einer pfadübergreifenden Expositionsstudie teil (INES, Integrated Exposure Assessment Survey), die 2005 in Bayern durchgeführt wurde.

Tab. 10: Gehalte an PCDD/PCDF und dl-PCB im Blut der deutschen Bevölkerung mittels WHO-TEQ₁₉₉₈ (TEQ-Werte in Klammern beziehen sich auf WHO₂₀₀₅-TEFs)

Substanz	Bayern 2005 (n: 48)		Nordrhein-Westfalen 2000-2003 (n: 169)	
	Median	95. Perzentil	Median	95. Perzentil
Polychlorierte Dibenzo-p-dioxine (pg/g Fett)				
2,3,7,8-TCDD	0,020	1,74	1,3	3,0
1,2,3,7,8-PeCDD	1,99	6,57	4,7	10,0
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,031	5,97	3,8	7,9
1,2,3,6,7,8-HxCDD	8,78	29,7	15	32
1,2,3,7,8,9-HxCDD	1,16	5,11	3,2	7,5
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	35,1	90,2	22	59
OctaCDD	152,7	597,6	220	560
Polychlorierte Dibenzofurane (pg/g Fett)				
2,3,7,8-TCDF	0,020	0,031	0,255	1,0
1,2,3,7,8-PeCDF	0,02	0,93	0,295	0,79
2,3,4,7,8-PeCDF	9,61	37,9	12,0	24,0
1,2,3,4,7,8-HxCDF	2,28	5,59	4,5	8,7
1,2,3,6,7,8-HxCDF	2,84	6,38	4,2	9,0
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,01	0,03	0,22	0,65
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,02	2,64	1,5	3,1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	6,47	23,5	4,7	20
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,02	0,69	0,31	0,8
OctaCDF	0,05	4,64	0,65	4,0

Fortsetzung Tab. 10: Gehalte an PCDD/PCDF und dioxinähnlichen PCB im Blut der deutschen Bevölkerung mittels WHO-TEQ₁₉₉₈ (TEQ-Werte in Klammern beziehen sich auf WHO₂₀₀₅-TEFs)

Substanz	Bayern 2005 (n: 49)		Nordrhein-Westfalen 2000-2003 (n: 169)	
	Median	95. Perzentil	Median	95. Perzentil
non-ortho substituierte PCBs (pg/g Fett)				
3,3',4,4'-TeCB (PCB 77)	29,7	48,0	7	15
3,4,4',5-TeCB (PCB 81)	0,06	7,12	1,2	3,4
3,3',4,4',5-PeCB (PCB 126)	35,2	141,6	41	97
3,3',4,4',5,5'-HxCB (PCB 169)	32,1	97,7	35	88
mono-ortho substituierte PCBs (ng/g Fett)				
2,3,3',4,4'-PeCB (PCB 105)	1,1	3,1	1,4	2,8
2,3,4,4',5-PeCB (PCB 114)	0,4	1,2	0,4	1,0
2,3',4,4',5-PeCB (PCB 118)	7,7	19,5	9,2	20
2',3,4,4',5-PeCB (PCB 123)	0,1	0,3	0,1	0,3
2,3,3',4,4',5-HxCB (PCB 156)	5,5	17,7	7,2	19,0
2,3,3',4,4',5'-HxCB (PCB 157)	1,0	2,9	1,1	2,4
2,3',4,4',5,5'-HxCB (PCB 167)	2,0	5,8	2,1	5,7
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (PCB 189)	1,0	3,8	1,1	2,6
TEQ (pg/g Fett)				
PCDDs	3,4 (3,4)	11,0 (11,1)	-	-
PCDFs	5,7 (3,7)	19,5 (11,9)	-	-
Summe PCDDs/PCDFs	10,1 (7,7)	25,0 (20,0)	15,3	31,7
Non-ortho PCBs	4,2 (5,2)	14,9 (16,3)	4,5	10,5
Mono-ortho PCBs	4,5 (0,6)	14,2 (1,7)	5,9	13,7
Summe PCBs	9,5 (5,8)	26,2 (17,4)	10,8	22,0
Summe aller TEQ	23,1 (14,4)	50,7 (34,2)	26,4	54,7

4.3.2.2 Bewertung der Polybromierten Diphenylether (PBDE) im Blut

In Deutschland sind bisher zwei aktuelle Studien zur Belastung des Blutes mit Polybromierten Diphenylethern (PBDE) durchgeführt worden, deren Ergebnisse in der Tabelle 11 zusammengestellt sind.

In der ersten Studie wurden im Jahr 2006 das Blut von 27 erwachsene Personen aus Baden-Württemberg untersucht [Gabrio et al. 2008]. Bei der Beurteilung der Ergebnisse zum BDE 209 ist zu berücksichtigen, dass die Analytik methodisch deutlich schwieriger ist als für die anderen PBDE und nur begrenzt belastbare Daten zum HBM vorliegen. In der zweiten Untersuchung wurden Blutproben von 25 Frauen und 22 Männern aus Bayern im Alter von 14 bis 60 Jahre analysiert [Fromme et al. 2009b]. Die Probandinnen und Probanden nahmen an einer pfadübergreifenden Expositionsstudie teil (INES, Integrated Exposure Assessment Survey), die 2005 in Bayern durchgeführt wurde.

Insgesamt machen die begrenzten Daten deutlich, dass unter Umständen mit einer gewissen räumlichen Variabilität gerechnet werden muss. Für die Altersklasse der Kinder liegen bisher nur Ergebnisse aus dem Projekt Beobachtungs-Gesundheitsämter in Baden-Württemberg vor. In den gepoolten Blutproben der Kinder wurden z.B. 2008/2009 folgende Ergebnisse beobachtet: 1,0 ng/g BDE 47, 0,4 ng/g BDE 99, 0,3 ng/g BDE 100 und 0,94 ng/g BDE 153.

Tab. 11: Gehalte an im Blut der deutschen Bevölkerung (in ng/g Blutfett)

Substanz	Bayern 2005 (n: 47)		Baden-Württemberg 2006 (n: 27)	
	Median	95. Perzentil	Median	95. Perzentil
BDE 47	1,8	5,3	0,5	8,1
BDE 99	0,8	1,9	0,2	1,9
BDE 100	0,6	2,4	0,2	1,4
BDE 153	2,4	6,6	1,3	2,6
BDE 209	-	-	1,7	3,8

4.4 Bewertung von Muttermilchuntersuchungen

4.4.1 Bewertung von chlororganischen Pestiziden anhand von Referenzwerten der Kommission Human-Biomonitoring

Zur Bewertung von chlororganischen Verbindungen in der Muttermilch hat die Kommission Human-Biomonitoring Referenzwerte festgelegt (siehe Tabelle 12), die auf Abfrage zur Aktualisierung der Bund-Länder-Datenbank zu Rückständen in Frauenmilch 2006 vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) bei den Bundesländern durchgeführt wurde. Übermittelt wurden 1033 Einzelmesswerte aus 9 Bundesländern für den Zeitraum 1999–2005. Die Probenahme erfolgte wiederum individuell auf Nachfrage, ergänzende personenbezogene Angaben, wie zum Alter, zur Anzahl der Stillperioden oder zur Herkunft der Mutter, standen nicht zur Verfügung. Im Vergleich zu den Referenzwerten auf der Basis von Analysendaten aus 1994 sind die Werte um einen Faktor von ca. 2 gesunken.

Wurde bei einer Rückstandsuntersuchung eine Referenzwertüberschreitung festgestellt, so ist zunächst zur Absicherung eine Wiederholungsanalyse angezeigt. Wird dabei eine deutliche Referenzwertüberschreitung bestätigt, so sollte aus Gründen der gesundheitlichen Vorsorge nach Aussage der Kommission mit der Mutter gemeinsam nach individuellen Einflussfaktoren und Belastungsquellen gesucht werden.

Tab. 12: Organochlorpestizide und PCB (Polychlorierte Biphenyle) in der Muttermilch in mg/kg Fett

Substanz	Anzahl der Proben	Referenzwert *
Gesamt-DDT ^a	277	0,5
β-HCH (β-Hexachlorcyclohexan)	192	0,07
HCB (Hexachlorbenzol)	193	0,06
Gesamt-PCB ^b	343	0,5

^a gilt nur für die alten Bundesländer;

^b Gesamt-PCB = 1,64 multipliziert mit der Summe aus PCB138, PCB153 und PCB180

* Bei der Anwendung von Referenzwerte ist grundsätzlich die analytische Messunsicherheit zu berücksichtigen, d.h. bei der Bewertung von HBM-Messwerten ist sicher zu stellen, dass die Analysen unter den Bedingungen der internen und externen Qualitätssicherung durchgeführt wurden

Zu beachten sind in diesem Zusammenhang unbedingt die Empfehlungen der Nationalen Stillkommission im Bundesinstitut für Risikobewertung. Sie rät den Müttern, ihre Kinder bis zum Übergang auf die Löffelnahrung (d.h. sechs Monate lang) ausschließlich zu stillen, und sieht auch kein gesundheitliches Risiko für den Säugling, wenn danach - zusätzlich zur Beikost und Kleinkindernahrung - noch weiter gestillt wird [Nationale Stillkommission 2004]. Die Nationale Stillkommission schlägt vor diesem Hintergrund vor, die in den Bundesländern bisher auf Wunsch von interessierten Müttern durchgeführten Untersuchungen von Frauenmilchproben einzustellen bzw. sich auf Proben zu beschränken, bei denen ein begründeter Verdacht auf eine besonders hohe Belastung besteht.

4.4.2 Bewertung anhand von „Referenzwerten“ aus der Literatur

4.4.2.1 Bewertung von Dioxinen/Furanen und dioxinähnlichen polychlorierten Biphenylen in der Muttermilch

In Deutschland sind bisher zwei aktuelle Studien zur Belastung der Muttermilch mit polychlorierten Dibenzo(p)dioxinen (PCDD), polychlorierten Dibenzofuranen (PCDF) und dioxinähnlichen polychlorierten Biphenylen (dlPCB) durchgeführt worden, deren Ergebnisse in der Tabelle 13 zusammengestellt sind.

In der ersten Studie wurden 169 Muttermilchproben in Nordrhein-Westfalen (Duisburg) untersucht, die in den Jahren 2000 bis 2003 gesammelt worden waren [Wittsiepe et al. 2007]. In einer bayerischen Untersuchung wurden 42 Muttermilchproben im Jahr 2005 untersucht, die 12 Wochen nach der Geburt gewonnen wurden [Raab et al. 2008].

Tab. 13: Gehalte an PCDD/PCDF und dioxinähnlichen PCB in der Muttermilch der deutschen Bevölkerung mittels WHO-TEQ₁₉₉₈

Substanz	Bayern 2005 (n: 42)		Nordrhein-Westfalen 2000-2003 (n: 169)	
	Median	95. Perzentil	Median	95. Perzentil
PCDD-Kongenere (pg/gFett)				
2,3,7,8 TCDD	0,83	2,21	1,5	3,0
1,2,3,7,8 PeCDD	2,65	6,62	4,0	7,6
1,2,3,4,7,8 HxCDD	1,57	4,38	2,7	5,4
1,2,3,6,7,8 HxCDD	6,93	18,54	11,6	24,1
1,2,3,7,8,9 HxCDD	1,32	2,79	2,3	4,7
1,2,3,4,6,7,8 HpCDD	7,53	19,45	12,6	29,7
OCDD	34,54	86,88	70,4	178
PCDF-Kongenere (pg/gFett)				
2,3,7,8 TCDF	0,27	0,49	0,28	0,69
1,2,3,7,8 PeCDF	0,00	0,47	0,19	0,42
2,3,4,7,8 PeCDF	8,42	20,39	10,1	20,6
1,2,3,4,7,8 HxCDF	1,80	3,78	2,7	5,2
1,2,3,6,7,8 HxCDF	1,87	3,98	2,4	4,6
2,3,4,6,7,8 HxCDF	0,83	1,80	0,05	0,1
1,2,3,7,8,9 HxCDF	0,00	0,06	1,0	2,4
1,2,3,4,6,7,8 HpCDF	1,70	9,52	1,9	7,4
1,2,3,4,7,8,9 HpCDF	0,00	0,27	0,08	0,18
OCDF	0,00	3,28	0,34	3,6

Fortsetzung Tab. 13: Gehalte an PCDD/PCDF und dioxinähnlichen PCB in der Muttermilch der deutschen Bevölkerung mittels WHO-TEQ₁₉₉₈

Non-ortho PCB-Kongenere (pg/gFett)				
PCB77	4,89	11,83	-	-
PCB81	1,37	2,76	-	-
PCB126	46,29	86,27	67,3	134
PCB169	26,11	57,52	28,9	69,1
Mono-ortho PCB-Kongenere (ng/gFett)				
PCB105	1,54	3,10	1,8	3,7
PCB114	0,45	1,02	0,63	1,4
PCB118	9,71	20,28	11,0	20,8
PCB123	0,10	0,19	0,23	0,52
PCB156	4,88	15,53	6,4	14,1
PCB157	0,77	2,06	0,87	1,8
PCB167	1,48	4,30	2,0	4,3
PCB189	0,64	2,10	0,38	1,4
WHO-TEQ (pg/g Fett)				
PCDD	4,53	11,30	-	-
PCDF	4,75	11,23	-	-
PCDD/F	9,43	22,03	13,3	23,9
Non-ortho PCB	4,86	9,20	7,0	14,0
Mono-ortho PCB	4,43	11,27	5,6	11,3
∑ dl-PCB	9,41	20,47	13,0	24,5
∑ PCDD/F+ dl-PCB	19,34	41,73	26,4	49,2

4.4.2.2 Bewertung von polybromierten Diphenylethern (PBDE) in der Muttermilch

Aus Deutschland sind bisher Ergebnisse aus vier aktuellen Studien veröffentlicht worden, die PBDE in Muttermilchproben untersucht haben. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 14 zusammengestellt.

In einer ersten Studie publizierten Fürst et al. (2006) Ergebnisse von 79 Muttermilchproben aus Nordrhein-Westfalen aus dem Jahr 2002. Im Vergleich zu Daten, die 1992 aus der gleichen Region gewonnen wurden, ergab sich ein deutlicher Anstieg der Konzentrationen in der Muttermilch.

Vieth et al. (2005) sammelten im Zeitraum von 2001 bis 2004 bundesweit von 89 Müttern 128 Frauenmilchproben 2-3 Wochen nach der Geburt. Es zeigte sich, dass der teilweise oder vollständige Verzicht auf den Verzehr tierischer Lebensmittel bei den Kongeneren BDE-47, 66, 99, 100, 153, 154 und 183 sowie bei der Summe der PBDE zu statistisch signifikant niedrigeren Gehalten in der Muttermilch führte. Erstmals konnte auch gezeigt werden, dass bei Mehrfachstillenden signifikant niedrigere Gehalte der Kongenere BDE 47, 99, 100 und 154 sowie des Gesamt-PBDE Gehaltes zu beobachten waren.

Im Rahmen einer Pilotuntersuchung zum bayerischen Muttermilchmonitoring BAMBI (Bavarian Monitoring of Breast Milk) wurden Proben von Müttern aus München im Jahr 2005 analysiert [Raab et al. 2008]. Es wurden Proben drei und sechs Monate nach der Geburt genommen. Zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Konzentrationsniveaus.

In einer umfangreichen Studie zum niedersächsischen Muttermilchmonitoring wurden in der Zeit zwischen 2006 und 2008 insgesamt 1730 Proben untersucht [Hoopmann et al. 2009]. Im Verlauf dieser Zeit zeigte sich ein Konzentrationsabfall für das BDE-47, BDE-99 und BDE-100, nicht jedoch für das BDE-153.

Insgesamt zeigen die aktuell vorliegenden Studien, dass nach heutigem Stand des Wissens keine gesundheitlichen Risiken für den Säugling durch die beim Stillen aufgenommenen PBDE-Mengen bestehen [Fromme et al. 2009c]. Zu beachten ist insgesamt, dass die Gehalte in Europa im zeitlichen Verlauf in den letzten Jahren rückläufig zu sein scheinen. So wurde insbesondere in Schweden seit den neunziger Jahren zuerst ein deutlicher Anstieg, dann aber ein Abfall der Konzentrationen für die meisten Kongenere beobachtet [Fängström et al. 2008].

Tab 14: Polybromierte Diphenylether (PBDE) in der Muttermilch in ng/g Fett

	NRW (n: 79; 2002)		Deutschland * (n: 41; 2001-2005)		Bayern (n: 42; 2005)		Niedersachsen (n: 652; 2008)	
	Median	95. P.	Median	95. P.	Median	95. P.	Median	95. P.
BDE-47	1,16	3,27	0,62	3,79	0,45	2,51	0,29	1,28
BDE-99	0,39	2,47	0,18	1,17	0,18	1,17	0,10	0,39
BDE-100	0,25	0,68	0,21	0,68	0,14	0,60	0,10	0,34
BDE-153	0,68	1,30	0,61	1,19	0,56	1,51	0,52	1,17
BDE-183	0,05	0,17	0,05	0,34	0,12	0,35	-	-

*: nur Gruppe der Mischköstler

4.4.2.3 Bewertung von perfluorierten Verbindungen in der Muttermilch

In Deutschland sind bisher zwei Studien zur Belastung der Muttermilch mit perfluorierten Verbindungen durchgeführt worden, deren Ergebnisse in der Tabelle 15 zusammengestellt sind. Insbesondere das Perfluorooctansulfonat (PFOS) und die Perfluorooctansäure (PFOA) wurden bisher oberhalb der Nachweisgrenze gefunden. Das Perfluorhexansulfonat (PFHxS) ließ sich lediglich in einigen Proben nachweisen, während die anderen perfluorierten Verbindungen fast immer unter den jeweiligen Bestimmungsgrenzen lagen.

Im Rahmen einer ersten deutschen Studie wurden unter anderem 57 Proben aus Bayern und Sachsen, die alle im Jahr 2006 gewonnen wurden, untersucht [Völkel et al. 2008a]. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den PFOS und PFOA-Gehalten.

In einer weiteren Untersuchung in Nordrhein-Westfalen wurden 203 Muttermilchproben analysiert [Bernsmann & Fürst 2008]. Darüber hinaus liegen aktuelle Daten einer bayerischen Studie vor, bei der in vier städtischen und 3 ländlichen Region insgesamt 304 Muttermilchproben auf perfluorierte Substanzen untersucht wurden [Völkel et al. 2009].

Die derzeitigen Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein ziemlich ähnliches Belastungsniveau vorzuliegen scheint und der Übergang von PFC in die Muttermilch eingeschränkt ist. Insgesamt zeigen die aktuell vorliegenden Studien, dass nach heutigem Stand des Wissens keine gesundheitlichen Risiken für den Säugling durch die beim Stillen aufgenommenen Mengen an perfluorierten Verbindungen besteht.

Tab. 15: Perfluorierte Verbindungen in der Muttermilch in µg/l

	PFOS		PFOA		N	Studienort, Jahr
	Median	95. Perzentil	Median	95. Perzentil		
Völkel et al. 2009	0,06	0,13	<0,15 ⁺	<0,15 ⁺	304	Bayern 2008
Völkel et al. 2008a	0,12	0,20	<0,20		57	München und Leipzig 2006
Bernsmann & Fürst 2008	0,08	0,14*	0,14	0,32*	203	Nordrhein-Westfalen 2006

* 90. Perzentil; +: Bestimmungsgrenze

4.5 „Referenzwerte“ des National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals

In den Jahren 2001 bis 2002 wurden bei Teilnehmern des amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) auch ein Human-Biomonitoring bei einigen Tausend Personen durchgeführt. Dabei wurden 116 Umweltschadstoffe bzw. deren Metabolite im Blut oder im Urin bestimmt und im Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals [NHANES 2005] veröffentlicht. Es handelt sich bei dieser Studie um eine repräsentative Untersuchung der amerikanischen Bevölkerung. Im Gegensatz zum deutschen Umweltsurvey können die Ergebnisse daher nur eingeschränkt als Bewertungsgrundlage für deutsche Verhältnisse herangezogen werden. Es werden deshalb nur Ergebnisse von den Stoffen in der Tabelle 16 (Urin) bzw. Tabelle 17 (Blut) aufgeführt, für die bisher keine umfangreicheren Daten aus Deutschland vorliegen. In der Tabelle 18 sind darüber hinaus die statistischen Kennwerte der in dieser Untersuchung gemessenen Metaboliten der polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK) aufgeführt.

