

**Materialien zur Umweltmedizin
Grundlagen und Bewertungen
im Rahmen des Human-Biomonitorings
Band 9 der Schriftenreihe**

Grundlagen und Bewertungen im Rahmen des Human-Biomonitorings

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

Der vorliegende Beitrag wurde in wissenschaftlicher Kooperation mit dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg erstellt. Wir bedanken uns insbesondere bei Prof. Dr. Jürgen Angerer und Prof. Dr. Hans Drexler. Für die Unterstützung bedanken wir uns zudem bei Prof. Dr. Bernhard Liebl vom Bayerischen Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz.

Herausgeber:

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
Eggenreuther Weg 43
91058 Erlangen

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

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

Autorinnen und Autoren der Fachpublikation:

Priv.-Doz. Dr. med. Hermann Fromme, Dr. rer.nat. Ursula Schwegler
E-Mail: hermann.fromme@lgl.bayern.de
Internet: <http://www.lgl.bayern.de/de/left/fachinformationen/gesundheits/umweltmedizin/umweltmedizin-ix.htm>

Fachliche Betreuung im LGL:

Sachgebiet GE 5 (Umweltmedizin)

Fotos:

Wir danken www.comet-assay.de und der Firma SARSTEDT AG & Co. (D-51588 Nümbrecht, Tel. 02293305-0, Fax 02293305-122, E-Mail info@sarstedt.com) für Fotos, die wir auf der Titelseite verwendet haben.

Stand:

Mai 2005

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 – Angabe der Quelle und Übersendung eines Belegexemplars erbeten. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte sind vorbehalten. Die Publikation wird kostenlos abgegeben, jede entgeltliche Weitergabe ist untersagt. Diese Druckschrift wurde mit großer Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht übernommen werden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Grundzüge des Human-Biomonitoring	6
2.1	Voraussetzungen des Human-Biomonitoring	6
2.2	Besonderheiten von Analysen im biologischen Material.....	7
2.3	Auswahl des Probenmaterials	9
2.4	Probengewinnung, -transport und -lagerung	10
2.5	Zeitpunkt der Probenahme	11
2.6	Probengewinnung	12
2.6.1	Blut.....	12
2.6.2	Blutplasma/-serum.....	12
2.6.3	Urin	12
2.7	Aufbewahrung und Versand von Proben	14
2.8	Analytische Methoden.....	15
2.9	Qualitätssicherung	16
3	Bewertung von Analyseergebnissen im Human-Biomonitoring	19
3.1	Grundsätze der Bewertung.....	19
3.2	Bewertung mit Hilfe von Human-Biomonitoring-Werten	20
3.3	Bewertung anhand von Referenzwerten der Kommission Human-Biomonitoring ...	22
3.4	Bewertung durch den Vergleich mit anderen Referenzwerten aus der wissenschaftlichen Literatur.....	26
3.5	Bewertung von Muttermilchuntersuchungen.....	29
3.6	„Referenzwerte“ des National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals	31
4	Hinweise und Informationen zum Effekt-Monitoring.....	33
4.1	Einschätzung des Gesundheitsrisikos durch Effekt-Monitoring	33
4.2	Beispiel 1: Tabakrauch / Passivrauchen.....	34
4.3	Beispiel 2: Umweltkontamination durch Erzabbau in Mexiko	39
5	Verwendete und weiterführende Literatur	40
6	Veröffentlichungen der Kommission Human-Biomonitoring.....	44
7	Informationsquellen im Internet.....	46
8	Anlage 1	47
9	Anlage 2.....	48
10	Anlage 3	49
11	Anlage 4	50

1 Einleitung

Unter dem Oberbegriff Human-Biomonitoring oder “biological monitoring” 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.

Unter Belastungsmonitoring bezeichnet man Messungen der Konzentration von Fremdstoffen oder deren Stoffwechselprodukten (Metabolite) in humanbiologischen Materialien wie Blut, Urin oder Zähnen. 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 Proteinen, Nukleinsäuren (z.B. Hämoglobin- und 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. Glutathion-S-Transferasen) zählen zum Suszeptibilitätsmonitoring [Hallier 2000].