Tab. 16: Statistische Kennwerte im Urin im Rahmen einer repräsentativen nordamerikanischen Untersuchung

Substanz	µg/l		µg/g Kreatinin		BG
	Median	95. P.	Median	95. P.	
Metalle / Elemente					
Uran	0,008	0,046	0,007	0,040	0,004
Antimon	0,13	0,34	0,12	0,36	0,04
Barium	1,63	7,48	1,48	6,24	0,12
Beryllium	<BG	<BG	<BG	<BG	0,13
Cäsium	5,49	12,6	4,44	10,2	0,14
Cobalt	0,41	1,27	0,34	1,15	0,07
Molybdän	52,4	165	42,2	130	0,8
Thallium	0,18	0,44	0,16	0,35	0,02
Wolfram	0,06	0,45	0,07	0,36	0,04

BG = Bestimmungsgrenze

Fortsetzung Tab. 16: Statistische Kennwerte im Urin im Rahmen einer repräsentativen nordamerikanischen Untersuchung

Substanz	µg/l		µg/g Kreatinin		BG
	Median	95. P.	Median	95. P.	
Phthalatmetabolite					
Monomethylphthalat	1,5	9,8	1,33	7,97	0,2
Monoethylphthalat	169	2500	147	1860	0,9
Mono-n-butylphthalat	20,4	108	17,4	81,3	1,1
Mono-iso-butylphthalat	2,6	17,9	2,4	12,0	1,0
Monobenzylphthalat	15,7	122	13,5	90,4	1,3
Monocyclohexylphthalat	<BG	0,4	<BG	0,85	0,3
Mono-2-ethylhexylphthalat	4,1	38,9	3,9	32,8	1,0
Mono-n-octylphthalat	<BG	<BG	<BG	<BG	1,0
Mono-iso-nonylphthalat	<BG	<BG	<BG	<BG	0,8
Phytoöstrogene					
Daidzein	52,3	1250	48,5	957	1,6
Enterodiol	39,4	252	37,5	224	1,5
Enterolacton	348	2720	322	2120	1,9
Equol	9,0	72,2	7,9	62,6	3,3
Genistein	28,9	613	25,9	427	0,8
o-Desmethylangolensin	3,3	260	3,2	289	0,4
Metaboliten von Organophosphorpestiziden					
Dimethylphosphat	<BG	13,4	<BG	12,7	0,5
Dimethylthiophosphat	0,5	32,6	0,9	27,2	0,4
Dimethyldithiophosphat	<BG	5,0	<BG	5,8	0,1
Diethylphosphat	<BG	11,4	<BG	8,5	0,2
Diethylthiophosphat	0,6	3,9	0,5	4,6	0,1
Diethyldithiophosphat	<BG	0,8	<BG	1,0	0,1

BG= Bestimmungsgrenze

Fortsetzung Tab. 16: Statistische Kennwerte im Urin im Rahmen einer repräsentativen nordamerikanischen Untersuchung

Substanz	µg/l		µg/g Kreatinin		BG
	Median	95. P.	Median	95. P.	
Metaboliten von Organochlorpestiziden					
2,4,5-Trichlorphenol	<BG	2,3	<BG	4,6	0,4
2,4,6-Trichlorphenol	1,7	14,9	2,4	11,6	1,3
N,N-Diethyl-3-methylbenzamid	<BG	0,2	<BG	0,4	0,1
ortho-Phenylphenol	<BG	1,3	<BG	1,8	0,3
2,5-Dichlorphenol	2,0	657	1,6	527	0,1

BG = Bestimmungsgrenze

Tab. 17: Statistische Kennwerte von Substanzen im Blut im Rahmen einer repräsentativen nordamerikanischen Untersuchung

Substanz	ng/g Blutfett		BG
	Median	95. P.	
Non-ortho substituierte PCB			
3,4,4',5-Tetrachlorobiphenyl (PCB 81)	<BG	<BG	22,8
3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl (PCB 126)	24,5	108	10,8
3,3',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl (PCB 169)	19,0	60,7	11,0
Organochlorpestizide			
Oxychloridan	11,1	49,7	10,5
<i>trans</i> -Nanochlor	17,9	78,2	10,5
Heptachlorepoxyd	<BG	21,6	10,5
Mirex	<BG	57,1	10,5
Aldrin	<BG	<BG	5,9
Dieldrin	<BG	20,3	10,5
Endrin	<BG	5,1	5,1

BG = Bestimmungsgrenze

Tab. 18: Statistische Kennwerte der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe im Urin einer repräsentativen nordamerikanischen Bevölkerung

Substanz	ng/l		ng/g Kreatinin		BG
	Median	95. P.	Median	95. P.	
Metaboliten des Bezo[a]anthracen					
1-Hydroxybenzo[a]anthracen	<BG	30,0	<BG	27,0	3,9
Summe 3- und 9-Hydroxybenzo[a]anthracen	<BG	24,0	<BG	31,8	10,4
Metaboliten des Benzo[c]phenanthren					
1-Hydroxybenzo[c]phenanthren	<BG	34,0	<BG	41,3	3,4
2-Hydroxybenzo[c]phenanthren	<BG	13,0	<BG	20,3	5,4
3-Hydroxybenzo[c]phenanthren	<BG	11,0	<BG	15,9	5,4
Metaboliten des Chrysen					
1-Hydroxychrysen	<BG	105	<BG	89,2	5,0
2-Hydroxychrysen	<BG	31,0	<BG	27,8	5,0
3-Hydroxychrysen	<BG	42,0	<BG	56,8	8,3
4-Hydroxychrysen	<BG	<BG	<BG	<BG	2,8
6-Hydroxychrysen	<BG	77,0	<BG	61,5	2,4
Metabolit des Fluoranthren					
3-Hydroxyfluoranthren	17,5	98,8	14,7	102	
Metaboliten des Fluoren					
2-Hydroxyfluoren	293	2820	240	1890	3,6
3-Hydroxyfluoren	111	1620	94,4	1060	2,0
9-Hydroxyfluoren	219	1090	206	852	2,8
Metaboliten des Phenanthren					
1-Hydroxyphenanthren	140	684	125	464	3,5
2-Hydroxyphenanthren	57,0	332	52,5	231	3,2
3-Hydroxyphenanthren	105	649	86,5	428	3,6
4-Hydroxyphenanthren	67,0	280	65,5	347	5,7
9-Hydroxyphenanthren	41,0	343	36,3	240	3,1
Metabolit des Pyren					
1-Hydroxypyren	47,0	349	43,8	243	3,3
Metabolit des Benzo[a]pyren					
3-Hydroxybenzo[a]pyren	<BG	179	<BG	184	10,5
Metaboliten des Naphthalin					
1-Naphthol	1720	22300	1560	17800	6,2
2-Naphthol	2280	26000	1940	16700	2,4

BG = Bestimmungsgrenze

5 Hinweise und Informationen zum Effekt-Monitoring

5.1 Grundsätze des Effekt-Monitorings

Im Effektmonitoring werden die Wirkungen bestimmt, die durch einen Fremdstoff auftreten können. Diese Beanspruchungsparameter können eine Vielzahl von biologischen Endpunkten betreffen. Ein derartiges Monitoring wird zurzeit noch nicht routinemäßig in der Umweltmedizin eingesetzt, sondern eher im Rahmen spezieller Fragestellungen in Forschungsprojekten durchgeführt. Allerdings empfiehlt die Human-Biomonitoring-Kommission neuerdings, stärker als bisher bei entsprechenden Fragestellungen Hämoglobinaddukte als Biomarker von Beanspruchungen durch gentoxische Substanzen einzusetzen. Allgemein verbindliche Beurteilungskriterien liegen derzeit nicht vor. In der Regel werden Gruppen mit einer bestimmten Exposition mit einer Kontrollgruppe verglichen, bei der keine besondere Exposition vorhanden ist (Hintergrundbeanspruchung). DNA-Addukte in peripheren Lymphozyten, die häufig als Ersatz für die schwer zugänglichen Zielgewebe der biologischen Wirkung (z.B. Leber, Niere, Lunge etc.) dienen, werden immer häufiger untersucht. Denn man geht davon aus, dass eine Vielzahl von krebserzeugenden Substanzen ihre biologische Wirkung durch die kovalente Bindung an zelluläre DNA entfaltet [Vainio 2001]. Die Fragen die sich mit der Interpretation der Untersuchungsergebnisse von DNA-Addukten ergeben, sind vielfältig:

- Was ist als niedrige Belastung anzusehen?
- Was zeigt eine durch Schadstoffe induzierte Erhöhung der DNA-Addukt-Menge an? Lässt sich daraus das Risiko quantitativ einschätzen?
- Ab welchem Addukt-Niveau ist mit einem biologischen Effekt zu rechnen?

Expertengruppen haben sich mit diesen Fragen beschäftigt und zogen folgende Schlüsse:

Mögliche gesundheitsschädliche Folgen der DNA-Addukte können Mutationen in Soma- oder Keimzellen, Zellalterung und Krebs z.B. infolge von Mutationen in Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen sein. Als niedrige Belastung gilt in der Zwischenzeit 1 Addukt pro 10^9 bis 10^{10} Nukleotide. In allen Zellen treten üblicherweise Addukte auch ohne besondere Belastung auf (Hintergrundbeanspruchung). Ein Addukt in 10^8 Nukleotiden scheint die Reparatursysteme für Addukte zu induzieren. Der Schaden wird repariert, und es entsteht keine Mutation. Folglich gilt der Nachweis von Addukten allein nicht als Beweis für eine Mutation. Niedrige Addukt-Mengen bedeuten zwar ein niedrigeres Risiko im Vergleich zu hohen Addukt-mengen; da es aber keinen „Addukt-Schwellenwert“ gibt, bei dessen Überschreitung von ei-

ner biologischen Wirkung ausgegangen werden kann, lässt sich das Risiko bei den verschieden hohen Adduktbeanspruchungen nicht quantifizieren [Pottenger et al. 2004].

An den folgenden Beispielen werden verschiedene Möglichkeiten des Effekt-Monitorings vorgestellt:

5.2 Beispiel 1: Tabakrauch / Passivrauchen

Tabakrauch ist ein systemisch kanzerogen wirkendes Stoffgemisch. Er ist nicht nur Hauptverursacher des Lungenkrebses, sondern wird mit weiteren 11 Krebsarten in ursächlichen Zusammenhang gebracht. Etwa 90% der Lungenkrebsfälle sind mit Rauchen assoziiert. Weitere Tumorlokalisationen sind die Nasen(neben)höhle, der Hypopharynx, der Ösophagus, der Magen, die Bauchspeicheldrüse, die Leber, die Nieren, der Harnleiter, die Harnblase, die Zervix und das Knochenmark [IARC 2004]. Im Tabak wurden mehr als 50 erbgutverändernde und krebserzeugende Substanzen nachgewiesen wie z.B. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Aldehyde, Metalle, Ethylenoxid, Acetamid, Vinylchlorid, Butadien, Nitrosamine, aromatische und heterozyklische Amine.

Folgende Tabelle 19 gibt einen Überblick über krebserzeugende Verbindungen im Hauptstrom des Zigarettenrauchs und ihre Einstufung nach IARC (2004).

Die Tabelle 20 zeigt eine Auswahl gentoxischer Effekte, die bei Rauchern oder Passivrauchern im Vergleich zu Nichtrauchern in zahlreichen wissenschaftlichen Studien an Erwachsenen, Neugeborenen oder Krebspatienten festgestellt wurden (Erläuterungen zu den verschiedenen Effekten bzw. Testsystemen siehe auch Anlage 3).

Tab. 19.: Auswahl krebserzeugender Stoffe im Tabakrauch und ihre Einstufung

Stoffklasse	Gehalt im Hauptstrom einer Zigarette	IARC-Einstufung
PAK		
Benzo(a)pyren	8,5-11,6 ng	wahrscheinliches Humankarzinogen
Benz(a)antracen	20-70 ng	wahrscheinliches Humankarzinogen
N-Nitrosamine		
N-Nitrosodimethylamin	0,1-180 ng	wahrscheinliches Humankarzinogen
N'-Nitrosornicotin	154-196 ng	mögliches Humankarzinogen
Aromatische Amine		
2-Toluidin	20-200 ng	wahrscheinliches Humankarzinogen
2-Naphthylamin	1-22 ng	Humankarzinogen
N-Heterozyklische Amine		
2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]chinolin	2-37 ng	mögliches Humankarzinogen
2-Amino-1-Methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridin	11-23 ng	mögliches Humankarzinogen
Aldehyde		
Formaldehyd	10,3-25 µg	wahrscheinliches Humankarzinogen
Acetaldehyd	770-864 µg	mögliches Humankarzinogen
Metalle		
Arsen	40-120 ng	Humankarzinogen
Nickel	BG-600 ng	Humankarzinogen
Chrom VI	41-62 ng	Humankarzinogen
Sonstige Substanzen		
Ethylenoxid	7 µg	Humankarzinogen
1,3-Butadien	20-40 µg	wahrscheinliches Humankarzinogen
Benzol	12-50 µg	Humankarzinogen
Acrylamid	k.A.	mögliches Humankarzinogen
Vinylchlorid	11-15 ng	Humankarzinogen
Nitrobenzol	25 µg	mögliches Humankarzinogen

k.A.: keine Angabe; BG: Bestimmungsgrenze

Tab. 20: Auswahl gentoxischer Effekte beim Rauchen und Passivrauchen. Modifiziert nach [Husgafvel-Pursiainen 2004, DeMarini 2004, IARC, 2004; Neri et al. 2006b] (weitere Erläuterungen in der Anlage 3)

Gentoxischer Effekt	Erwachsene (Blut, Gewebe)	Neugeborene (Nabelschnurblut)	Krebspatienten
Aktives Rauchen			
DNA-Strangbrüche/oxidativer Stress	++		
Schwesterchromatidaustausch	++	±	
Chromosomenaberration	±		
Aneuploidie in Spermazellen	±		
Mikrokerne	±*		
HPRT Genmutationen	±	±	±
Tumorsuppressorgen (p53) Genmutation	±*		±
KRAS Genmutation	±		±
Passivrauchen			
DNA-Addukte/Proteinaddukte	++		
DNA-Strangbrüche/oxidativer Stress	++		
Schwesterchromatidaustausch	±	-	
Chromosomenaberration	-		
Mikrokerne	±		
HPRT Genmutationen		±	
p53 Genmutation			±
Onkogen (KRAS) Genmutation			±

++: eindeutig positiv in mehreren Studien;

±: positive und negative Ergebnisse

* abhängig von Anzahl der gerauchten Zigaretten (z.B. ab 30 Zigaretten/Tag eindeutig positiv)

Wie in der Tabelle 20 dargestellt, induziert Zigarettenrauch DNA-Strangbrüche und oxidativen Stress. Eine einfache und schnell durchzuführende Methode, um derartige Ereignisse zu erfassen, ist der Comet Assay (Einzelzellgelelektrophorese). Mit diesem Assay lassen sich Einzelstrang-, Doppelstrangbrüche, alkalisch instabile DNA-Modifikationen (wie DNA-DNA-Quervernetzungen, DNA-Protein-Quervernetzungen) nachweisen [Albertini et al. 2000; Speit et al. 2004]. Durch Inkubation mit bestimmten Enzymen wie Endonuclease III können auch oxidativ veränderte DNA-Basen erfasst werden [Møller 2005, 2006, Dusinka & Collins 2008].

Im Comet Assay werden einige tausend Zellen z.B. Lymphozyten auf dem Objektträger in einer dünnen Schicht Agarose eingebettet und anschließend lysiert, um Zellmembranen, Cytoplasma und die meisten Kernproteine (einschließlich Histone) zu entfernen. Meist wird der Comet Assay als alkalischer Assay ($\text{pH} > 13$) durchgeführt. Im Zuge der Mikroelektrophorese auf dem Objektträger wandern die Bruchstücke entsprechend ihrer Ladung und Größe und bilden einen durch Anfärbung sichtbar zu machenden „Kometenschweif“ (im englischen „tail“) (siehe unter ⁸). Ausgewertet werden die Länge des Kometen und das „tail moment“ (Produkt aus Kometenlänge und der im Schweif enthaltenen DNA-Menge). Der Anteil der DNA, die sich im Schweif befindet, reflektiert die Häufigkeit der DNA-Strangbrüche [Neumann et al. 2004, Møller 2005, b, Collins et al. 2008]. Schematisch sind die Arbeitsschritte des Assays in Abbildung 3 dargestellt. Eine sehr gute Einführung in diese Untersuchungsmethode gibt die Trainingseinheit aus CD und DVD, die von Professor Collins 2008 an der Universität Oslo hergestellt wurde und kostenlos erhältlich ist (siehe auch ⁹). Es gibt kein standardisiertes Untersuchungsprotokoll, sondern lediglich von Albertini et al. (2000) publizierte sehr allgemein gefasste Anweisungen. Eine allgemein gültige Qualitätssicherung für diesen Test fehlt ebenfalls. Eine große Variabilität in den Comet Assay-Ergebnissen wurde von Individuum zu Individuum festgestellt. Zahlreiche Faktoren wie Lifestyle- und Umweltbedingungen (z.B. Sonnenlicht, Ernährung, körperliche Aktivität) beeinflussen das Ausgangsniveau der mit dem Comet Assay zu untersuchenden DNA-Schäden [Dusinska & Collins 2008]. So konnten Speit et al. (2004) bei starken Rauchern mit einem Konsum von mindestens 20 Zigaretten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Comet Assay, der mit Lymphozyten durchgeführt wurde, im Vergleich zu Nichtrauchern zeigen. Bei Spermatozoen wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Effekte bei Rauchern beobachtet [Speit et al. 2008]. Eine Meta-Analyse, in die 803 rauchende Personen aus 38 verschiedenen Studien eingingen, konnte bei Rauchern im Vergleich zu 959 Nichtrauchern eine stärkere DNA-Schädigung im Comet Assay aufzeigen [Hoffmann & Speit 2005].

⁸ <http://www.comet-assay.de/>

⁹ <http://www.newgeneris.org/Default.aspx?tabid=69&newsid421=71&>

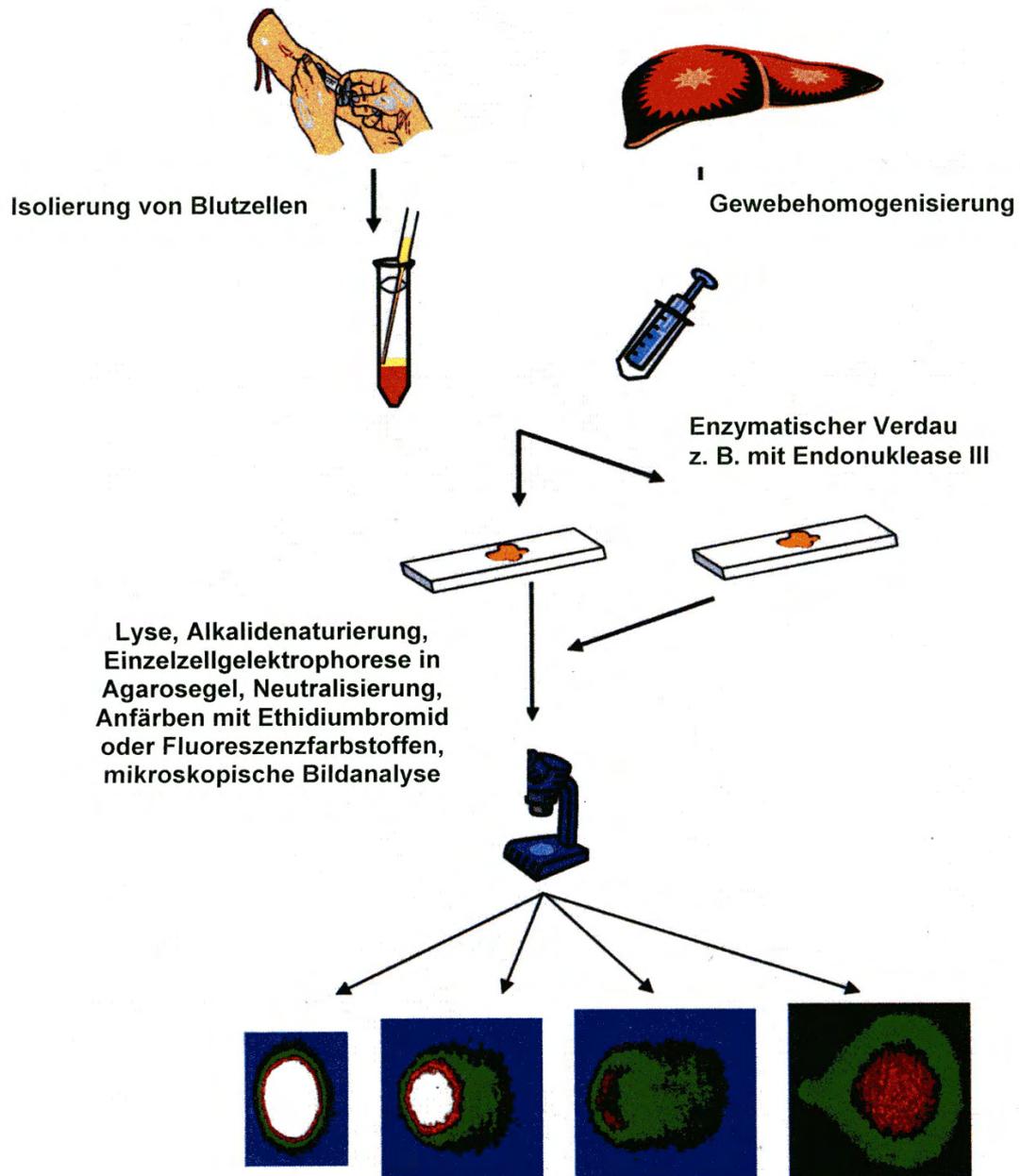


Abb. 3: Comet Assay (modifiziert nach [Møller 2005, 2006])

Im Blut von Rauchern bzw. Kindern von Raucherinnen werden verschiedene Hämoglobin-Addukte zur Charakterisierung der Rauchexposition herangezogen. Hämoglobinaddukte eignen sich aus folgenden Gründen sehr gut zur Erfassung der internen Belastung:

Zahlreiche nukleophile Reaktionsstellen (z.B. Valin, Lysin, Histidin) stehen zur Reaktion mit elektrophilen genotoxischen Stoffen oder deren Stoffwechselzwischenprodukten zur Verfügung.

Hämoglobin hat eine biologische Halbwertszeit von 120 Tagen. Damit können Reaktionen von Nucleophilen mit Elektrophilen über diesen längeren Zeitraum erfasst werden [Myers & Yeakub Ali 2008]

Im Blut von Rauchern konnte als Folge der Hämoglobinadduktbildung des Ethylenoxids Hydroxyethylvalin und Cyanoethylvalin bestimmt werden. Dabei werden die alkylierten N-terminalen Valine des Hämoglobins abgespalten, diese Spaltprodukte derivatisiert und mit GC/MS analysiert [DFG 1996]. Beim Nichtraucher treten diese Verbindungen nicht bzw. in ganz geringen Mengen auf [Bader et al. 1995, Neumann et al. 2004]. In Abbildung 4 sind die Untersuchungsergebnisse für erwachsene Raucher, Nichtraucher und Passivraucher im Alter von 17 bis 84 Jahren graphisch dargestellt. Die Rauchergruppe zeigten den höchsten Mittelwert mit 372 ± 242 pmol/g Hb. Nichtraucher hatten einen Mittelwert von 45 ± 62 pmol/g Hb, Passivraucher von 174 ± 121 pmol/g Hb. Der Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern bzw. Rauchern und Passivrauchern war hochsignifikant. In der Rauchergruppe korrelierte die Höhe der Cyanoethylvalinadduktmenge mit der Angabe über die gerauchte Anzahl der Zigaretten pro Tag [Zwirner-Baier et al. 2003].

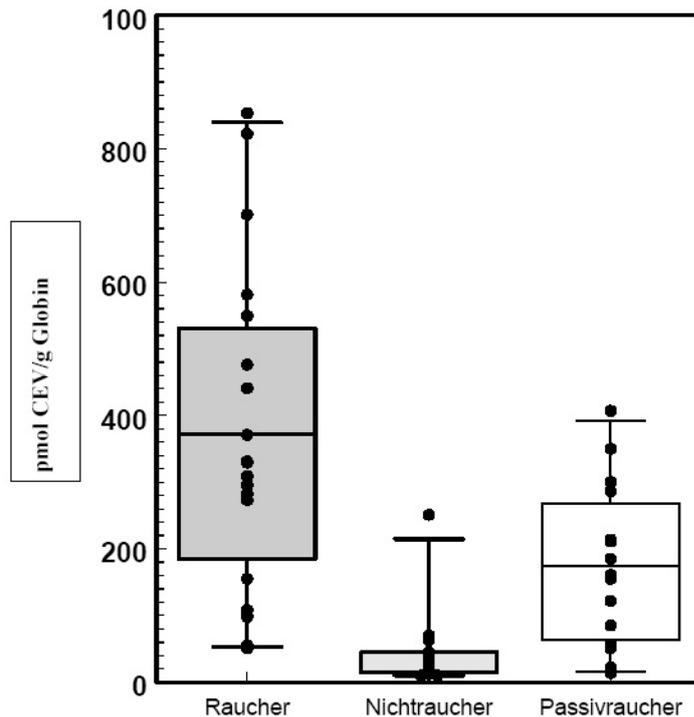


Abb. 4: N-Cyanoethylvalin-Addukte (CEV) bei erwachsenen Rauchern, Nichtrauchern und Passivrauchern (Box enthält 50% der Werte; der Balken oben ist begrenzt durch die 95te Perzentile, der Balken nach unten durch die 5te Perzentile; Balken in der Box ist der Mittelwert) [Zwirner-Baier et al. 2003]

Außerdem bindet 4-Aminobiphenyl, ein aromatisches Amin, an Hämoglobin. Dieses gebundene Amin wird durch saure Hydrolyse in der Untersuchung wieder freigesetzt, anschließend derivatisiert und mittels GC/ECD gemessen [DFG 1994]. Kinder aus Raucherhaushalten hatten signifikant höhere Hämoglobin-Addukt-Gehalte als Kinder aus Nichtraucherhaushalten (Mittelwerte 82,2 bzw. 60,6 pg/g Hb, siehe Abbildung 5). Auch die Mikrokernrate war bei Kindern aus Haushalten mit Rauchern statistisch signifikant erhöht (Mittelwerte: 8 pro 1000 doppelkernige Zellen bei Raucherhaushalten; 6,2 pro 1000 doppelkernige Zellen bei Nichtraucherhaushalten, siehe Abbildung 6). Mikrokerne sind ein biologischer Effekt-Monitoring-Marker, der durch eine Chromosomenfehlverteilung während der Mitose entsteht [Baier et al. 2002].

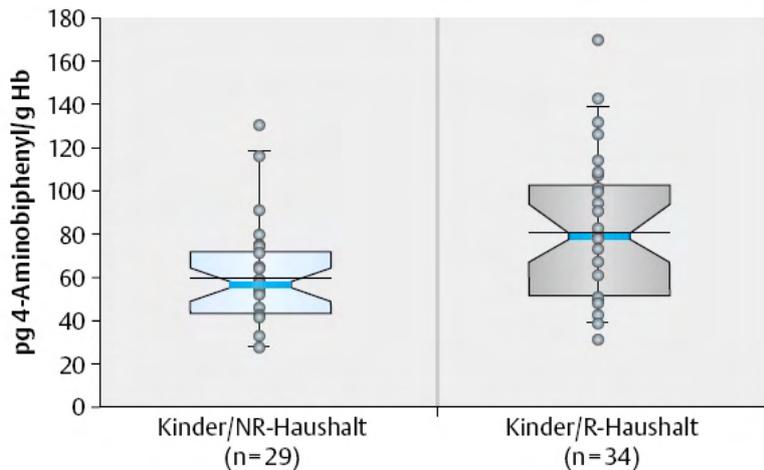


Abb. 5: 4- Aminobiphenyl-Adduktspiegel bei Kindern aus Raucher- und Nichtraucherhaushalten

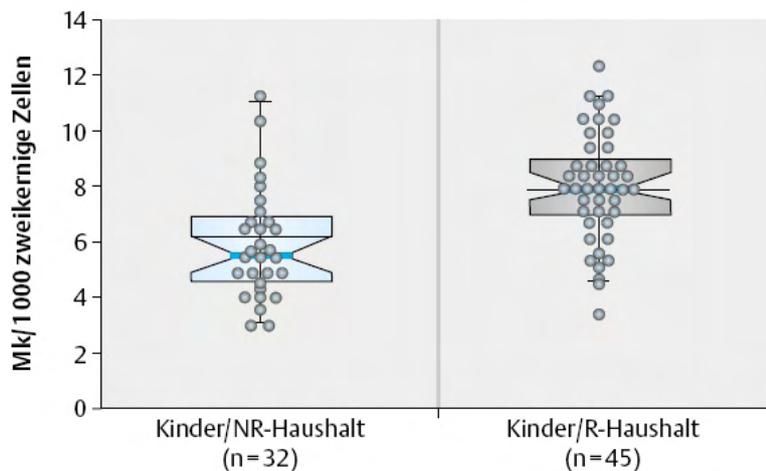


Abb. 6: Mikrokernraten (MK/1000 zweikernige Zellen) bei Kindern aus Raucher- und Nichtraucherhaushalten

Die Stoffwechselwege der potentiellen Kanzerogene, die zur Bildung reaktiver Metabolite und dann zum jeweiligen Addukt führen, sind beispielhaft in der Anlage 4 angefügt. Hingewiesen werden soll darauf, dass bei den aromatischen Aminen wie z.B. Aminobiphenyle und Naphthylamin sowohl die Bestimmung von Aminoaromaten im Urin als Indikator der internen Belastung als auch Hämoglobinaddukte als Zeichen der Beanspruchung in Frage kommt.

Als Folge der Adduktbildung des Acrylnitrils mit dem Hämoglobin kann ebenfalls Cyanoethylvalin bestimmt werden. Dabei werden die alkylierten N-terminalen Valine des Hämoglobins abgespalten, diese Spaltprodukte derivatisiert und mit GC/MS analysiert [DFG 1996; Angerer 2006]. An einem großen Kollektiv von über tausend Personen wurde im Rahmen einer bayernweiten Studie das raucherspezifische Acrylnitril-Hämoglobinaddukt untersucht. Alle Raucher (n=141) hatten Cyanoethylvalin-Addukte oberhalb der Nachweisgrenze von 4 pmol/g Globin (Minimum: 4,8 pmol/g Globin; Maximum 606,7 pmol/g Globin). Von den 145 Rauchern wurden von 129 Probanden detaillierte Angaben zu ihrem Zigarettenkonsum ge-

macht. Für diese Personen zeigte sich eine starke Korrelation zwischen Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und dem entsprechenden Acrylnitriladdukt (siehe Abbildung 7).

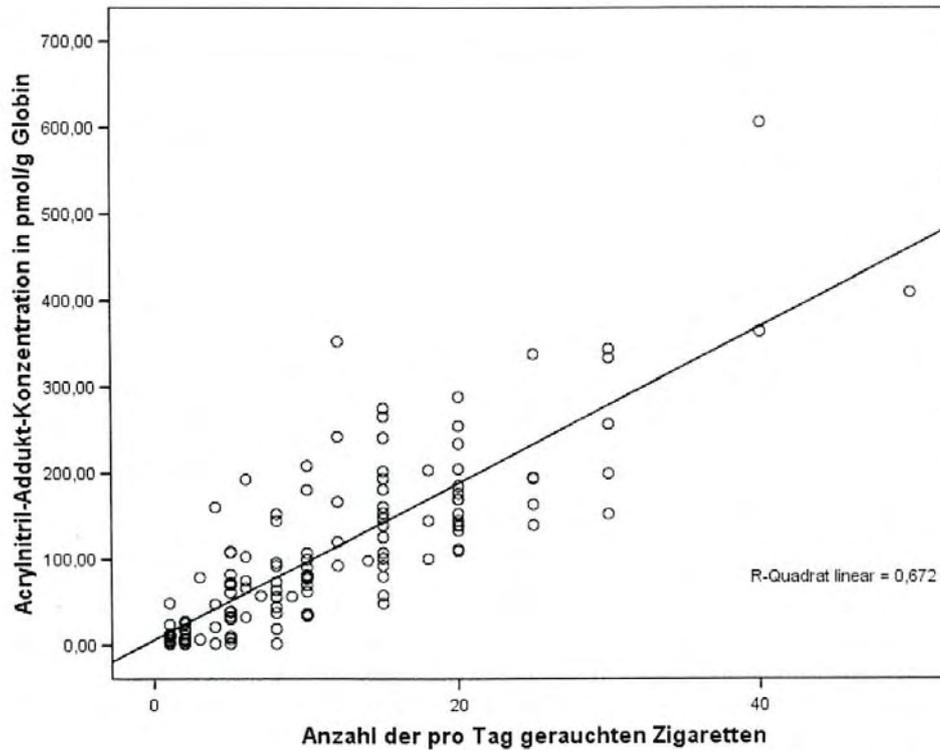


Abb. 7: Acrylnitril-Hb-Adduktkonzentration in Abhängigkeit von der Zigarettenzahl (Kütting et al. 2007)

In folgender Tabelle 21 sind weitere publizierte Untersuchungsergebnisse für raucherspezifische Hämoglobinaddukte zusammengestellt.

Tab. 21: Auswahl an Hämoglobinaddukten zur Erhebung des Rauchstatus

Methylierendes Agens	Addukt	Gehalte Raucher (Median oder Mittelwert)	Gehalte Nichtraucher (Median oder Mittelwert)	Literatur
Acrylamid	N-2-carbomyl-ethylvalin	116 (n=10) bzw. 89 pmol/g Globin (n=38)*	31 (n=8) bzw. 22 pmol/g Globin (n=24)*	Schettgen et al. 2002; Schettgen 2006
Acrylnitril	N-2-cyano-ethylvalin	106 (n=10), 252 (n=18) bzw. 364 pmol/g Globin (n=14) 131 pmol/g Globin (n=38)*	<2 (n=8) bzw. 4,9 pmol/g Globin (n=14) < 4 pmol/g Globin (n=24)*	Schettgen et al. 2002; Schettgen 2006
Ethylenoxid	N-2-hydroxy-ethylvalin	120 (n=26), 242 (n=18) bzw. 382 pmol/g Globin (n=14) 175 pmol/g Globin (n=38)*	50 (n=24) bzw. 14 pmol/g Globin (n=10) 77 pmol/g Globin (n=24)*	Schettgen et al. 2002; Schettgen 2006
2-Aminobiphenyl	4-Aminobiphenyl	- 202±11 pg/g Globin (n=55) 104 pg/g (n=150) #	122 fmol/g Globin (n=339) + 57±9 pg/g Globin (n=4)	Dallinga et al. 1998; Airoldi et al. 2005; Benert et al. 2005
4-(Methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-Butanon, N'-Nitrosornikotin	4-Hydroxy-1-(3-pyridyl)-1-Butanon	6,4±2,4 (n= 83) bzw. 15,2± 4,8 pmol/g Globin (n= 91) Mutter 3,1±1,4 (n=83) bzw. 5,2±3,2 (n=91) Nabelschnurblut 26±12 fmol/g (n=18)	0,7±0,4 pmol/g Globin (n= 45) Mutter 0,41±0,25 pmol/g Globin (n=45) Nabelschnurblut 19±8 fmol/g (n=52)	Atawodi et al. 1998; Myers & Yeakub Ali 2008

* Arbeiter; +: Nichtraucher und Exraucher; #: Raucher leichter und normaler Zigaretten

In der Arbeit von Neri et al. (2006b) wurde in einer Metaanalyse der Einfluss einer in-utero Zigarettenrauch-Exposition auf Hämoglobinaddukte und Schwesterchromatidaustausch (SCE) beim Neugeborene untersucht. Für die Hämoglobinaddukte wurde eine stark positive Assoziation zwischen Addukten und Rauchexposition festgestellt, bei SCE nicht.

5.3 Beispiel 2: Acrylamidbelastung und -beanspruchung

Die nichtrauchende Allgemeinbevölkerung nimmt Acrylamid in erster Linie über die Nahrung auf [HBM-Komm 2008a]. Acrylamid entsteht beim Backen, Braten, Frittieren in Lebensmitteln, die sowohl Kohlenhydrate als auch Proteine enthalten. Basierend auf den in Nahrungsmitteln gemessenen Acrylamidkonzentrationen und verschiedenen Annahmen über das Ernährungsverhalten der Bevölkerung in Deutschland wurde eine mittlere Acrylamidaufnahme von 0,6 µg/kg Körpergewicht (KG) abgeschätzt. Bei höherem Verzehr von stärker Acrylamid belasteten Lebensmitteln wie Pommes Frites, Kartoffelchips steigen die geschätzten Aufnahmemengen auf bis zu 3,4 µg/kg KG an [HBM-Komm 2008a]. Tabakrauch stellt eine weitere bedeutende Quelle der menschlichen Acrylamidbelastung dar. Aus einem täglichen Konsum von 20 Zigaretten resultiert schätzungsweise eine Aufnahme von 0,7 µg/kg KG.

Folgende Abbildung 8 zeigt die interne Belastung des Menschen an Acrylamid abhängig vom Rauchverhalten. In einem Bayern weiten großen Kollektiv wurde das N-2-Carbamoyl-ethylvalin-Acrylamid-Hämoglobinaddukt (AA-Proteinaddukt) bei Rauchern und Nichtrauchern untersucht. Bei Nichtrauchern wurden Adduktspiegel zwischen 3 und 103 pg Proteinaddukt/pmol Globin bestimmt, der Median lag bei 27 pg Proteinaddukt/pmol Globin und die 95. Perzentile bei 49 pg Proteinaddukt/pmol Globin. Die Raucher dagegen hatten Werte zwischen 8 und 331 Proteinaddukt/pmol Globin, einen ca. 2,5-fach höheren Median und eine 4-fach höhere 95. Perzentile im Vergleich zu den Nichtrauchern.

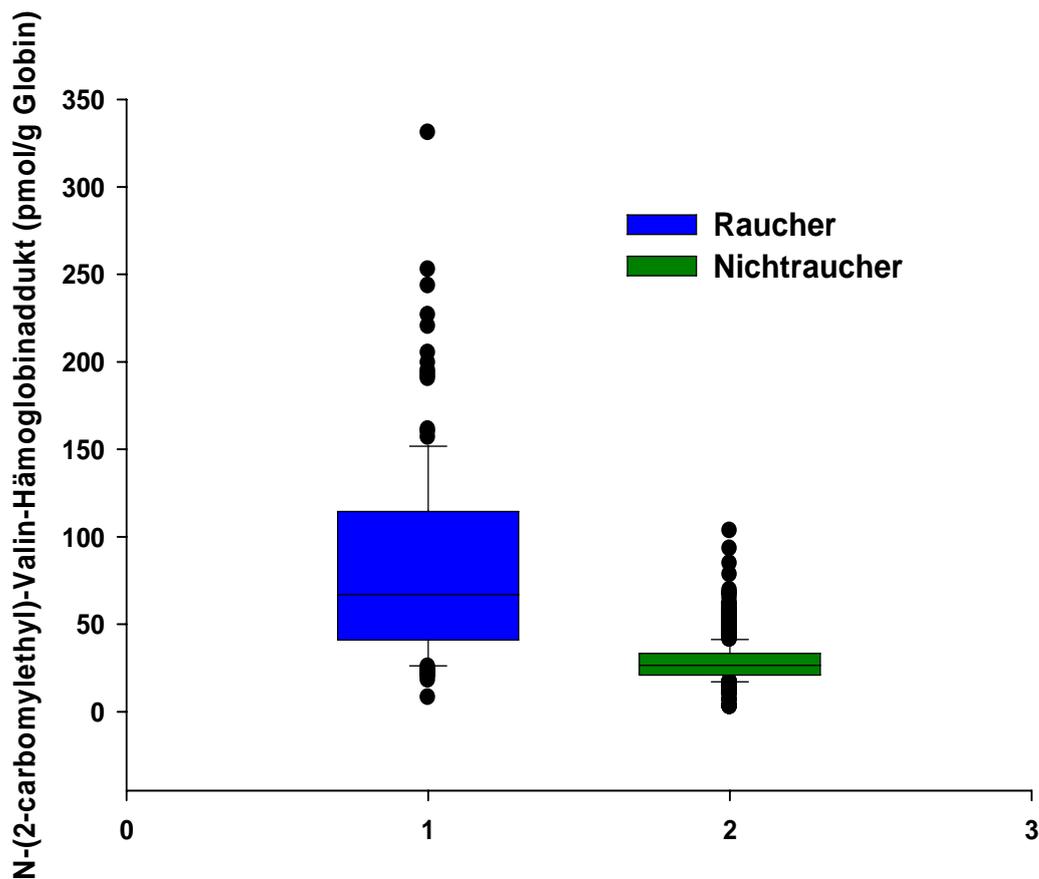


Abb. 8: AA-Proteinaddukt bei 1008 bayerischen Probanden spezifiziert nach Raucher und Nichtraucher (modifiziert nach Kütting et al. 2009)

In dieser Studie wurde auch der Verzehr an bestimmten Lebensmittelgruppen per Fragebogen erfasst, um unterschiedliches Ernährungsverhalten innerhalb der Studienpopulation abbilden und die Hämoglobin-Addukt-Konzentrationen damit korrelieren zu können. Folgende Tabelle 22 gibt dazu einen Überblick.