Tabelle 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 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.

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. z.B. 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 Analyten 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:

- 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.

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.
- 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. 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 Probenahmebestecke und -gefäße auszuwählen und die Bedingungen der Probenlagerung und des Probentransportes genau festzulegen und zu dokumentieren. Am besten werden Entnahmebestecke 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 geeignetste Zeitpunkt der Entnahme von Blut- und Urinproben hängt von der Halbwertszeit 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 ein und 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. Bei Kindern müssen beispielsweise mindestens 4 ml Blut gewonnen werden, um eine PCP-Bestimmung zu ermöglichen.

Optimal ist die Benutzung von Monovetten[®] oder Vacutainern[®] als Entnahmebesteck, die auch gleichzeitig als Versandgefäß 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.

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 $< 0,3 \text{ g/l}$ und $> 3 \text{ g/l}$ 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.

2.7 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. Sie können unter Benutzung geeigneter Umverpackung auslaufsicher auf dem Postweg transportiert werden (siehe <http://www.rki.de/GESUND/GESUND.HTM>). Auf das Merkblatt zum Versand von Untersuchungsmaterial des LGL vom 14.06.04 Nr. 0083 J/03 darf verwiesen werden.

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 wird.

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 unter http://www.dhl.de/dhl?lang=de_DE&xmlFile=26658) sind zu beachten. Das RKI empfiehlt zudem, aus Sicherheits- und Praktikabilitätsgründen generell für diagnostische Proben nur Verpackungen nach Verpackungsvorschrift P 650 zu verwenden (siehe <http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/>).

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 <http://www.wiley-vch.de/publish/dt/books/ISBN3-527-27791-9/>). Diese Sammlung enthält inzwischen ca. 100 Stoffe. Allerdings reicht die Empfindlichkeit z.T. bei den Analysenverfahren nicht 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 (unter http://www.arbeitsmedizin.uni-erlangen.de/labor_FrameSet.html) zusammengestellt.

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 (HR-GC/MS) und Hochdruckflüssigkeits-chromatographie (HPLC) sowie HPLC-MS zum Einsatz.

2.9 Qualitätssicherung

Ziel einer toxikologisch-chemischen 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 [Kommission Human-Biomonitoring 1996b].

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 dem LMBG.