Tab. 22: AAValin-Adduktgehalte (AAV) in Abhängigkeit von Exposition und daraus abgeschätzte Acrylamidaufnahme (AA) (modifiziert nach [HBM-Komm 2008a])

	AAV Median (pmol/g Globin)	AAV Bereich (pmol/g Globin)	Aufnahmemenge Median (µg AA/kg KG)	Aufnahmemenge Bereich (µg AA/kg KG)
Nichtraucher(n=857)	26,5	3-103,4	1,1	0,1-4,1
Raucher (n=148)	67,0	8,2-331,0	2,7	0,3-13,3

Man sieht, dass die aus den Addukten abgeleiteten durchschnittlichen Aufnahmemengen gut mit den aus den Lebensmitteluntersuchungen abgeschätzten Aufnahmemengen von 1 bis 4 µg/kg KG übereinstimmen [HBM-Komm 2008a].

Abramsson-Zetterbeg et al. (2008) haben ein Effektmonitoring in einem schwedischen Kollektiv aus 46 Probanden (davon 5 Raucher) durchgeführt. Sie haben die Mikrokernraten in Retikulozyten in Abhängigkeit von einem experimentell gesteuerten Ernährungsverhalten erfasst. Dazu haben sie Probanden in zwei Gruppen eingeteilt. In der Gruppe 1 wurden die N-2-Carbamoylethylvalin-Acrylamid-Hämoglobinadduktspiegel und Mikrokernraten vor und nach 4tägigem Verzehr von Lebensmitteln, die maximal 100°C erhitzt werden durften, bestimmt. In der Gruppe 2 wurde der gleiche Ansatz gewählt. Allerdings konnten Lebensmittel verzehrt werden, die bei sehr viel höheren Temperaturen erhitzt wurden. Die Differenz der Bestimmungen vor und nach Verzehr wurde berechnet und ist in der Tabelle 23 dargestellt. Außerdem wurden die Acrylamidgehalte in den Lebensmitteln ermittelt und daraus die Acrylamidaufnahme der Probanden abgeschätzt.

Tab. 23: Auswirkungen der Zubereitungstemperatur von Lebensmitteln auf die Acrylamidaufnahme, AA-Hämoglobin-Addukte und die Mikrokernrate bei Nichtrauchern

Arthmetischer Mittelwert (Nichtraucher)	Gruppe 1 (niedrig Temperatur)	Gruppe 2 (hohe Temperatur)
Aufnahmemenge AA (µg/4 Tage)	20±8	3050±450
Differenz HB-Addukt (pmol/g)	-1±13	+57±16
Differenz Mikrokerne (‰)	-0,13	+0,10

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren sowohl bei den Hämoglobinadduktspiegeln als auch bei den Mikrokernraten statistisch signifikant. Allerdings weisen die Autoren in der Diskussion darauf hin, dass die Zunahme der Mikrokernrate in Gruppe 2 nicht allein durch die erhöhte Acrylamidexposition erklärt werden könne. Andere Produkte wie heterozyklische aromatische Amine, 3-Monochlorpropandiol und Furane, die während des Erhitzens ebenfalls entstehen, müssten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Ihr Beitrag und ihre Potenz sind bisher nicht ausreichend bekannt und sollten deshalb in weiteren Studien untersucht werden.

5.4 Beispiel 3: Industrielle Luftverschmutzung im Süden von Polen und in Tschechien

Beispiel Polen

Anfang der 90er Jahre wurden im polnischen Silesia (Schlesien) ungefähr 5 Millionen Tonnen an blei- und zinkhaltigem Eisenerz gewonnen [Mielzynska et al. 2006]. Die jährliche Außenluftbelastung lag bei 15 bis 125 ng Benzo(a)pyren/m³. Der tägliche Spitzenwert belief sich damals auf 950 ng Benzo(a)pyren/m³. Bis zum Jahr 2004 waren die Luftkonzentrationen zwar stark rückläufig, betrug aber immer noch 1 bis 18,6 ng Benzo(a)pyren/m³. Aus diesem Grund wurden die cytogenetischen Effekte bei 74 schlesischen Kindern in den Jahren 1998/99 untersucht. Die Exposition wurde mittels Bleiblutwerten erfasst, als Bioindikatoren für gentoxische Effekte wurden 1-Hydroxypyren im Urin, DNA-Addukte, Mikrokerne und der Schwesterchromatidaustausch in Lymphozyten bestimmt. Die Mikrokernrate war der einzige Parameter, der eine signifikante Assoziation mit den Blutbleiwerten zeigte. Es wurde festgestellt, dass die Mikrokernrate bei Kindern mit Blutbleiwerten über 100 µg/l (6,4 MK/1000 Zellen) signifikant höher lag im Vergleich zu Kindern mit Blutbleiwerten unter 100 µg/l (3,9 MK/1000 Zellen). Der Median der 1-Hydroxypyrenkonzentrationen im Urin der schlesischen Kinder lag bei 2,72 nmol/l und überschritt somit deutlich die Vergleichswerte japanischer und niederländischer Kinder dieser Altersgruppe.

Beispiel Tschechien

Die Verwendung von Braunkohle in der Metallindustrie und in Kraftwerken der CSSR führte in den 80er und Anfang der 90er Jahre zu einer hohen Luftverschmutzung, die erst Mitte der 90er Jahre abnahm [Neri 2006a]. Im Jahr 2004 wurden durchschnittliche Partikelbelastungen von 46±2000 µg PM_{2,5} m⁻³ in Prachatitz (Südböhmen) und 120±1500 µg PM_{2,5} m⁻³ in Teplitz (Nordböhmen) festgestellt. Auch die PAK-Konzentrationen in der Außenluft waren in Teplitz deutlich höher [Pedersen et al. 2006]. Um die gesundheitlichen Auswirkungen zu erfassen, wurden im Zeitraum 1984 bis 2004 die cytogenetischen Effekte bei Kindern in verschiedenen Regionen der CSSR untersucht. Tabelle 24 zeigt die Ergebnisse des Mikrokerntests (MK) aus kindlichen und mütterlichen Lymphozyten im Jahr 2004 in der nordböhmischen und südböhmischen Region. Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Familienzugehörigkeit wurden bei Kindern aus der Region Teplitz höhere Mikrokernraten festgestellt. Es wurde geschätzt, dass 26% der kindlichen Mikrokernrate auf diesen geographischen Faktor zurückzuführen sind.

Tab. 24: Mikrokernraten von Müttern und Kindern in Abhängigkeit von der Wohnregion in Tschechien (modifiziert nach [Pedersen et al. 2006])

	Prachatitz MK Mittelwert ‰	Prachatitz MK Bereich ‰	Teplitz MK Mittelwert ‰	Teplitz MK Bereich ‰
Mütter (n=19)*	5,8±3,4	0,5-17,2	8,0±3,3	5,0-15,0
Kinder (n=47) ⁺	10,1±4,0	4,5-18,0	12,6±3,4	8,4-16,7

* 9 wohnhaft in Prachatitz, 10 wohnhaft in Teplitz

⁺ 24 wohnhaft in Prachatitz, 23 wohnhaft in Teplitz

6 Zukunftsperspektiven des Human-Biomonitoring

6.1 OMICS-Techniken

Omics-Technologien

Mittlerweile reicht es nicht mehr aus den Begriff OMICS nur auf Proteomics und Genomics zu reduzieren. Neben diesen ursprünglichen Gebieten haben sich zahlreiche neue Felder wie Metabonomics, Metabolomics, Transcriptomics, Metallomics, Lipidomic, Glycomics und (leider) vieles mehr entwickelt.

Omics-Technologien am Beispiel Metabonomics

Laut der Definition von Nicholson et al. (1999) bezeichnet **Metabonomics** „die quantitative Bestimmung des zeitlich veränderlichen Metabolitenmusters eines Organismus als Reaktion auf pathophysiologische Veränderungen oder genetische Modifikationen“.

Organismen erzeugen abhängig von den genetischen Voraussetzungen (Geschlecht, Rasse, etc.), den Umweltbedingungen (Lebensgewohnheiten, Nahrung etc.) und normalen physiologischen Schwankungen ein zeitlich veränderliches Muster von Abbauprodukten (Metabolite), das in verschiedenen Körperflüssigkeiten (Blut, Urin, Speichel etc.) qualitativ und quantitativ nachweisbar ist. Ein gesundes Lebewesen weist unter „optimalen Umweltbedingungen“ ein charakteristisches, „normales“ Metabolitenmuster auf, das sich von dem eines Erkrankten unterscheiden wird.

Äußere Einflüsse wie z.B. der Einnahme einer Substanz (Medikament, Toxine) oder geänderten Umweltbedingungen (Luftverschmutzung), oder auch krankhafter biochemischer Prozesse im Körper werden zu Veränderungen dieses Metabolitenmuster gegenüber dem des „Normal-Lebewesens“ führen. Ziel ist, dass die qualitative und quantitative Analyse der Metaboliten pathologische Vorgänge detektieren und lokalisieren hilft und damit entscheidend die Diagnose von Krankheiten unterschiedlichster Genese unterstützt.

Obwohl es sich bei **Genomics** oder **Proteomics** um eigenständige Forschungsfelder handelt, könnte man sie doch auch unter den Überbegriff Metabonomics zusammenfassen, da man die Analyse des Genoms (der Gene) bzw. des Proteoms (der Proteine) mit unter

Musteranalyse zusammenfasst. Denn die genetischen Eigenschaften können nur durch die entsprechende Genomanalyse (Genomics) charakterisiert werden. Ganz ähnlich verhält es sich mit der Proteomanalyse, die Hinweise z.B. auf Enzyme liefert, die für die Entstehung bestimmter Metabolite nötig sind.

Häufig werden auch spezielle Untergruppen ausgegliedert, die dann eben auch einen neuen Begriff mit sich bringen. So fasst man die Eingrenzung auf den Fettstoffwechsel beispielsweise unter den Begriff **Lipidomics** zusammen oder die Wechselwirkungen von einer schädlichen Umgebung und von Toxinen mit dem Genom als **Toxicogenomics**.

Allen Omics-Technologien gemeinsam ist aber der qualitative und quantitative Nachweis einer Vielzahl von Analyten unterschiedlicher Gruppen von Organismen wie gesund und krank oder dick und dünn etc., die nur noch durch biostatistische Verfahren ausgewertet werden können.

Es ist sicherlich für die Zukunft zu erwarten, dass die Omics-Techniken sehr gut geeignete Biomarker hervorbringen werden, die die Charakterisierung unterschiedlichster Krankheiten und weit darüber hinaus die Charakterisierung des jeweiligen Individuums ermöglichen. Diese Messungen können oder müssen auch als Humanbiomonitoring bezeichnet werden. Dabei werden z.T. auch heute bereits Gene identifiziert, die mit erhöhten Krebsrisiken oder spezifischen Stoffwechselreaktionen korreliert werden können. Entsprechende Messungen auf der Proteomebene bestätigen oder bestätigen eben nicht die Vorhersagen der Genomebene. Zahlreiche Beispiele sind mittlerweile publiziert. Man kann sich vorstellen, dass die vielen neuen Omics-Felder das Bild eher noch komplexer werden lassen. Es ist aber durchaus vorstellbar, dass eine Kombination aus verschiedenen Biomarkern der unterschiedlichen Omics-Felder die Chance bietet, eine Krankheit optimal zu diagnostizieren und dies hoffentlich in sehr viel früheren Stadien als bislang.

Es ist auch zu prognostizieren, dass aus dem Wissen um die biochemischen Mechanismen, die zur Bildung oder Reduzierung der einzelnen Biomarker geführt haben, spezifische Therapien entwickelt werden können.

Obwohl schon mitten drin steht man aber doch am Anfang Omics-Technologien im Alltag zu nutzen. Vielfach werden auch lange bekannte Biomarker nun unter dem Begriff Omics neu entdeckt beispielsweise Mikrokern- oder DNA-Addukt-Analysen im Bereich von Genomics.

Ähnlich können Biomarker der Suszeptibilität bewertet werden, die vor allem im Bereich der Glutathion-S-Transferasen oder N-Acetyl-Transferasen natürlich auch unter dem Blickwinkel von Proteomics diskutiert werden können.

Als Beispiel kann hier wiederum das Acrylamid fungieren. Erste Studien zeigen, dass insbesondere die beiden Gluthation-S-Transferasen GSTM1- und GSTT1-Genotypen signifikante Auswirkungen auf die Bildung von Proteinaddukten des Hämoglobins durch Acrylamid und dessen Metaboliten Glycidamid im Menschen aufweisen [Duale et al. 2009]. Personen, bei denen die Aktivität der GSTM1 bzw. GSTT1 aufgrund von Änderungen der Aminosäuresequenzen erheblich eingeschränkt sein muss (Nulltyp), weisen erheblich höhere Adduktspiegel auf als Personen mit aktiver GSTM1- bzw. GSTT1-Enzymausstattung. Aufgrund der geringen Fallzahlen müssen diese Studien mit Pilotcharakter jedoch an größeren Kollektiven überprüft werden.

Als Fazit ist zu ziehen, dass bekannte Biomarker bzw. Biomonitoring-Methoden im Rahmen der Omics-Technologien diskutiert werden. Weiterhin sind Grundlagenstudien zur Thematik Omics-Technologien, Suszeptibilität und Biomonitoring im Gange und werden sicherlich die klassischen Humanbiomonitoring-Ansätze zukünftig verändern. Diese Studien werden aber (noch) selten in Arbeitsgruppen durchgeführt, die auf dem Gebiet des klassischen Humanbiomonitorings eine herausragende Rolle spielen und es finden sich daher selten Hinweise auf die Omics-Technologien in aktuellsten Berichten zum Humanbiomonitoring [Angerer et al. 2007, Au 2007].

6.2 Konzept der Biomonitoring Equivalents

Eine Arbeitsgruppe in den USA hat kürzlich erste Vorschläge für ein weiteres Bewertungsverfahren von Biomonitoring-Daten, die sogenannten Biomonitoring Equivalente (BE), vorgeschlagen [Hays et al. 2007, Hays et al. 2008a, Hays & Aylward 2009]. Grundsätzliches Ziel dieses Ansatzes ist es HBM-Daten stärker als bisher in einen risikobezogenen Kontext zu stellen, der primär nicht zur individuellen Bewertung von Fremdstoffgehalten im Organismus sondern zur Ermittlung von Risikoprioritäten im Rahmen einer bevölkerungsbezogenen Risikoabschätzung dienen soll. BEs können insbesondere dabei helfen Zeitverläufe zu beurteilen, Minderungsstrategien zu validieren, Referenzwerte zu formulieren, die Anzahl von Personen oder sensiblen Personengruppen zu ermitteln, die oberhalb eines gesundheitlich problematischen Wertes liegen und künftige Forschungsprioritäten festzulegen.

In der Abbildung 9 ist die Vorgehensweise bei der Ableitung von BE grafisch dargestellt [Hays et al. 2007]. Grundsätzlich können natürlich auch Biomonitoring-Ergebnisse aus epidemiologischen Studien berücksichtigt werden (z.B. für Blei), allerdings ist deren Vorliegen äußerst begrenzt und die Gewinnung aussagekräftiger Untersuchungsergebnisse oft aufwendig. Grundsätzlich ergeben sich somit zwei wesentliche Ableitungswege:

- Der erste versucht unter Berücksichtigung der Toxikokinetik für die interessierende Substanz im Menschen den Biomarker-Gehalt im Organismus zu definieren (BE-Wert), der mit einem definierten externen Expositionswert assoziiert werden kann. Als Expositionswert können dabei von wissenschaftlichen Gremien und Organisationen erarbeitete Wertsetzungen wie z.B TDI-Werte (Tolerable Daily Intake), RfD-Werte (Reference Dose) oder MRL-Werte (Minimal Risk Level), die z.B. unter Berücksichtigung für sensible Bevölkerungsgruppen für langfristige Expositionsszenarien abgeschätzt werden. Dabei muss immer auch der zugrundegelegte Ableitungsweg bis hin zu den tierexperimentellen Daten genauer angesehen werden, um im Einzelfall Anpassungen vornehmen zu können.
- Der zweite Weg versucht Daten zu berücksichtigen, bei denen zwar toxikokinetische Erkenntnisse aus dem Tierexperiment vorliegen aber diese Daten bezogen auf den Menschen nicht verfügbar sind. In diesem Fall wird versucht vom Ausgangspunkt (point of departure, POD) möglichst des Schlüsselexperimentes (z.B. dem LOAEL, NOAEL) mit-

tels eines „modifizierten Sicherheitsfaktors“ den BE aus dem Tierexperiment auf den Menschen zu übertragen.

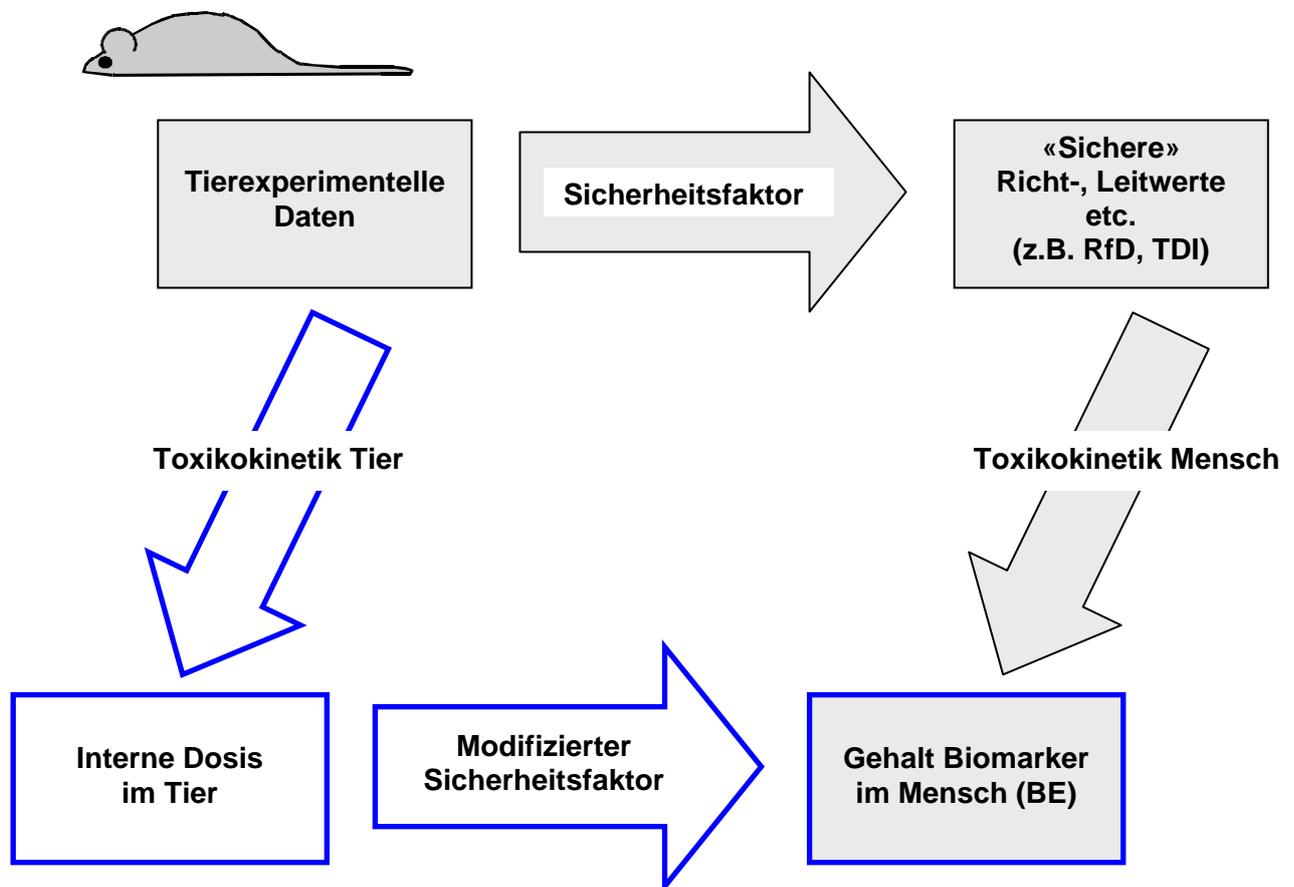


Abb. 9: Schematisches Diagramm der zwei Ableitungswege von Biomonitoring Equivalenten (BE) (RfD: Reference Dose, TDI: Tolerable Daily Intake) (modifiziert nach [Hays et al. 2007])

In der Abbildung 10 sind beispielhaft die vor dem Hintergrund der vorgenannten Ableitungswege ermittelten Kennwerte dargestellt, um eine mögliche Beurteilung von BE-Werten aufzuzeigen. Beim äquivalenten BE_{POD} für den Menschen ($BE_{POD-Human}$) handelt es sich entweder um den Wert, der proportional mit dem äußeren Expositionswert ist oder um den $BE_{POD-Tier}$, bei dem entsprechende Sicherheitsfaktoren berücksichtigt wurden.

Der $BE_{POD-Human}$ und der BE-Wert markieren in diesem Fall Biomonitoring-Gehalte, die eine niedrige, mittlere und hohe Priorität im Rahmen der Risikoabschätzungen abgrenzen. Die Arbeitsgruppe, die Grundsätze für BEs entwickelt hat, gibt erste grobe Hinweise zum Umgang mit Werten in der Gruppe mit „hoher Priorität“ (Gehalte $> BE_{POD-Human}$):

Sofortige Nachprüfung der Messergebnisse, möglichst gezielte Hinweise zur Reduktion der Exposition und Prüfung ob weitere medizinische Tests verfügbar sind und durchgeführt werden können.

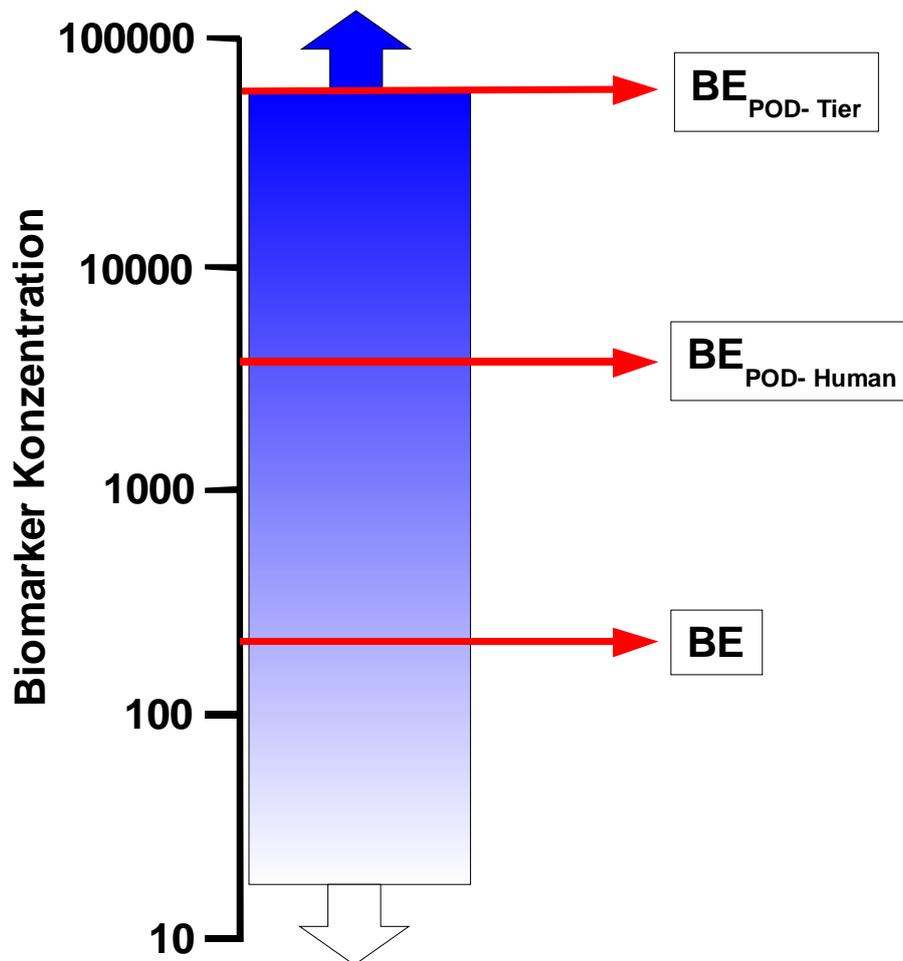


Abb. 10: Hypothetischer Wert eines Biomonitoring Equivalents (BE) im Vergleich zum humanen Point of Departure ($BE_{\text{POD-human}}$) und zum tierexperimentellen Point of Departure ($BE_{\text{POD-Tier}}$) (modifiziert nach [Hays et al. 2008a])

Die Arbeitsgruppe hat beispielhaft für die folgenden Substanzen erste BEs abgeleitet (Tabelle 25), die zur Priorisierung im Rahmen der Risikoabschätzung und des Risikomanagements herangezogen werden sollen. Zu betonen ist, dass es sich bei ihnen derzeit um erste Grund-

lagen zur weiteren Diskussion handelt, die deshalb nur sehr eingeschränkt zur Risikoabschätzung herangezogen werden können.

Tab. 25: BE_{POD-Human}- und BE-Werte zur Definition von Risikobereichen

Substanz	BE _{POD-Human}	BE	Bemerkungen	Referenz
Toluol	135 µg/l	40 µg/l	Blut	Aylward et al. 2008a
Trihalogenmethane (THM)*	270 ng/l	80 ng/l	Blut, nicht-karzinogene Effekte	Aylward et al. 2008b
	16 ng/l**	0,16 ng/l***	Blut, karzinogene Effekte	
Dichlorphenoxy-essigsäure (2,4-D)	170 µg/l	5 µg/l	Plasma	Aylward & Hays 2008
	30.000 µg/g Krea.	300 µg/g Krea.	Urin	
Cadmium	5,4 µg/g Krea.	1,7 µg/g Krea.	Urin	Hays et al. 2008b
	3,8 µg/l	1,2 µg/l	Urin	
	4,4 µg/l	1,4 µg/l	Blut	

*: THM: Chloroform, Bromoform, Bromdichlormethan, Dibromchlormethan und weitere ähnliche Substanzen

** : entspricht einem Risiko von 1 x 10.000

*** : entspricht einem Risiko von 1 x 1.000.000

7 Risikomanagement an Beispielen

7.1 Allgemeins

Im Versicherungswesen wird unter Risiko das Produkt der Schadenshöhe mit der Wahrscheinlichkeit des Schadenseintritts verstanden, während in der Technik hiermit eine Sachlage beschrieben wird, die sich in einem Bereich zwischen Sicherheit (vertretbare Risiken) und Gefährlichkeit (technisch nicht mehr vertretbar) befindet. Diese Definitionen können zur Beschreibung gesundheitlicher Risiken nicht unmittelbar übernommen werden. Bei der gesundheitsbezogenen Risikodefinition wird die Gefährlichkeit (Gesamtheit der adversen Wirkungen eines Stoffes) mit der Exposition gegenüber der Substanz in Beziehung gesetzt. Neben den risikorelevanten Eigenschaften, die einer Substanz innewohnen, muss daher auch immer eine entsprechende Exposition gegeben sein, damit der Stoff zu einem gesundheitlichen Risiko werden kann.

In der Abbildung 11 sind die drei sich überschneidenden Bereiche dargestellt, die auch im Rahmen des Human-Biomonitoring beachtet werden müssen, um einen lösungsorientierten Umgang mit einer z.B. chemischen Substanz zu erreichen.

Unter Risikoabschätzung wird, in Anlehnung an den US - amerikanischen Forschungsrat (US - National Research Council), ein mehrstufiger Prozess verstanden, an dessen Ende eine qualitative und quantitative gesundheitliche Bewertung der Risiken für die betroffene Population steht. Neben der Risikoabschätzung ist dabei nach einer Gesamtbeurteilung ein gezieltes Risikomanagement erforderlich. Mit ihm sind zielgerichtet und konsequent alle notwendigen Maßnahmen zu ergreifen. Gleichzeitig muss aber auch ihre Tragweite und eventuelle Auswirkungen berücksichtigt werden. Insbesondere ist das Erfordernis und der Umfang von Maßnahmen immer wieder kritisch zu hinterfragen und zu kontrollieren. Daneben sind Aspekte der Risikokommunikation zu beachten, da durch sie oft wesentlich der weitere Verlauf beeinflusst wird. Nur durch eine gezielte Öffentlichkeitsarbeit kann z.B. der Bevölkerung ein nachvollziehbarer Eindruck von der Höhe und dem Ausmaß der Risiken vermittelt werden und damit ggf. der eigenen Betroffenheit. Durch eine realistische und verständliche Einschätzung können darüber hinaus Ängste abgebaut und der Zustimmungsggrad zur Umsetzung von Maßnahmen erhöht werden. Da die Interaktion mit eventuell Betroffenen oft nicht

ungestört verläuft, sollte ein Kommunikationsprozess immer möglichst frühzeitig beginnen, insbesondere um gegenseitiges Vertrauen aufzubauen,

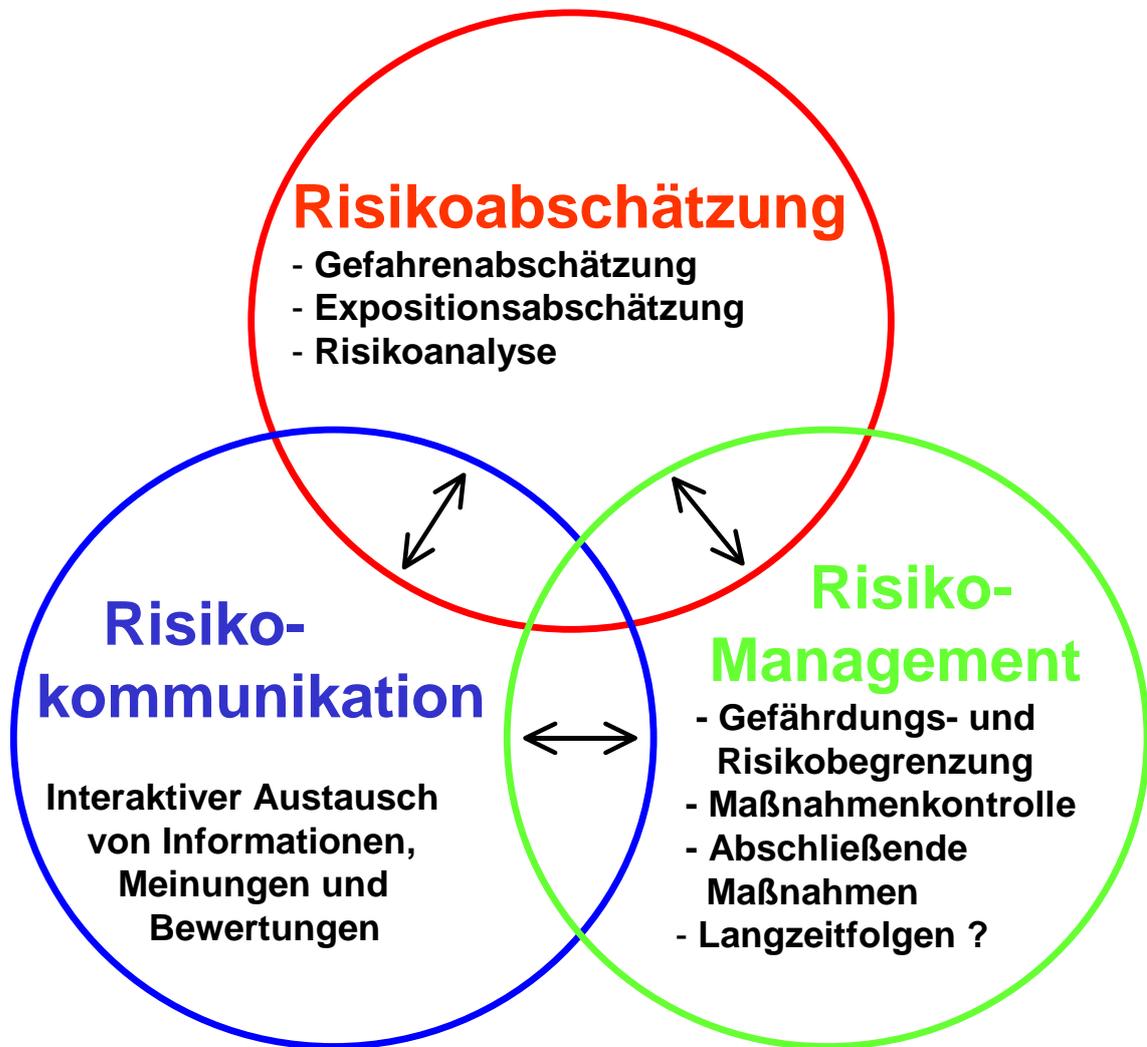


Abb. 11: Teilaspekte im Umgang mit toxikologischen Risiken

Im Folgenden sollen einige Beispiele für die Integration des Human-Biomonitoring in das Risikomanagement gegeben werden.

7.2 Beispiele

7.2.1 PCP-Richtlinie

Ein Beispiel wie behördliches Handeln durch ein Human-Biomonitoring bestimmt werden kann gibt die sogenannte PCP-Richtlinie (Pentachlorphenol-Richtlinie) [StMI 1997]. Darüber hinaus zeigt es sehr gut wie Messungen in Umweltmedien (hier Luft) hilfreich mit einem HBM verknüpft werden können.

PCP wurde in der Vergangenheit als Wirkstoff von Holzschutzmitteln eingesetzt und kann im Rahmen dieser Anwendung zu einer Exposition führen.

Im Jahr 1997 hat die Kommission „Humanbiomonitoring“ am Umweltbundesamt eine ausführliche Stoffmonographie mit Referenz- und Human-Biomonitoring (HBM)-Werten herausgegeben [HBM-Komm 1997]. Der HBM-II-Wert wurde im Serum auf 70 µg/l und im Urin auf 40 µg/l festgelegt. Die HBM-II-Werte wurden aus Biomonitoringuntersuchungen arbeitsmedizinischer Kollektive und Kollektiven nach Holzschutzmittelanwendung festgelegt. In die PCP-Richtlinie für die Bewertung und Sanierung Pentachlorphenol (PCP)-belasteter Baustoffe und Bauteile in Gebäuden aus dem Jahr 1996 sind diese Werte als Grundlage zur Beurteilung einer Sanierungsnotwendigkeit bei Raumlufbelastungen im Bereich von 0,1 und 1 µg PCP/m³ eingegangen. Es muss bei Erreichen dieser Raumlufwerte in Wohnungen geprüft werden, ob die Nutzer PCB-Blut- oder PCP-Urinkonzentrationen in Höhe der HBM-II-Werte erreichen. In Räumen, in denen sich Personen über einen längeren Zeitraum regelmäßig mehr als 8 Stunden/Tag aufhalten und in denen nutzungsbedingt auch Expositionen über Staub und Lebensmittel etc. zu erwarten sind, ist an einer repräsentativen Gruppe von nutzenden Personen die Höhe der internen Belastung zu klären. Werden die HBM-II-Werte erreicht oder überschritten und stammen die Belastungen aus der baulichen Anlage, ist der PCP-belastete Raum zu sanieren, da die PCP-Richtlinie in vielen Bundesländern so auch in Bayern Bestandteil des Baurechts ist.

In der folgenden Abbildung 12 ist das Ablaufschema zur Beurteilung einer PCP-Belastung gemäß der Richtlinie dargestellt.

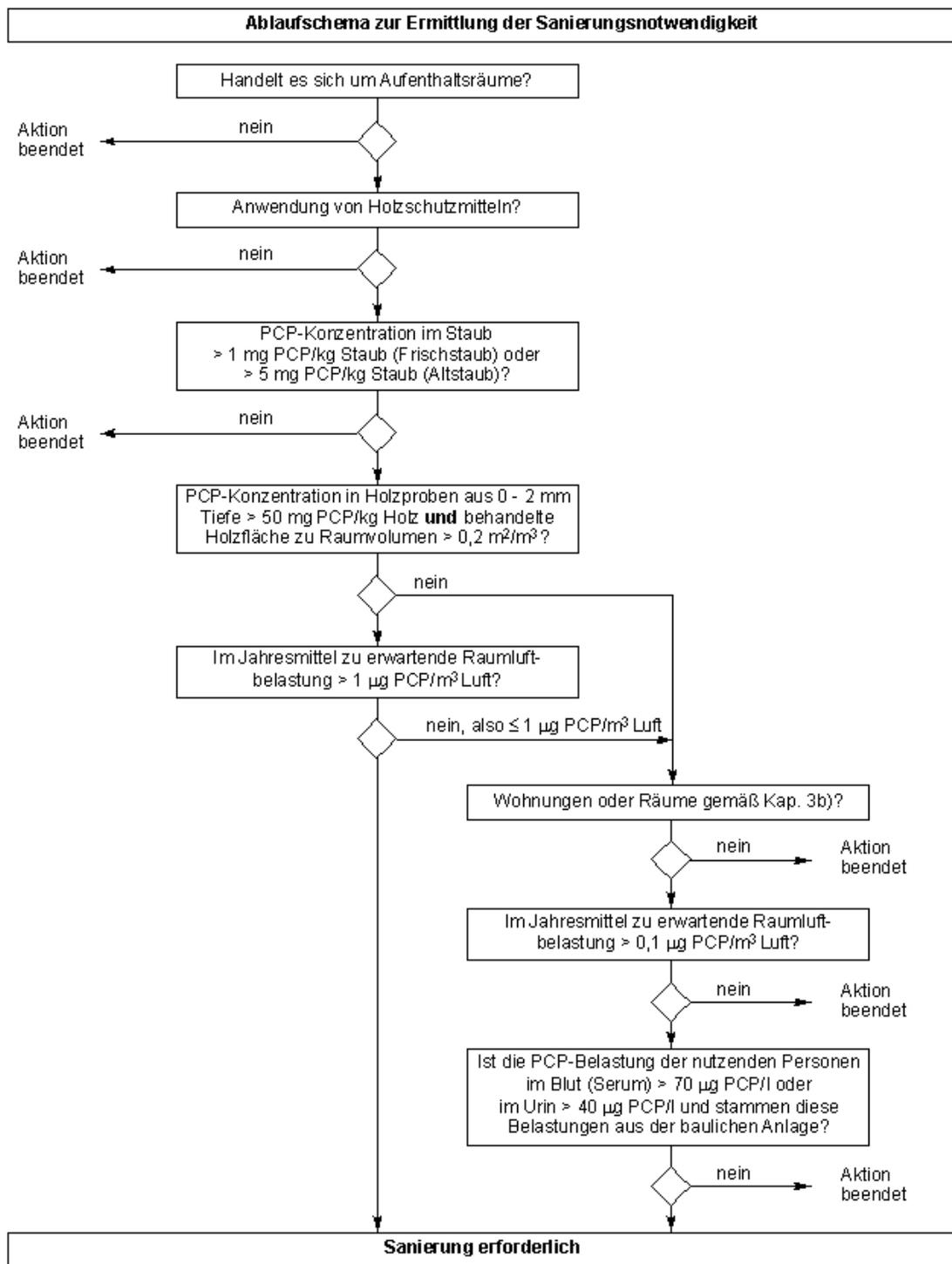


Abb. 12: Ablaufschema der PCP-Richtlinie

7.2.2 Bisphenol A

Bisphenol A (BPA) wird seit ca. 50 Jahren im großtechnischen Maßstab hergestellt. Die Verarbeitung von BPA erfolgt hauptsächlich zu Polycarbonat und Epoxidharzen.

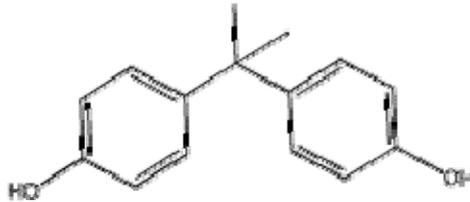


Abb. 13: Strukturformel des Bisphenol A

Hauptanwendungen beruhen auf diesem vernetzten BPA dem Polycarbonat. Insbesondere CDs, Armaturen und Plastikteile im Auto, Haushaltsgegenstände, transparente Babyplastikflaschen, Nahrungs- und Getränkeverpackungen bestehen aus Polycarbonat. Auch Epoxidharze, Kleber und viele Do-it-yourself-Produkte enthalten BPA, Nahrungsmittel- und Getränkedosen werden teilweise innen mit einem BPA-haltigem Epoxidharz überzogen.

Im Jahre 2002 wurden weltweit ca. 2,8 Mio. Tonnen BPA produziert. Der jährliche Verbrauch von BPA in der EU wird auf über 600.000 t pro Jahr geschätzt.

Die Substanz hat eine geringe akute Giftigkeit. Es gibt keine Hinweise auf eine Krebs auslösende Wirkung. Bisphenol A gehört aber zu einer Gruppe von Substanzen, die hormonähnlich (östrogen) wirken können.

Im menschlichen Körper wird Bisphenol A sehr schnell in ein Stoffwechselprodukt umgewandelt, das diese östrogenartige Wirkung nicht mehr aufweist. Dieses Umwandlungsprodukt wird über die Nieren mit dem Harn sehr effizient ausgeschieden.

Da BPA innerhalb von < 24 h zu fast 100 % über den Harn ausgeschieden wird, können Urinproben im Rahmen von Biomonitoringstudien sehr gut für die Bestimmung der tatsächlichen durchschnittlichen Aufnahme an BPA genutzt werden.