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

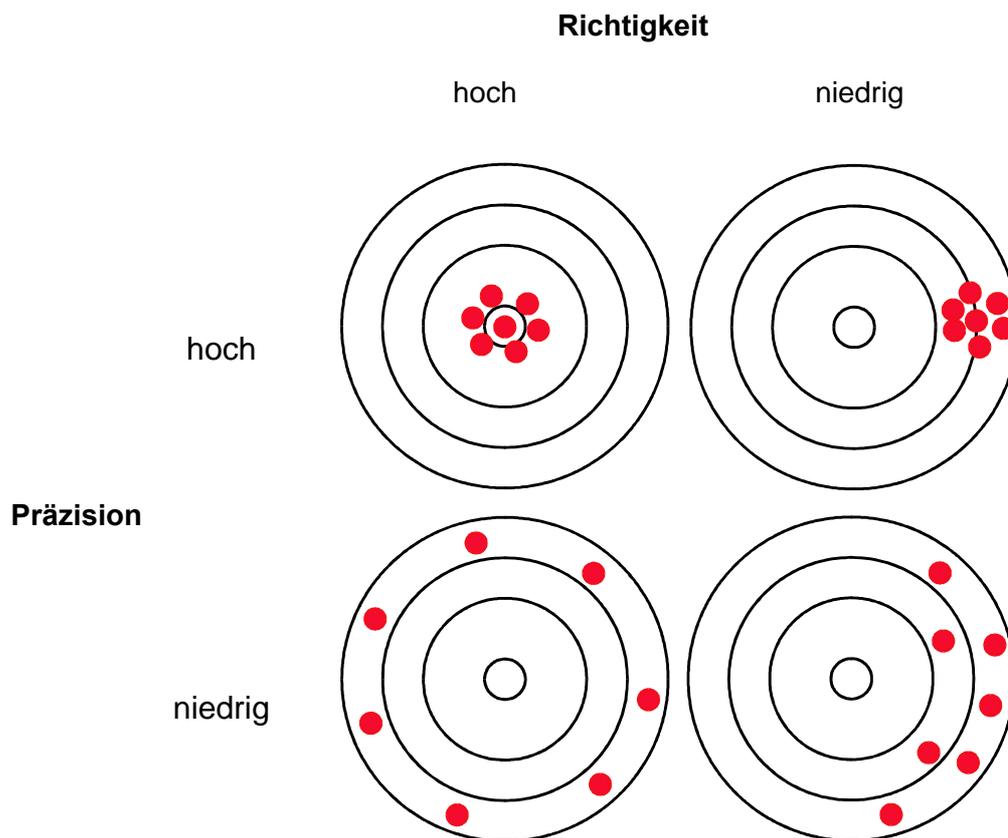


Abbildung 1: Verschiedene Kombinationen hoher und niedriger Präzision und Richtigkeit

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 2003]. 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 von der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin e.V. (DGAUM, <http://www.arbeitsmedizin.uni-erlangen.de/ringversuche.html>), 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 der DGAUM e.V. 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 (unter <http://www.ctq.qc.ca/pciendes.html>).

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).

3 Bewertung von Analyseergebnissen im Human-Biomonitoring

3.1 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 ist?

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 trägt bei bestimmten Schadstoffen auch die endogene Bildung bei (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 zwei 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 beschrieben sind.

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

3.2 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 2), die ein Drei-Bereiche-System der Bewertung bzw. der zu ergreifenden Maßnahmen gegeneinander abgrenzen (siehe Abbildung 2).

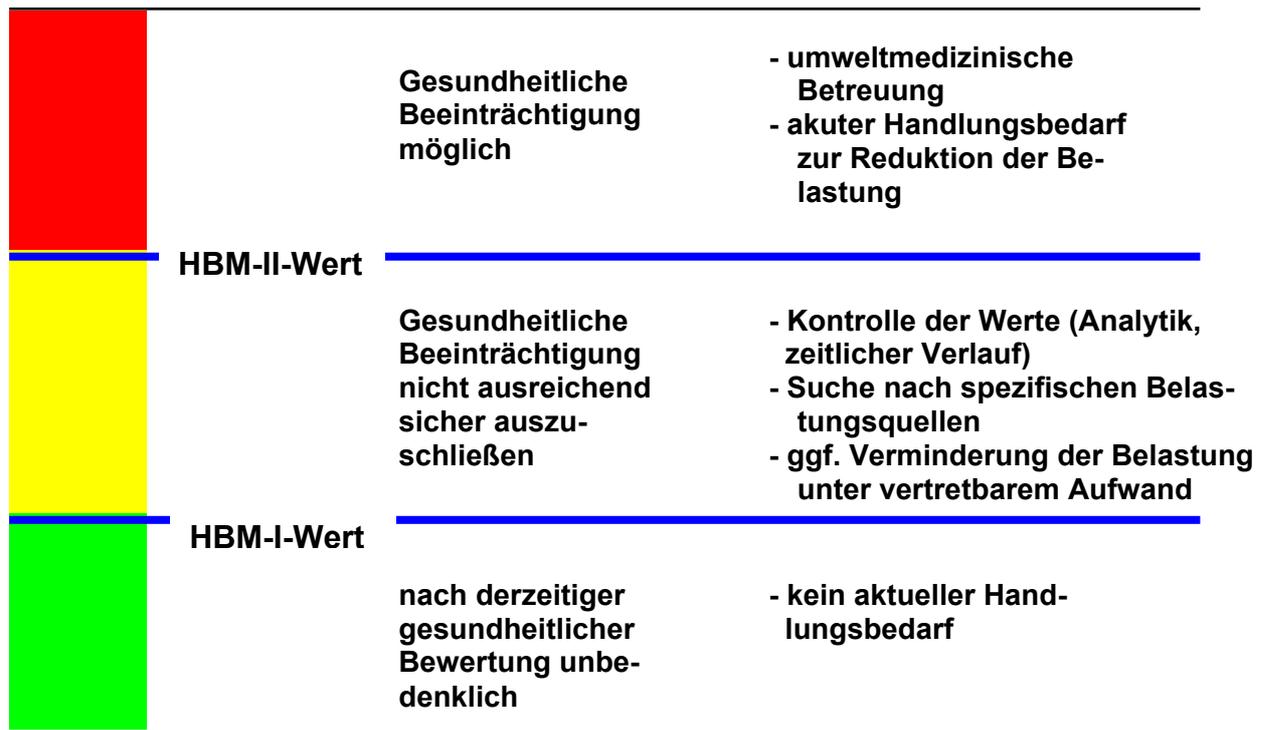


Abbildung 2: Darstellung des „Drei-Bereiche-Systems“ zur Bewertung mittels Human-Biomonitoring-Werten

HBM-Werte werden stoffbezogen von einem Expertengremium auf der Grundlage von toxiologischen 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.

Tabelle 2: Human-Biomonitoring-Werte (HBM)

Substanz	Probenmaterial	Personengruppe	HBM-I-Wert	HBM-II-Wert
Blei	10 ml Vollblut	Kinder (≤ 12 Jahre)	100 $\mu\text{g/l}$	150 $\mu\text{g/l}$
		Frauen im gebärfähigen Alter (13-<45 Jahre)	100 $\mu\text{g/l}$	150 $\mu\text{g/l}$
		übrige Personen	150 $\mu\text{g/l}$	250 $\mu\text{g/l}$
Cadmium	Vollblut		nach gegenwärtigem Erkenntnisstand nicht sinnvoll ableitbar	
Cadmium	20 ml Morgenurin	Personen ≤ 25 Jahre	1 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin	3 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin
		Personen > 25 Jahre	2 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin	5 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin
Quecksilber	10 ml Vollblut	Allgemeinbevölkerung	5 $\mu\text{g/l}$	15 $\mu\text{g/l}$
Quecksilber	20 ml Morgenurin	Allgemeinbevölkerung	5 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin bzw. 7 $\mu\text{g/l}$	20 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin bzw. 25 $\mu\text{g/l}$
Pentachlorphenol (PCP)	2 ml Serum	Allgemeinbevölkerung	40 $\mu\text{g/l}$	70 $\mu\text{g/l}$
Pentachlorphenol (PCP)	4 ml Morgenurin	Allgemeinbevölkerung	20 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin 25 $\mu\text{g/l}$	30 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin 40 $\mu\text{g/l}$

3.3 Bewertung anhand von Referenzwerten der Kommission Human-Biomonitoring

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 repräsentativen Stichprobe von gesunden Personen der Allgemeinbevölkerung. Dabei ist zu beachten, dass die Referenzwerte nicht immer die aktuelle Belastungssituation wiedergeben, da sie z.T. auf älteren Daten beruhen. So liegen zur Altersgruppe der Kinder teilweise nur repräsentative Daten aus dem Umwelt-Survey von 1992 vor. Sie spiegeln also die Belastungssituation der Bevölkerung während des Erhebungszeitraumes zwischen 1990 und 1992 wieder.

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 oder gar toxischen Veränderungen / Wirkungen im Organismus kommen muss.

Die derzeit festgelegten Referenzwerte der Kommission Human-Biomonitoring sind in der Tabelle 3 (für Metalle und Elemente) und in der Tabelle 4 (für organische Substanzen) zusammengestellt.