In zahlreichen Studien weltweit wurde der Gehalt an Gesamt-Bisphenol A im Urin bestimmt. Hieraus lässt sich eine maximale tägliche Zufuhr von ca. 1 µg/kg Körpergewicht rückrechnen. Wird jedoch der Medianwert betrachtet liegen für das Gesamt-Bisphenol A die Zufuhrwerte mit 0,02 bis 0,07 µg/kg KG nochmals deutlich niedriger. In jedem Fall liegt eine BPA-Aufnahme von deutlich unterhalb der duldbaren täglichen Aufnahme (sogenannter TDI-Wert)

von 50 µg/kg KG vor. Weiterführende Hinweise finden sich in Völkel et al. (2008b) sowie in Mielke & Gundert-Remy (2009).

7.2.3 Formaldehyd

Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Substanzen kann für Formaldehyd mittels Urin- oder Blutanalyse nicht die tatsächliche Aufnahme bestimmt werden. Formaldehyd wird in sehr großen Mengen hergestellt und ist/war deshalb in vielen Produkten wie Pressspanplatten, Textilien, Konservierungsmitteln etc. enthalten. Es wird aber auch bei Verbrennungsprozessen gebildet und findet sich daher in Abgasen und Tabakrauch. Es reizt die Schleimhäute, verursacht Allergien und kann – wenn es eingeatmet wird zumindest im Tierversuch eindeutig nachgewiesen – Krebs im Nasen- und Rachenraum auslösen. Die IARC stufte Formaldehyd als Humankarzinogen ein.

Weshalb kann die Formaldehydaufnahme nicht durch die Bestimmung des Formaldehyd bzw. seiner Metabolite im Blut oder Urin berechnet werden?

- Formaldehyd wird nicht nur exogen aufgenommen, sondern kommt in allen Geweben als Stoffwechselprodukt vor
- Durch das Enzym Formaldehyd-Dehydrogenase (FDH), das in Erythrozyten und in der Leber vorkommt, wird Formaldehyd zu Ameisensäure (HCOOH) mit einer Halbwertszeit von ca. 1,5 Minuten umgewandelt; damit ist eine quantitative Bestimmung von FA im Blut nahezu unmöglich, die dazu dienen könnte, die Exposition gegenüber FA zu ermöglichen
- Ameisensäure ist allerdings kein spezifisches Abbauprodukt von Formaldehyd, sondern entsteht als Metabolit von endogen gebildeten beziehungsweise mit der Nahrung aufgenommenen Verbindungen wie Methanol oder Aceton und verschiedenen essenziellen Aminosäuren
- Die Ameisensäure wird nur zum Teil – ca. 30 Prozent – mit dem Urin ausgeschieden
- Die Ameisensäure-Ausscheidung wird überwiegend durch die im normalen Stoffwechsel endogen gebildete Ameisensäure bestimmt, d.h. dieser Beitrag ist meist viel größer als die exogene Aufnahme z.B. durch die Exposition gegenüber Formaldehyd

Aufgrund dieser Vielzahl von Einflussfaktoren kommt es zu einer großen Schwankungsbreite bei der Ausscheidung von Ameisensäure im Urin, die es unmöglich macht, auf Basis des Ameisensäuregehaltes des Urins die Exposition gegenüber Formaldehyd zu bestimmen.

Im Falle des Formaldehyds bleibt also nur die Bestimmung der äußeren Exposition z.B. durch die Bestimmung des Formaldehyds in der Raumluft. Verschiedene Gremien der WHO und der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG haben Grenzwerte für die Raumluft ermittelt, deren Überschreitung zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung führen kann.

8 Verwendete Literatur

- Abramsson-Zetterberg, L., Vikström, A.C., Törnquist, M., Hellenäs, K.-E. (2008) Differences in the frequency of micronucleated erythrocytes in humans in relation to consumption of fried carbohydrate-rich food. *Mutat Res* 653, 50-56.
- Airoldi, L., Vineis, P., Colombi, A. et al. (2005) 4-Aminobiphenyl-Hemoglobinadducts and Risk of Smoking Related Disease in Never Smokers and Former Smokers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Prospective Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14, 2118-2124.
- Albers, J.M., Kreis, I.A., Liem, A.K.D., van Zoonen, P. (1996) Factors that Influence the Level of Contamination of Human Milk with Poly-chlorinated Organic Compounds. *Arch Environ Contam Toxicol* 30, 285-91.
- Albertini, R.J., Anderson, D., Douglas, G.R., Hagmar, L., Hemminiki, K., Merlo, F., Natarajan, A.T., Norppa, H., Shuker, D.E.G., Tice, R., Waters, M.D., Aitio, A. (2000) IPCS Guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *Mut Res* 463, 111-172.
- Anderson, H.A., Wolff, M.S. (2000) Environmental contaminants in human milk. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 10, 755-60.
- Angerer, J. (2006) N-2-Cyanoethylvaline, N-2-Hydroxyethylvalin, N-Methylvalin (as evidence of exposure to acrylonitrile, ethylenoxide, as methylating agents. In: DFG (Hrsg): *Essential Biomonitoring Methods*, 155-183, Wiley-VCH, Weinheim.
- Angerer, J., Ewers, U., Wilhelm, M. (2007) Human biomonitoring: State of the art. *Int J Hyg Environ Health* 210, 201-228.
- Arendt, M. (2008) Communicating human biomonitoring results to ensure policy coherence with public health recommendations: analysing breastmilk whilst protecting, promoting and supporting breastfeeding. *Environ Health* 7 (Suppl 1), S6.
- Atawodi, S.E., Lea, S., Nyberg, F., Mukeria, A., Constantinescu, V., Ahrens, W., Brueske-Hohlfeld, I., Fortes, C., Boffetta, P., Friesen, M.D. (1998) 4-Hydroxy-1-(3-pyridyl)1-butanone-Hemoglobin Adduct as Biomarkers of Exposure to Tobacco Smoke: Validation of a Method to be used in Multicenter Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7, 817-821.
- Au, W. W. (2007). Usefulness of biomarkers in population studies: from exposure to susceptibility and to prediction of cancer. *Int J Hyg Environ Health* 210, 239-46.

- Aylward, L.L., Barton, H.A., Hays, S.M. (2008a) Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for toluene (CAS No. 108-88-3). Regul Toxicol Pharmacol 51 (3 Suppl), S27-36.
- Aylward, L.L., LaKind, J.S., Hays, S.M. (2008b) Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for trihalomethanes. Regul Toxicol Pharmacol 51 (3 Suppl), S68-77.
- Aylward, L.L., Hays, S.M. (2008) Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) (CAS No. 94-75-7). Regul Toxicol Pharmacol 51 (3 Suppl), S37-48.
- Azeredo, A., Torres, J., de Freitas Fonseca, M., Britto, J.L., Bastos, W.R., Azevedo, e Silva, C.E., Cavalcanti, G., Meire, R.O., Sarinelli, P.N., Claudio, L., Markowitz, S., Malm, O. (2008) DDT and its metabolites in breast milk from Madeira River basin in the Amazon, Brazil. Chemosphere 73, S246-51.
- Bader, M., Lewalter, J., Angerer, J. (1995) Analysis of N-alkylated amino acids in human hemoglobin: evidence for elevated N-methylvaline levels in smokers. Int. Arch. Occup. Environ. Health 67, 237–242.
- Baier, G., Stopper, H., Kopp, C., Winkler, U., Zwirner-Baier, I. (2002) Erkrankungen der oberen Atemwege und Genotoxizität bei tabakrauchexponierten Kindern. Laryngo-Rhino-Otol. 81, 217-25.
- Benert, J.T., Jain, R.B., Pirkle, J.L., Wang, L., Miller, B.B., Sampson, E.J. (2005) Urinary tobacco-specific nitrosamines and 4-aminobiphenyl hemoglobin adducts measured in smokers of either regular or light cigarettes. Nicotine Tob Res 7, 729-738.
- Berlin, C.M., Crase, B.L., Fürst, P., LaKind, J.S., Moy, G., Needham, L.L., Pugh, L.V., Tully, M.R. (2005) Methodologic Considerations for Improving and Facilitating Human Milk Research. J Toxicol Environ Health A 68, 1803-24.
- Bernsmann, T., Fürst, P. (2008) Determination of perfluorinated compounds in human milk. Prepared for DIOXIN 2008, Organohalogen Compounds 70, 718–721.
- Budnik, L.T., Baur, X. (2009) Biomonitoring zur Erfassung umwelt- und arbeitsbedingter Schadstoffbelastungen. Deutsches Ärzteblatt 106, 6. Februar 2009.
- Bundesgesundheitsamt (1993) Organochlorpestizide und polychlorierte Biphenyle in Frauenmilch aus den fünf neuen Bundesländern. Berlin, Deutschland.
- Collins, A. (2008) The comet assay- measuring DNA damage and repair in single cells. Training CD and Training DVD, NewGeneresi, Department of Nutrition, University of Oslo, Sweden.

- Dallinga, J.W., Pachen, D.M.F., Wijnhoven, S.W., Breedijk, A., van 't Veer, L., Wigbout, G., van Zandwijk, N., Maas, L.M., van Agen, E., Kleinjans, J.C., van Schooten, F.J. (1998) The use of 4-Aminobiphenyl hemoglobin adducts and aromatic DNA adducts in lymphocytes of smokers as biomarkers of exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7, 571-577.
- DeMarini, D.M. (2004) Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate. A review. *Mutation Res* 567, 447-474
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1994) Analysen in biologischem Material. Bearbeitet von der Arbeitsgruppe Analytische Chemie der Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Aromatische Amine. Band 2. 11. Lieferung. D1-16.
- DFG (1996) Analysen in biologischem Material. Bearbeitet von der Arbeitsgruppe "Analytische Chemie" der Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. N-2-Cynaoethyl-Valin, N2-Hydroxyethyl-Valin, N-Methylvalin. Band 2. 12. Lieferung. D1-9 und 1-21.
- DFG (2003) Analysen in biologischem Material. Bearbeitet von der Arbeitsgruppe "Analytische Chemie" der Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2.
- DGAUM (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.) (2004) Human-Biomonitoring. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 39, 360-363.
- DGE (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie) (2008) Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP), 1-26. Online unter: <http://www.dgepi.de/infoboard/stellungnahmen.htm>
- DIN 58936 (1989) Begriffe zur Qualität und Anwendung von Klassierungs-, Zähl- und Meßsystemen (Teil 2), Präanalytik, Einflussgrößen, Störfaktoren. Beuth Verlag, Berlin.
- Duale, N., Bjellaas, T., Alexander, J., Becher, G., Haugen, M., Paulsen, J.E., Frandsen, H., Olesen, P.T., Brunborg, G. (2009) Biomarkers of human exposure to acrylamide and relation to polymorphisms in metabolizing genes. *Toxicol Sci* 108, 90-99.
- Dusinska, M., Collins, A.R. (2008) Review. The Comet assay in human biomonitoring: gene-environment interactions. *Mutagenesis* 23, 191-205.
- Ennaceur, S., Gandoura, N., Driss, M.R. (2008) Distribution of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human breast milk from various locations in Tunisia: levels

of contamination, influencing factors, and infant risk assessment. *Environ Res* 108, 86-93.

Esteban, M., Castano, A. (2009) Non-invasive matrices in human monitoring: A review. *Environ Int* 35, 438-449.

Ewers, U., Wilhelm, M. (2001) Diagnostik der inneren Exposition (Human-Biomonitoring). In: Wichmann, Schlipkötter, Fülgraf (Hg.): *Handbuch der Umweltmedizin*. Band I., 22.Erg.Lfg. 7/01, 1-28, ecomed-Verlagsgesellschaft Landsberg/Lech.

Fängström, B., Athanassiadis, I., Odsjö, T., Norén, K., Bergman, A. (2008) Temporal trends of polybrominated diphenyl ethers and hexacyclododecane in milk from Stockholm mothers, 1980-2004. *Mol Nutr Food Res* 52, 187-193.

Fahrig, R. (1993): *Mutationsforschung und Genetische Toxikologie*. Wissenschaftl. Buchgesellschaft, Darmstadt

Fenton, S.E., Condon, M., Ettinger, A.S., Laklind, J.S., Mason, A.M., McDiarmid, M., Qian, Z., Selevan, S.G. (2005) Collection and use of exposure data from human milk biomonitoring in the United States. *J Toxicol Environ Health A* 68, 1691-1712.

Florescu, A., Ferrence, R., Einarson, T.R., Selby, P., Kramer, M., Woodruff, S., Grossman, L., Rankin, A., Jacqz-Aigrin, E., Koren, G. (2007) Reference Values for Hair Cotinine as a Biomarker of Active and Passive Smoking in Women of Reproductive Age, Pregnant Women, Children, and Neonates: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ther Drug Monit* 29, 437-446.

Fromme, H., Albrecht, M., Boehmer, S., Büchner, K., Mayer, R., Liebl, B., Wittsiepe, M., Bolte, G. (2009a) Intake and body burden of dioxin-like compounds in Germany: The INES Study. *Chemosphere* 76, 1457-1463.

Fromme, H., Körner, W., Shahin, N., Wanner, A., Albrecht, M., Boehmer, S., Parlar, H., Mayer, R., Liebl, B., Bolte, G (2009b) Human exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDE), as evidenced by data from a duplicate diet study, indoor air, house dust, and biomonitoring in Germany. *Environ Int* 35, 1125-1135.

Fromme, H., Körner, W., Shahin, N., Wanner, A., Raab, U., Schwegler, U., Bolte, G. (2009c) Exposition der Bevölkerung in Deutschland gegenüber Polybromierten Diphenylethern (PBDE). Ergebnisse der INES – Studie. *Umweltmed Forsch Prax* 14, (im Druck).

Fürst, P., Fürst, C., Wilmers, K. (1992). Bericht über die Untersuchung von Frauenmilch auf polychlorierte Dibenzodioxine, Dibenzofurane, Biphenyle sowie Organochlorpestizide. Chemisches Untersuchungsamt Münster Münster, zitiert in HBM-Komm 1999.

- Fürst, P. (2006) Dioxins, polychlorinated biphenyls and other organohalogen compounds in human milk. Levels, correlations, trends and exposure through breastfeeding. *Mol Nutr Food Res* 50: 922–933.
- Gabrio T., Volland G., Eitle C., Flicker-Klein A., Kersting G., Link B., Maisner V., Mann V., Pöpke O., Schilling B., Schuster A., Wetzig J., Zöllner I. (2008) Polybromierte Diphenyl ether (PBDE) in Hausstaub und Blutproben. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 68, 63-69.
- Georgii, S., Muskat, E., Kleinstein, J., Schubrig, C., Brunn, H. (1988) PCB-Einzelkomponenten und chlororganische Pestizide in Frauenmilch in Abhängigkeit von der Stilldauer. *Ernährungs-Umschau* 35, 352-356.
- Gundacker, C., Pietsching, B., Wittman, K.J., Salzer, H., Stöger, H., Reimann-Dorninger, G., Schuster, E., Lischka, A. (2007) Smoking, cereal consumption, and supplementation affect cadmium content in breast milk. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 17, 39-46.
- Hallier, E. (2000) Suszeptibilität. In: DFG (Hrsg.) *Biological Monitoring. Heutige und künftige Möglichkeiten in der Arbeits- und Umweltmedizin. Rundgespräche.* 80-85, Wiley-VCH, Weinheim.
- Hays, S.M., Aylward L.L. (2009) Using biomonitoring equivalents to interpret human biomonitoring data in a public health risk context. *J Appl Toxicol* 29, 275-288.
- Hays, S.M., Becker, R.A., Leung, L.L., Aylward, L.L., Pyatt, D.W. (2007) Biomonitoring equivalents: a screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health perspective. *Regul Toxicol Pharmacol* 47, 96-109.
- Hays, S.M., Aylward, L.L., LaKind, J.S., Bartels, M.J., Barton, H.A., Boogaard, P.J., Brunk, C., DiZio, S., Dourson, M., Goldstein, D.A., Lipscomb, J., Kilpatrick, M.E., Krewski, D., Krishnan, K., Nordberg, M., Okino, M., Tan, Y.M., Viau, C., Yager, J.W. (2008a) Guidelines for the derivation of Biomonitoring equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. *Regul Toxicol Pharmacol* 51, S54-S15.
- Hays, S.M., Nordberg, M., Yager, J.W., Aylward, L.L. (2008b) Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) (CAS No. 7440-43-9). *Regul Toxicol Pharmacol* 51 (3 Suppl), S49-56.
- HBM-Komm (1996) (Kommission Human-Biomonitoring des UBA). Qualitätssicherung beim Human-Biomonitoring. *Bundesgesundhbl.* 39, 216-221

- HBM-Komm (1997) Stoffmonographie Pentachlorphenol –Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 40, 212-22.
- HBM-Komm (1999) Referenzwerte für HCB, β -HCH, DDT und PCB in Frauenmilch. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42, 533-539.
- HBM-Komm (2005) Haaranalyse in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48, 246-50
- HBM-Komm (2008a) Acrylamid und Human-Biomonitoring. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 51, 98-108.
- HBM-Komm (2008b) Aktualisierung der Referenzwerte für HCB, β -HCH, DDT und PCB in Frauenmilch. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 51 (10), 1239-1242.
- Hoffmann, H., Speit, G. (2005) Assessment of DNA damage in peripheral blood of heavy smokers with the comet assay and the micronucleus test. *Mut Res* 581, 105-114.
- Hoopmann, M., Huppmann, R., Albrecht, U.-V., Gierden, E., Suchenwirth, R. (2009) Polybrominierte Diphenylether (PBDE) als neue Substanzen im niedersächsischen Muttermilchprojekt. *Umweltmed Forsch Prax* 14, 183-194.
- Husgafvel-Pursiainen, K. (2004) Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. *Mutation Research* 567, 427-445.
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2004) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Vol 83, 81-83; 1103-1178, WHO, Lyon.
- Kippler, M., Lönnerdal, B., Goessler, W., Ekström, E.C, Arifeen, S.E., Vahter, M. (2009) Cadmium interacts with the transport of essential micronutrients in the mammary gland – a study in rural Bangladeshi women. *Toxicology* 257, 64-69.
- Kütting, B., Göen, T., Drexler, H. (2007) Abschlussbericht des Forschungsvorhabens. Belastung und Beanspruchung der Bevölkerung durch aromatische Amine – Quellen und Gesundheitsrisiko.
- Kütting, B., Schettgen, T. Schwegler, U., Fromme, H. Uter, W. Angerer, J., Drexler, H. (2009) Acrylamide as environmental noxa –a health risk assessment for the general population based on a new proposal of reference values for an internal burden of acrylamide. *Int J Hyg Environ Health* 212, 470-480.

- Lignell, S., Darnerud, P.O., Aune, M., Cnattingius, S., Hajslova, J., Setkova, L., Glynn, A. (2008) Temporal trends of synthetic musk compounds in mother's milk and associations with personal use of perfumed products. *Environ Sci Technol* 42, 6743-48.
- McNamara, P.J., Abbassi, M. (2004) Neonatal Exposure to Drugs in Breast Milk. *Pharm Res* 21, 555-66
- Mielke, H., Gundert-Remy, U. (2009) Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. *Toxicol Lett* 190, 32-40.
- Mielżyńska, D., Siwińska, E., Kapka, L., Szyfter, K., Knudsen, L.E., Merlo, D.F. (2006) The influence of environmental exposure to complex mixtures including PAHs and lead on genotoxic effects in children living in Upper Silesia, Poland. *Mutagenesis* 21, 295-304.
- Møller P. (2005) Genotoxicity of Environmental Agents Assessed by the Alkaline Comet Assay. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 96, 3-42.
- Møller P. (2006) The Alkaline Comet Assay: Towards Validation in Biomonitoring of DNA Damaging Exposures. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 98, 336-45.
- Myers, S.R., Yeakub Ali, M. (2008) Hemoglobin adducts as biomarkers of exposure to tobacco-related nitrosamines. *Biomarkers* 13, 145-159.
- Nationale Stillkommission (1995) Rückstände in Frauenmilch. Beschluss der Nationalen Stillkommission vom 20.11.1995. Unter: <http://www.bgvv.de/cd/424>.
- Nationale Stillkommission am BfR (2004) Empfehlungen zur Stilldauer. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 47, 908.
- Nationale Stillkommission (2000) Trends der Rückstandsgehalte in Frauenmilch der Bundesrepublik Deutschland - Aufbau der Frauenmilch- und Dioxin-Humandatenbank am BgVV. 10.8.2000. Unter: http://www.bgvv.de/cm/208/trends_der_rueckstandsgehalte_in_frauenmilch00.pdf.
- Needham, L.L., Wang, R.Y. (2002) Analytic Considerations for Measuring Environmental Chemicals in Breast Milk. *Environ Health Perspect* 110(6), A317-24.
- Needham, L.L., Ryan, J.J., Fürst, P. (2002) Guidelines for Analysis of human milk for environmental chemicals. *J Toxicol Environ Health A* 65, 1893-1908.
- Neri, M., Bonassi, S., Knudsen, L.E., Sram, R.J., Holland, N., Ugolini, D., Merlo, D.F. (2006a) Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage. I. Overview and critical issues. *Mutat Res* 612, 1-13.

- Neri, M., Ugolini D., Bonassi, S., Fucic, A., Holland, N., Knudsen, L.E., Sram, R., Ceppi, M., Boccini, V., Merlo, D.F. (2006b) Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage. II. Results of a comprehensive literature search and meta-analysis. *Mutat Res* 612, 14-39.
- Neumann, H-G. (2004) Biomonitoring. In: Marquardt, H., Schäfer, S. (Hg.): *Lehrbuch der Toxikologie*. 2. Aufl., 1099-1113, Wissenschaftlicher Verlag, Stuttgart
- NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (2005) Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention National Center for Environmental Health, Division of Laboratory Sciences. Atlanta, Georgia, US. Online unter: <http://www.cdc.gov/ExposureReport/pdf/thirdreport.pdf>
- Nicholson, J.K., Lindon, J.C., Holmes, E. (1999) Metabonomics: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 29, 1181-1189.
- Pedersen, M., Vinzents, P., Petersen, J.H., Kleinjans, J.C.S., Plas, G., Kisch-Volders, M., Dostal, M., Rössner, P., Beskid, O., Sram, R.J., Merlo, D.F., Ehlert Knudsen, L. (2006) Cytogenetic effects in children and mothers exposed to air pollution assessed by the frequency of micronuclei and fluorescence in situ hybridization (FISH): A family pilot study in Czech Republic. *Mut Res* 608, 112-120.
- Pedersen, M., Merlo, D.F., Knudsen, L.E. (2007) Ethical tissues related to biomonitoring studies on children. *Int J Hyg Environ Health* 210, 479-82.
- Plehn, G. (1990) Vorkommen ausgewählter persistenter Organochlorverbindungen in Frauenmilch und deren Übergang auf den gestillten Säugling, Doktorarbeit, Christian-Albrechts-Universität, Kiel.
- Pottenger, L.H., Penman, M., Morre, N.P., Priston, R.A., Thomas, M. (2004): Meeting Report. Biological significance of DNA adducts: summary of discussion of expert panel. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 39, 403-408.
- Poulsen, O.M., Holst, E., Christensen, J.M. (1997) A supplement to the approved IFCC Recommendation on the theory of reference values. *Pure Appl. Chem.* 69, 1601-1611.
- Raab, U., Schwegler, U., Preiss, U., Albrecht, M., Fromme, H. (2007) Bavarian Breast Milk Survey – pilot study and future developments. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 210, 341-344.

- Raab, U., Preiss, U., Albrecht, M., Shahin, N., Parlar, H., Fromme, H. (2008) Concentrations of polybrominated diphenyl ethers, organochlorine compounds and nitro musks in mother's milk from Germany (Bavaria). *Chemosphere*. 72, 87-94.
- RiLiBÄk (2008) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK). *Deutschen Ärzteblatt*, Jg. 105, Heft 7, 15. Februar 2008.
- Schade, G., and Heinzow, B. (1998). Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk of mothers living in northern Germany: current extent of contamination, time trend from 1986 to 1997 and factors that influence the levels of contamination. *Sci Total Environ* 215, 31-39.
- Schettgen, T., Brönding, H.C., Angerer, J., Drexler, H. (2002) Hemoglobin adducts of ethylenoxide, propylen oxide, acrylonitrile and acrylamide-biomarkers in occupational and environmental medicine. *Toxicol Lett* 134, 65-70.
- Schettgen, T. (2006) Biochemisches Effekt-Monitoring in der Umweltmedizin – Hämoglobinaddukte von Acrylamid, Glycidamid und Acrylnitril im Blut der Allgemeinbevölkerung. Erlangen, Dissertation.
- Schramm, K.-W. (2008) Hair-biomonitoring of organic pollutants. *Chemosphere* 72, 1103-1111.
- Sepai, O., Collier, C., Van Tongelen, B., Casteleyn, L. (2008) Human Biomonitoring data interpretation and ethics; obstacles or surmountable challenges? *Environ Health* 7 (Suppl 1), S13.
- Solomon, G.M., Weiss, P.M. (2002). Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. *Environ Health Perspect* 110, A339-47.
- Speit, G., Witton-Davies, T., Trenz, K. (2004) Optimierung des Comet Assay für den Einsatz im Biomonitoring. Zwischenbericht, Ulm. Online unter: bwplus.fzk.de/berichte/ZBer/2003/ZBerbwb21001.pdf.
- Speit, G., Vasquez, M., Hartmann, A. (2008) The Comet assay as an indicator test for germ cell genotoxicity. *Mutat. Res Rev. Mut Res* doi: 10.1016/j.mrrev.2008.03.005.
- StMI (1997). Richtlinie für die Bewertung und Sanierung Pentachlorphenol (PCP)-belasteter Baustoffe und Bauteile in Gebäuden – Fassung Oktober 1997. Online unter: www.stmi.bayern.de/imperia/md/content/.../pcp_richtlinie.pdf

- Sudaryanto, A., Kunisue, T., Kajiwara, N., Iwata, H., Adibroto, T.A., Hartono, P., Tanabe, S. (2006) Specific accumulation of organochlorines in human breast milk from Indonesia : Levels, distribution, accumulation kinetic and infant health risk. *Environ Pollut* 139, 107-117.
- The National Academies: Committee on Human Biomonitoring for Environmental Toxicants, National Research Council (2006) Human Biomonitoring for Environmental Chemicals. The National Academic Press, Washington, DC, USA.
- Toft, G., Lomg, M., Krüger, T., Hjelmberg, P.S., Bonde, J.P., Rignell-Hydbom, A., Tyrkiel, E., Hagmar, L., Giwercman, A., Spano, M., Bizzaro, D., Pedersen, H.S., Lesovoy, V., Ludwicki, J.K., Bonfeld-Jørgensen, E.C. (2007) Semen Quality in Relation to Xenohormone and Dioxin-like Serum Activity Among Inuits and Three European Populations. *Environ Health Perspect* 115, 15-20.
- TRGS 710 (Technische Regeln für Gefahrstoffe) des Ausschuss für Gefahrstoffe (2000) Biomonitoring. *Bundesarbeitsblatt*. Online unter: <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-710.html?nnn=true>.
- Vainio, H. (2001) Use of biomarkers in risk assessment. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 204, 91-102.
- Vieth, B., Rüdiger, T., Ostermann, B., Mielke, H. (2005) Rückstände von Flammschutzmitteln in Frauenmilch aus Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von polybromierten Diphenylethern (PBDE). Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben. Förderkennzeichen (UFOPLAN) 202 61 218/03.
- Völkel, W., Genzel-Boroviczény, O., Demmelmair, H., Gebauer, C., Koletzko, B., Verdugo-Raab, U., Twardella, D., Fromme, H. (2008a) Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in human breast milk. Results of a pilot study. *Int J Hyg Environ Health* 211, 440-446.
- Völkel, W., Kiranoglu, M., Fromme, H. (2008b) Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicol Lett* 179, 155-162.
- Völkel, W., Mosch, C., Kiranoglu, M., Verdugo-Raab, U., Fromme, H. (2009) Perfluorinated compounds in human breast milk. *Toxicol Lett* 189, Suppl. 1, S151-S152.
- Waliszewski, S.M., Aguirre, A.A., Infanzon, R.M., Silva, C.S., Siliceo, J. (2001) Organochlorine pesticide levels in maternal adipose tissue, maternal blood serum, umbilical blood

serum, and milk from inhabitants of Veracruz, Mexico. *Arch Environ Contam Toxicol.* 40, 432-438.

Wang, R.Y., Needham, L.L. (2007). Environmental chemicals: from the environment to food, to breast milk, to the infant. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 10, 597-609.

WHO (World Health Organisation) (2007) Fourth WHO-Coordinated Survey of Human Milk for Persistent Organic Pollutants in Cooperation with UNEP. Guidelines for Developing a National Protocol. Geneva, Switzerland. Online unter: www.who.int/entity/foodsafety/chem/POPprotocol.pdf

Wilson, J.T., Brown, R.D., Cherek, D.R., Dailey, J.W., Hilman, B., Jobe, P.C., Manno, B.R., Manno, J.E., Redetzki, H.M., Stewart, J.J. (1980) Drug excretion in human breast milk: principles, pharmacokinetics and projected consequences. *Clin Pharmacokinet.* 5, 1-66.

Wittsiepe, J., Fürst, P., Schrey, P., Lemm, F., Kraft, M., Eberwein, G., Winneke, G., Wilhelm, M. (2007) PCDD/F and dioxin-like PCB in human blood and milk from German mothers. *Chemosphere* 67, S286-S294.

Zwirner-Baier, I., Schmitt, A., Baier, G. (2003) Acrylnitril-Proteinaddukte als neuer Expositionsmarker für Passivrauchen. Forschungsbericht FZKA-BWPLUS. Förderkennzeichen BWB 21015. Online unter: www.bwplus.fzk.de/berichte/ZBer/2003/ZBerbwb21015.pdf

9 Veröffentlichungen der Kommission Human-Biomonitoring

In der folgenden Tabelle sind die Veröffentlichungen der HBM-Kommission zusammengestellt. Alle Texte sind als pdf-Datei unter folgender Internetseite verfügbar:

<http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit/monitor/index.htm>

2009

- Neue und aktualisierte Referenzwerte für Organochlorverbindungen (PCB 138, PCB 153, PCB 180, HCB, b-HCH und DDE) im Vollblut von Kindern in Deutschland. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (12): im Druck
- Neue und aktualisierte Referenzwerte für Antimon, Arsen und Metalle (Blei, Cadmium, Nickel, Quecksilber, Thallium und Uran) im Urin und im Blut von Kindern in Deutschland. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (12): im Druck
- Neue und aktualisierte Referenzwerte für Schädlingsbekämpfungsmitteln: Organophosphat- und Pyrethroid-Metabolite im Urin von Kindern in Deutschland Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (11): im Druck
- Neue und aktualisierte Referenzwerte für Metabolite von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) im Urin von Kindern in Deutschland. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (11): im Druck
- Stoffmonografie Chlorphenole – Referenzwerte. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (10): im Druck
- 2. Addendum zur „Stoffmonographie Blei – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte“ der Kommission „Human-Biomonitoring“. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (9): im Druck
- Addendum zum Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (8), 874-877.
- Referenzwerte für Perfluorooctansäure (PFOA) und Perfluorooctansulfonsäure (PFOS) im Blutplasma Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (8), 878-886.

2008

- Aktualisierung der Referenzwerte für HCB, β -HCH, DDT und PCB in Frauenmilch. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 51 (10):1239-1242
- Acrylamid und Human-Biomonitoring. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 51 (1):98-108

2007

- Naphthalin/Naphthole und Human-Biomonitoring. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50 (10):1357-1364
 - Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen - Teil III: HBM-Werte für Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50 (2):255-259
 - Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen - Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50 (2):251-254
 - Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen - Teil I: Einführung. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50 (2):249-250
-

2006

- UBA-Kommission "Human-Biomonitoring", Mitteilung der Kommission. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 49 (10):1070.
- Empfehlungen zum Einsatz von Human-Biomonitoring bei einer stö- oder unfallbedingten Freisetzung von Chemikalien mit Exposition der Bevölkerung. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 49 (7):704-712

2005

- Neue und aktualisierte Referenzwerte für Schadstoffgehalte in Blut und Urin von Kindern - Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48 (11):1308-1312
- 1-Hydroxypyren im Urin als Indikator einer inneren Belastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) - Referenzwert für 1-Hydroxypyren im Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48 (10):1194-1206
- Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit Pyrethroiden und Referenzwerte für Pyrethroid-Metabolite im Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48 (10):1187-1193
- Uran und Human-Biomonitoring. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48 (7):822-827
- Stoffmonographie Di(2-ethylhexyl)phthalt (DEHP) - Referenzwerte für 5oxo-MEHP und 5OH-MEHP im Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48 (6):706-722
- Normierung von Stoffgehalten im Urin - Kreatinin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48 (5):616-618
- Haaranalyse in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48 (2):246-250

2004

- German Human Biomonitoring Commission: Commentary regarding the article by Drasch et al.: Scientific comment on the German human biological monitoring values (HBM values) for mercury. Int. J. Hyg. Environm. Health 207 (2002): 179-181.
- Aktualisierung des Referenzwertes für Pentachlorphenol im Morgenurin - Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 47 (5):499-502

2003

- Aktualisierung der Referenzwerte für Blei, Cadmium, und Quecksilber im Blut und im Urin von Erwachsenen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46 (12):1112-1113
- Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit Organophosphaten und Referenzwerte für die Organophosphat-Metabolite DMP, DMTP und DEP im Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46 (12):1107-1111
- Stoffmonographie Arsen - Referenzwert für Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46 (12):1098-1106
- Abschätzung der zusätzlichen Aufnahme von PCB in Innenräumen durch die Bestimmung der PCB-Konzentrationen in Plasma bzw. Vollblut. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46 (10):923-927
- Verwendung von Hämoglobinaddukten als Biomarker für das Monitoring von Belastungen und Beanspruchungen durch genotoxische Stoffe. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46 (10):918-922
- Referenzwert für Platin im Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46 (5):448-450
- Aktualisierung der Referenzwerte für PCB-138, -153,-180 im Vollblut sowie Referenzwerte

für HCB, β -HCH und DDE im Vollblut. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46 (2):161-168

2002

- Addendum zur "Stoffmonographie Blei - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte" der Kommission "Human-Biomonitoring". Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 45 (9):752-753

- Selen und Human-Biomonitoring. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 45 (2):190-195

2001

- Nickel. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 44 (12): 1243-1248

- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes jetzt im Internet Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 44 (3):234

2000

- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes jetzt im Internet. Umweltmed Forsch Prax 5 (6):335

- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes jetzt im Internet. UMID 4/2000:26

- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes jetzt im Internet. Presse-Info des Umweltbundesamtes. 27.10.2000

- Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte. UMID 1/2000:9-12.

- Zur umweltmedizinischen Beurteilung von Human-Biomonitoring-Befunden in der ärztlichen Praxis. Umweltmed Forsch Prax 5 (3):177-180

1999

- "Stoffmonographie Pentachlorphenol" Gemeinsame Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamt und des Arbeitskreises der Umweltmedizinischen Beratungsstellen/Ambulanzen (AK UMB/UMA) zum Thema. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42 (12):968

- Gemeinsame Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamt und des Arbeitskreises der Umweltmedizinischen Beratungsstellen/Ambulanzen (AK UMB/UMA) zum Thema "Stoffmonographie Pentachlorphenol". Umweltmed Forsch Prax 4 (5):308

- Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin? Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42 (10):823-824

- Formaldehyd und Human-Biomonitoring. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42 (10): 820-822

- Stoffmonographie Pentachlorphenol. Die gemeinsame Stellungnahme zum Thema haben die Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamt und des Arbeitskreises der Umweltmedizinischen Beratungsstellen/Ambulanzen (AK UMB/UMA) erarbeitet. Zeitschrift für Umweltmedizin 7 (6):356

- Aktualisierung der Referenzwerte für Pentachlorphenol im Serum und im Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42 (7):599-600

- Referenzwerte für HCB, beta-HCH, DDT und PCB in Frauenmilch. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42 (6):533-539

- Stoffmonographie Quecksilber - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42 (6):522-532

- Stoffmonographie PCB - Referenzwerte für Blut. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42 (6): 511-521

- Statusbericht zur Hintergrundbelastung mit Organochlorverbindungen in Humanblut. Bun-

desgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42 (5): 446-448

1998

- Referenzwerte für die PCB-Kongenere Nr. 138, 153, 180 und deren Summe im Humanblut. Bundesgesundhbl. 41 (9):416
 - Aluminium. Bundesgesundhbl. 41 (6):271
 - Quecksilber-Referenzwerte. Bundesgesundhbl. 41 (6):270
 - Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes zum Leserbrief des Arbeitskreises Umweltmedizinischer Beratungsstellen/Ambulanzen zur Stoffmonographie PCP -Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM)-. Bundesgesundhbl. 41 (6):260
 - Stoffmonographie Cadmium - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundhbl. 41 (5):218-22
 - Stoffmonographie Pentachlorphenol. Kommentar zum Leserbrief des Arbeitskreises UMB/UMA. Stellungnahme der Kommission "HBM" des Umweltbundesamtes. Umweltmed Forsch Prax 3 (1):13
-

1997

- Stoffmonographie Pentachlorphenol - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundhbl. 40 (6):212-222
 - "Speicheltest" - Quecksilberbelastung durch Amalgamfüllungen. Bundesgesundhbl. 40 (2):76
-

1996

- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes ("HBM-Kommission"). (Aufgaben, Beurteilungswerte, Stoffmonographien, Mitteilungen, Mitglieder und sonstige Mitwirkende). Umweltmed Forsch Prax 1 (2):106
 - Stoffmonographie Blei - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundhbl. 39 (6):236-241.
 - Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundhbl. 39 (6):221-224
 - Qualitätssicherung beim Human-Biomonitoring. Bundesgesundhbl. 39 (6):216-221
 - Mitglieder der Kommission und der Arbeitsgruppen. Bundesgesundhbl. 39 (6):215.
 - Human-Biomonitoring: Definitionen, Möglichkeiten und Voraussetzungen. Berichte, Bundesgesundhbl. 39 (6):213-214
 - Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes; Human-Biomonitoring: Definitionen, Möglichkeiten und Voraussetzungen sowie Qualitätssicherung und Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte in der Umweltmedizin. Editorial, Bundesgesundheitsbl. 39 (6):205
-

10 Veröffentlichungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Diese Methoden werden vom Arbeitskreis "Analysen in biologischem Material" in Form der Ringbuchsammlung "Analysen in biologischem Material" in regelmäßigen Abständen veröffentlicht (siehe unter: http://www.arbeitsmedizin.uni-erlangen.de/AIBM.html#aibm_d). Seit ihrem ersten Erscheinen im Jahre 1976 wurde diese Ringbuchsammlung bisher kontinuierlich erweitert, so dass mittlerweile 175 analytisch zuverlässige und geprüfte Methoden vorliegen. Darüber hinaus werden diese Methoden bereits seit 1985 auch in englischer Sprache als "Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials" herausgegeben (Online unter: <http://www.arbeitsmedizin.uni-erlangen.de/AIBM.html#biomon>).

11 Informationsquellen im Internet

- Repräsentative HBM-Ergebnisse über die bestehenden korporalen Schadstoffbelastungen der deutschen Allgemeinbevölkerung im Rahmen des Umwelt-Survey sind zu finden unter: <http://www.umweltbundesamt.de/survey/index.htm>
- Bekanntmachung des Umweltbundesamtes: Verwendung von Hämoglobinaddukten als Biomarker für das Monitoring von Belastungen und Beanspruchungen durch genotoxische Stoffe ist zu finden unter www.umweltdaten.de/daten/monitor/Haem-Addukte.pdf
- DGAUM Umweltmedizinische Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. ist zu finden unter: <http://www-dgaum.med.uni-rostock.de/leitlinien/umweltmonitoring.htm>
- Informationsstelle Human-Biomonitoring am Helmholtz Zentrum München ist zu finden unter: <http://www.helmholtz-muenchen.de/infostelle-humanbiomonitoring/>

12 Anlage 1

Selbstauskunft zur Qualifikation des Labors

Name und Anschrift
des Labors:

--

1. Der verantwortliche Leiter des Labors

Herr/ Frau _____ ist

- Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie, Hygiene und Umweltmedizin, Klinische Chemie bzw. eine andere spezifische Fachrichtung
- Naturwissenschaftler, z.B. Chemiker, Biochemiker, Pharmazeut bzw. besitzt eine vergleichbare Qualifikation.

Der Laborleiter besitzt mehrjährige Erfahrungen in der Untersuchung von humanbiologischen Proben (z.B. Blut, Urin, Haare) sowie der Beurteilung der Analysenergebnisse und sorgt kontinuierlich für seine fachliche Fortbildung.