Tabelle 3: Referenzwerte für Metalle und Elemente in Blut und Urin (Datenquelle, falls nicht anders angegeben, ist der Umweltsurvey 1990/92 bzw. 1998)

Substanz und Probenmaterial	Personengruppen / Lebensalter	Bezugsjahr¹	Referenzwert
Arsen im Morgenurin	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ohne Fischverzehr 48 Stunden vor der Probenahme	1997/99	15 µg/l
Blei im Vollblut	Kinder (6 bis 12 Jahre) Frauen (18 bis 69 Jahre) Männer (18 bis 69 Jahre)	1990/92 1997/99 1997/99	60 µg/l 70 µg/l ³ 90 µg/l ³
Cadmium im Morgenurin	Kinder (6 bis 12 Jahre) Erwachsene (18 bis 69 Jahre) Nicht-raucher	1990/92 1997/99	0,5 µg/l 0,5 µg/g Krea. 0,8 µg/l
Cadmium im Vollblut	Kinder (6 bis 12 Jahre) Erwachsene (18 bis 69 Jahre) Nicht-raucher	1990/92 1997/99	0,5 µg/l 1,0 µg/l
Quecksilber im Morgenurin	Kinder (6 bis 12 Jahre) ohne Amalgamfüllungen Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ohne Amalgamfüllungen	1990/92 1997/99	1,4 µg/l 1,0 µg/g Krea. 1,0 µg/l
Quecksilber im Vollblut	Kinder (6 bis 12 Jahre), Fischkonsum bis dreimal im Monat Erwachsene (18 bis 69 Jahre) Fischkonsum bis dreimal im Monat	1990/92 1997/99	1,5 µg/l 2,0 µg/l
Nickel im Urin	Erwachsene, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ²		3 µg/l
Platin im Morgenurin	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ohne Inlays, Brücken oder Kronen aus Edelmetallen	1997/99	10 ng/l

1: Jahr, in denen die Studien durchgeführt wurden. **2:** Datenquelle aus der Literatur. **3:** Bei der Anwendung der aktualisierten Referenzwerte ist eine analytische Unsicherheit von ± 20 % zu berücksichtigen.

Tabelle 4: Referenzwerte für organische Verbindungen in Blut und Urin (Datenquelle, falls nicht anders angegeben, ist der Umweltsurvey 1998)

Substanz und Probenmaterial	Personengruppen / Lebensalter	Bezugsjahr ¹	Referenzwert
Dimethylphosphat (DMP) im Urin	Allgemeinbevölkerung, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ²	1998	135 µg/l
Dimethylthiophosphat (DMTP) im Urin	Allgemeinbevölkerung, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ²	1998	160 µg/l
Diethylphosphat (DEP) im Urin	Allgemeinbevölkerung, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ²	1998	16 µg/l
DDE im Vollblut	9 – 11 Jahre	1998/99	0,7 µg/l AL - NL
	18 – 19 Jahre	1997/99	1,5 µg/l AL 3 µg/l* NL
	20 – 29 Jahre	1997/99	2 µg/l AL 5 µg/l NL
	30 – 39 Jahre	1997/99	4 µg/l AL 11 µg/l NL
	40 – 49 Jahre	1997/99	7 µg/l AL 18 µg/l NL
	50 – 59 Jahre	1997/99	8 µg/l AL 31 µg/l NL
	60 – 69 Jahre	1997/99	11 µg/l AL 31 µg/l NL
HCB im Vollblut	9 – 11 Jahre ³	1998/99	0,3 µg/l
	18 – 19 Jahre	1997/99	0,4 µg/l
	20 – 29 Jahre	1997/99	0,5 µg/l
	30 – 39 Jahre	1997/99	1,0 µg/l
	40 – 49 Jahre	1997/99	2,5 µg/l
	50 – 59 Jahre	1997/99	3,3 µg/l
	60 – 69 Jahre	1997/99	5,8 µg/l
β-HCH im Vollblut	9 – 11 Jahre ³	1998/99	0,3 µg/l
	18 – 19 Jahre	1997/99	0,3 µg/l
	20 – 29 Jahre	1997/99	0,3 µg/l
	30 – 39 Jahre	1997/99	0,3 µg/l
	40 – 49 Jahre	1997/99	0,3 µg/l
	50 – 59 Jahre	1997/99	0,5 µg/l
	60 – 69 Jahre	1997/99	0,9 µg/l