- 2. Das Labor führt die Untersuchungen mit adäquat ausgebildetem Fachpersonal unter Beachtung der geltenden Arbeitsschutzforderungen durch. Das Fachpersonal nimmt regelmäßig an Fortbildungsveranstaltungen teil.
- 3. Das Labor verfügt über folgende für Untersuchungen im Human-Biomonitoring erforderlichen Geräte: (gegebenenfalls Spezifikation der Detektoren bzw. besonderen Techniken)

-
- 4. Werden für einzelne Parameter Unteraufträge an andere qualifizierte Labors vergeben, wird dies im Untersuchungsbefund ausgewiesen.
 - 5. Dem Laborbetrieb liegt eine Laborordnung zugrunde, die Arbeitsabläufe sind schriftlich festgelegt (Anforderungen an die Probennahme, Standardanalysenvorschriften, Verfahren der Qualitätssicherung, Dokumentation der Analysenergebnisse, Befunddokumentation).
 - 6. Das Labor führt für die angewendeten Analysenmethoden ein internes Programm der Qualitätssicherung durch, das jederzeit eine Rückführung der Analysenergebnisse möglich macht. Das Labor lässt eine Überprüfung durch eine neutrale Stelle zu.
 - 7. Das Labor beteiligt sich regelmäßig an externen Qualitätskontrollen, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin. Entsprechende Zertifikate werden dem Auftraggeber auf Verlangen vorgelegt. Das Labor bemüht sich darüber hinaus um Vergleichsuntersuchungen realer Proben mit anderen qualifizierten Einrichtungen.
 - 8. Mit dem Ergebnis wird für die verwendeten Analysenverfahren die jeweilige Bestimmungsgrenze angegeben. Für die untersuchten Parameter werden Referenzwerte mitgeteilt.
 - 9. Das Labor dokumentiert alle Untersuchungsergebnisse im Human-Biomonitoring in einer Form, die gegebenenfalls erforderliche wissenschaftliche Bearbeitungen ermöglicht.
 - 10. Änderungen hinsichtlich der vorstehenden Selbstauskunft des Labors werden dem Auftraggeber unverzüglich mitgeteilt.

Ort, Datum

Unterschrift des Laborleiters

13 Anlage 2

- [1] Esteban, M., Castano, A. (2009) Non-invasive matrices in human biomonitoring: A Review. *Environ Int* 35, 438-449.
- [2] Angerer, J., Ewers, U., Wilhelm, M. (2007) Human biomonitoring: State of the art. *Int J Hyg Environ Health* 210, 201-228.
- [3] Wilhelm, M., Ewers, U., Wittsiepe, J., Fürst, P., Hölzer, J., Eberwein, G., Angerer, J., Marczynski, B., Ranft, U. (2007) Human Biomonitoring studies in North Rhine-Westphalia, Germany. *Int J Hyg Environ Health* 210, 307-18.
- [4] Department of Health and Human Services, CDC (2005) Third National Report on Exposure to Environmental Chemicals. 1-475.
- [5] Wu, F.Y., Chiu, H.T., Wu, H.D.I., Lin, C.J., Lai, J.S., Kuo, H.-W. (2008) Comparison of urinary and plasma cotinine levels during the three trimesters of pregnancy. Doi 10.1111/j.1365-3016.2008.00927.X
- [6] Ostrea, E.M., Bielawski, D.M., Posecion, N.C., Corrión, M., Villanueva-Uy, E., Bernardo, R.C., Jin, Y., Janosse, J.J., Ager, J.W. (2009) Combined analysis of prenatal (Maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res* 109, 116-122.
- [7] Gomara, B., Herrero, L., Ramos, J.J., Mateo, J.R., Fernandez, M.A., Garcia, J.F., Gonzalez, M.J. (2007) Distribution of Polybrominated Diphenyl Ethers in Umbilical Cord Serum, Paternal Serum, Maternal Serum, Placentas, and Breast Milk from Madrid Population, Spain. *Environ Sci Technol* 41:6961-68.
- [8] Ledermann, S.A., Jones, R.L., Caldwell, K.L., Rauh, V., Sheets, S.E., Tang, D., Viswanathan, S., Becker, M., Stein, J.L., Wang, R.Y., Perera, F.P. (2008) Relation between Cord Blood Mercury Levels and Early Child Development in a World Trade Center Cohort. *Environ Health Perspectives* 116(8), 1085-91
- [9] Barbosa, F., Tanus-Santos, J.E., Gerlach, R.F., Parsons, P. (2005) A critical Review of Biomarkers Used for Monitoring Human Exposure to Lead.: Advantages, Limitations and Future Needs. *Environ Health Perspect* 113(12), 1669-74
- [10] Raab, U., Preiss, U., Albrecht, M., Shahin, N., Parlar, H., Fromme, H. (2008) Concentrations of polybrominated diphenyl ethers, organochlorine compounds and nitro musks in mother's milk from Germany (Bavaria). *Chemosphere*. 72: 87-94
- [11] Sonawane, B.R. (1995) Chemical Contaminants in Human Milk. *Environ Health Perspect* 103(6), 197-205
- [12] Kuruto-Niwa, R., Taeaoka, Y., Usuki, Y., Nozawa, R. (2007) Measurement of bisphenol A concentrations in human colostrum. *Chemosphere* 88, 1160-64.
- [13] Bacha, Z.A., Salameh, P., Waked, M. (2007) Salvia cotinine and exhaled carbon monoxide levels in natural environment waterpipe smokers. *Inhal Toxicol* 19(9), 771-77.
- [14] Soo-Quee Ko, D., Choon-Huat Koh, G. (2007) The use of salivary biomarkers in occupational and environmental medicine. *Occup Environ Med* 64(3), 202-10.
- [15] Kommission „Human-Biomonitoring am Umweltbundesamt (2005) Haaranalyse in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2, 246-50.
- [16] Schramm, K.W. (2008) Hair-Biomonitoring of organic pollutants. *Chemosphere* 72, 1103-11.
- [17] Al-Delaimy, W.A. (2002) Hair as biomarker for exposure tobacco smoke. *Tob Control* 11, 176-82.
- [18] Slotnick, M.J., Nriagu, J.O. (2006) Validity of human nails as a biomarker of arsenic and selenium exposure: A Review. *Environ Res* 102, 125-39.

- [19] Froidevaux, P., Haldimann, M. (2008) Plutonium from Above-Ground Nuclear Tests in Milk Teeth : Investigations of placental transfer in children born between 1951 and 1995 in Switzerland. *Environ Health Perspect* 116(12), 1731-34.
- [20] Saber-Tehrani, M., Givianrad, M.H., Kahkasashan, P. (2007) Assessment of Some Elements in Human Permanent Healthy Teeth, Their Dependence on Number of Metallic Amalgam Fillings and Interelement Relationships. *Biol Trace Elem Res* 116(2), 155-69.
- [21] Cok, I., Donmez, M.K., Satiroglu, M.H., Aydmuraz, B., Henkelmann, B., Kotalik, J., Schramm, K.-W. (2007) Concentration of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and dioxin-like PCBs in human adipose tissue from Turkish men. *Chemosphere* 66, 1955-61.
- [22] Fernandez, M.F., Araque, P., Kiviranta, H., Molina-Molina, J.M., Rantakokko, P., Laine, O., Vartiainen, T., Olea, N. PBDEs and PBBs in the adipose tissue of women from Spain. *Chemosphere* 66, 377-383.
- [23] Torres, M.J., Folgosa, C.C., Reche, F.C., Velasco, A.R., Garcia, I.C., Arcas, M.M., Olea-Serrano, F. (2006) Organochlorine pesticides in serum and adipose tissue of pregnant women in Southern Spain giving birth by cesarean section. *Sci Total Environ* 372, 32-38.
- [24] Fernandez, M.F., Arrebola, J.P., Taoufik, J., Navalon, A., Ballesteros, O., Pular, R., Vilchez, J.L., Olea, N. (2007) Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol* 24, 259-64.
- [25] Shen, H., Main, K., Andersson, A.-M., Damgaard, I.N., Virtanen, H.E., Skakkeback, N.E., Toppari, J., Schramm, K.-W. (2008) Concentrations of persistent organochlorine compounds in human milk and placenta are higher in Denmark than in Finland. *Human Reproduction* 23(1), 201-10.
- [26] Köhler, E., Avenarius, S., Rabsilber, A., Gerloff, C., Jorch, G. (2007) Assessment of prenatal tobacco smoke exposure by determining nicotine and its metabolite in meconium. *Hum Exp Toxicol* 26, 535-544.
- [27] Türker, G., Ergen, K., Karakoc, Y., Arisoy, A.E., Barutcu, U.B. (2006) Concentrations of Toxic Metals and Trace Elements in the Meconium of Newborns from an Industrial City. *Biol Neonate* 89, 244-50.
- [28] Scherer, G., Engl, J., Urban, M., Gilch, G., Janket, D., Riedel, K. (2007) Relationship between machine-derived smoke yields and biomarkers in cigarette smokers in Germany. *Regul Toxicol Pharmacol* 47, 171-83.
- [29] Bacha, Z.A., Salamah, P., Waked, M. (2007) Salvia Cotinin and Exhaled Carbon Monoxide Levels in Natural Environment Waterpipe Smokers. *Inhal Toxicol* 19, 771-77.

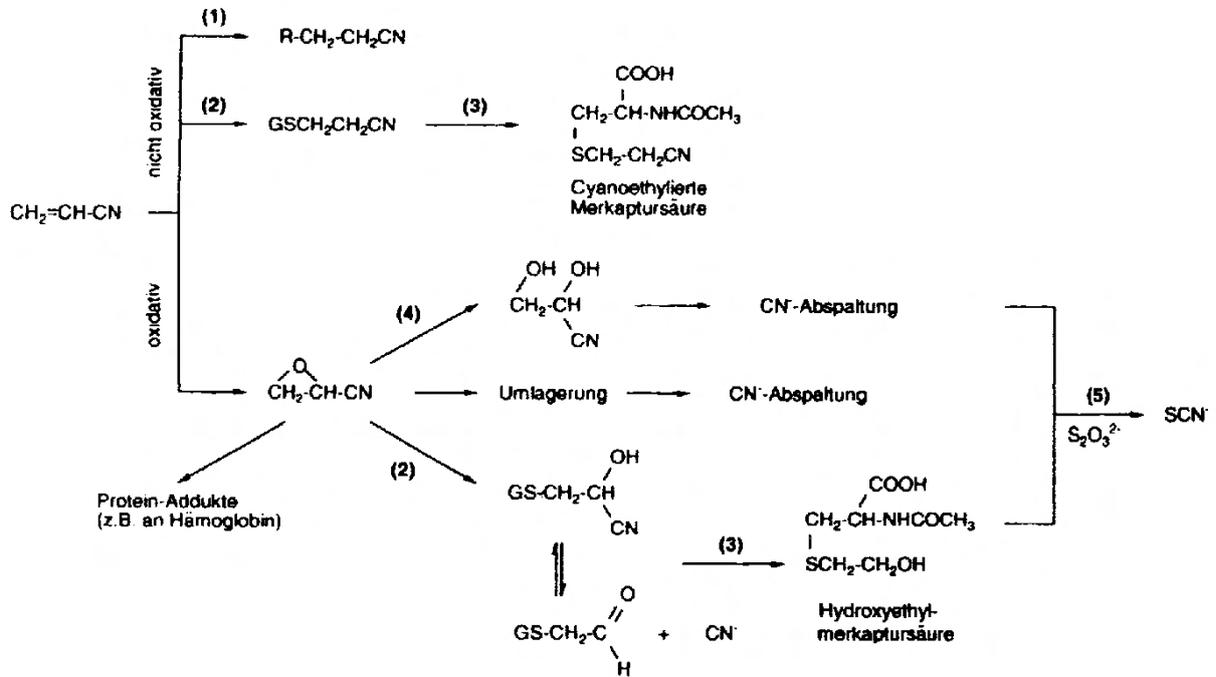
14 Anlage 3

Erläuterungen zu den genotoxischen Effekten in der Tabelle 20 (nach [Fahrig 1993, Neumann 2004])

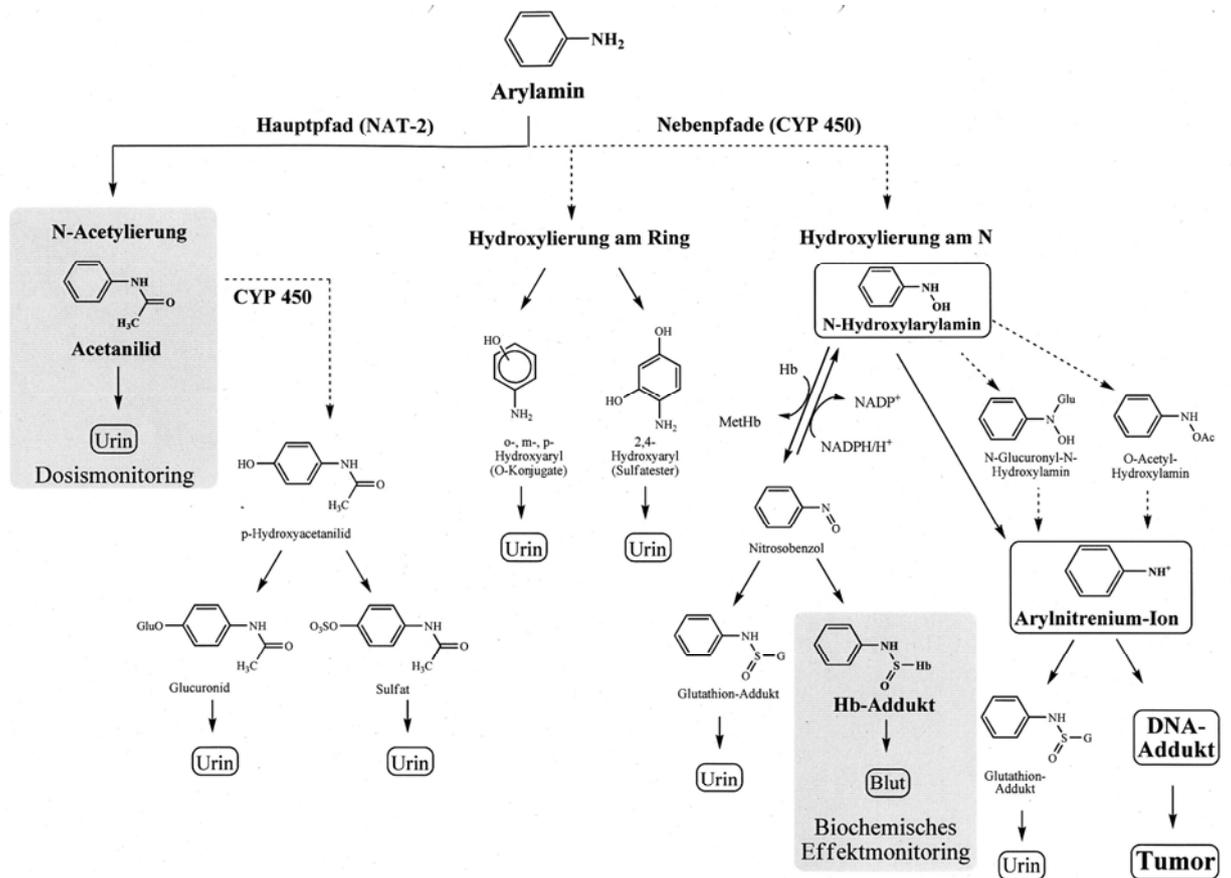
DNA-Addukt	Produkt der kovalenten Bindung von reaktivem Zwischenprodukt des Schadstoffs mit der DNA. Angriff erfolgt an verschiedensten Positionen der Basen.
Oxidativer Stress	Verursacht DNA-Strangbrüche und Mutationen durch Bildung von Sauerstoffradikalen, H ₂ O ₂ und Minimierung von Reparaturmechanismen
Schwesterchromatidaustausch (SCE)	Entstehung durch reziproken Austausch von DNA zwischen beiden Schwesterchromatiden; Normalrate 7-10 SCE/periphere Lymphoztenzelle; sichtbar durch Einbau von 5-Bromdesoxyuridin.
Chromosomenaberration	DNA Doppelstrangbruch; sie können ein Schwesterchromatid des Chromosoms oder beide betreffen; im Mikroskop zeigen gefärbte Chromosomen Brüche, Umlagerungen, dizentrische und ringförmige Strukturen.
Aneuploidie	Abweichung von der normalen Chromosomenzahl
HPRT Genmutation	Gen codiert für Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase; Indikatoren für Mutationen in menschlichen Blutzellen; durchschnittliche Mutationsfrequenz: 5×10^{-6} .
Mikrokern	Entstehung durch Kondensation von Chromosomen/Chromosomenfragmenten; als kleine zusätzliche Kerne im Mikroskop sichtbar; Spontanrate schwankt zwischen 3 bis 23 Mikrokernen pro 1000 Zellen.
p53 Genmutation	Gen codiert für Tumorsuppressorprotein, das Zellzyklus arretiert, DNA-Reparatur beeinflusst, wirkt im Zellkern.
K Ras Genmutation	Gen codiert Protoonkogen, das in Signaltransduktion involviert ist, wirkt im Zellkern.

15 Anlage 4

Stoffwechsel Ethylenoxid (modifiziert nach [DFG 1996])



Stoffwechsel aromatische Amine



(modifiziert nach Angerer 2008, persönliche Mitteilung)

Gesundheit und Umwelt – Materialien zur Umweltmedizin

Erstmals im Jahr 2001 hat das Bayerische Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit eine Reihe „Gesundheit und Umwelt - Materialien zur Umweltmedizin“ herausgegeben. Diese Reihe wird, beginnend mit dem Band 9, durch das Sachgebiet Umweltmedizin des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) fortgeführt.

Die Materialien zur Umweltmedizin dienen der allgemeinen Information und im Besonderen der Fachinformation der bayerischen Gesundheitsbehörden zu Themen aus den Bereichen Umweltmedizin, Umwelthygiene, Umwelttoxikologie und Umweltepidemiologie.

Bisher sind in dieser Schriftenreihe folgende Bände erschienen:

- Band 1 Mobilfunk: Ein Gesundheitsrisiko? (2001)
- Band 2 PCB – Polychlorierte Biphenyle (2001)
- Band 3 Fortbildung Umweltmedizin (Material der Fortbildung der Bayerischen Akademie für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin am 20./21.11.2001)
- Band 4 Untersuchung und Bewertung der PCB-Belastung von Schülern und Lehrern in der Georg-Ledebour-Schule, Nürnberg (2002)
- Band 5 Aufgaben bei der Altlastenbehandlung (Material der Fortbildung der Akademien für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz am 19./21.11.2002)
- Band 6 Schutz vor der Entstehung allergischer Krankheiten:
Protektive Faktoren des bäuerlichen Lebens (2003)
- Band 7 Umwelt und Gesundheit im Kindesalter. Ergebnisse einer Zusatzerhebung im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung 2001/2002 in 6 Gesundheitsämtern (2004)
- Band 8 Projektbericht Schuleingangsuntersuchungen 2003: Umwelt und Gesundheit (2004)
- Band 9 Grundlagen und Bewertungen im Rahmen des Human-Biomonitorings (2005)
- Band 10 Longitudinale Kohortenstudie zur Erfassung akuter pulmonaler, kardialer und hämatologischer/hämostaseologischer Wirkungen von Feinstaub unter realen Umweltbedingungen (CorPuScula) (2005)
- Band 11 Umweltmedizinische Bedeutung von Dieselruß / Feinstaub (2005)
- Band 12 Kind und Umwelt - Teilprojekt Umweltperzeption und reale Risiken (2005)
- Band 13 Aktuelle umweltmedizinische Probleme in Innenräumen, Teil 1 (2005)
- Band 14 Literaturstudie zu Acrylamid und aromatischen Aminen (2006)
- Band 15 Aktuelle umweltmedizinische Probleme in Innenräumen, Teil 2 (2007)
- Band 16 Umweltmedizinische Bedeutung perfluorierter Kohlenwasserstoffe (PFC) (2006)
- Band 17 Verhalten, Vorkommen und gesundheitliche Aspekte von Feinstäuben in Innenräumen (2007)
- Band 18 Mobilfunk: Mobilfunkbasisstationen und menschliche Befindlichkeit (2008)
- Band 19 Erfassung der täglichen Lärmexposition und die Korrelation zum individuellen Gesundheitsstatus LEE - Lärm: Exposition und Befinden (2008)

sowie der vorliegende

- Band 20 Grundlagen und Bewertungen im Rahmen des Human-Biomonitorings, Neufassung (2009)



91058 **Erlangen**
Eggenreuther Weg 43
Telefon: 09131 764-0



85764 **Oberschleißheim**
Veterinärstraße 2
Telefon: 089 31560-0



97082 **Würzburg**
Luitpoldstraße 1
Telefon: 0931 41993-0



80538 **München**
Pfarrstraße 3
Telefon: 089 2184-0

www.lgl.bayern.de

**Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit**
Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen

Telefon: 09131 764-0
Telefax: 09131 764-102

Internet: www.lgl.bayern.de
E-Mail: poststelle@lgl.bayern.de

Druck: KAISER MEDIEN GmbH, Nürnberg

ISSN 1862-8052 Druck Version ISSN 1862-9601 Internet Version
ISBN 978-3-939652-92-2 Druck Version ISBN 978-3-939652-93-9 Internet Version

BAYERN I DIREKT Tel.: 0180 1 201010

3,9 ct/min aus dem deutschen Festnetz;
max. 42 ct/min aus dem Mobilfunknetz.