Fortsetzung von Tabelle 4

Substanz und Probenmaterial	Personengruppen / Lebensalter	Bezugsjahr ¹	Referenzwert
PCB 138 im Vollblut	9 – 11 Jahre ³	1998/99	0,3 µg/l
	18 – 19 Jahre	1997/99	0,4 µg/l
	20 – 29 Jahre	1997/99	0,6 µg/l
	30 – 39 Jahre	1997/99	0,9 µg/l
	40 – 49 Jahre	1997/99	1,4 µg/l
	50 – 59 Jahre	1997/99	1,7 µg/l
	60 – 69 Jahre	1997/99	2,2 µg/l
PCB 153 im Vollblut	9 – 11 Jahre ³	1998/99	0,4 µg/l
	18 – 19 Jahre	1997/99	0,6 µg/l
	20 – 29 Jahre	1997/99	0,9 µg/l
	30 – 39 Jahre	1997/99	1,6 µg/l
	40 – 49 Jahre	1997/99	2,2 µg/l
	50 – 59 Jahre	1997/99	2,8 µg/l
	60 – 69 Jahre	1997/99	3,3 µg/l
PCB 180 im Vollblut	9 – 11 Jahre ³	1998/99	0,3 µg/l
	18 – 19 Jahre	1997/99	0,3 µg/l
	20 – 29 Jahre	1997/99	0,6 µg/l
	30 – 39 Jahre	1997/99	1,0 µg/l
	40 – 49 Jahre	1997/99	1,6 µg/l
	50 – 59 Jahre	1997/99	2,1 µg/l
	60 – 69 Jahre	1997/99	2,4 µg/l
Summe-PCB im Vollblut	9 – 11 Jahre ³	1998/99	0,9 µg/l
	18 – 19 Jahre	1997/99	1,1 µg/l
	20 – 29 Jahre	1997/99	2,0 µg/l
	30 – 39 Jahre	1997/99	3,2 µg/l
	40 – 49 Jahre	1997/99	5,1 µg/l
	50 – 59 Jahre	1997/99	6,4 µg/l
	60 – 69 Jahre	1997/99	7,8 µg/l
PCP im Serum	Allgemeinbevölkerung, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv ⁴	1995/96	12 µg/l
PCP im Morgenurin	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ohne bekannte Holzschutzmittelanwendung in der Wohnung	1997/99	5 µg/l

AL: Alte Bundesländer. **NL:** Neue Bundesländer. *: Der Wert basiert auf 28 Fällen und deren 95. Stichprobenperzentil. **1:** Jahr, in denen die Studien durchgeführt wurden. **2:** Datenquelle Gesundheitsamt Frankfurt am Main. **3:** Datenquelle Beobachtungsgesundheitsämter Baden-Württemberg; **4:** Umwelttoxikologische Studie in Schleswig-Holstein.

3.4 Bewertung durch den Vergleich mit anderen Referenzwerten aus der wissenschaftlichen Literatur

Neben den Referenzwerten der Kommission Human-Biomonitoring gibt es verschiedene Veröffentlichungen, bei denen auch in größeren Kollektiven Daten zum Human-Biomonitoring erhoben wurden. Einschränkend muss jedoch in diesen Fällen berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse nicht anhand von Messungen einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe gewonnen wurden und sie nicht durch ein wissenschaftliches Gremium kritisch überprüft worden sind. Daher kann ihre Anwendung im Rahmen der Bewertung nur in einem orientierenden Hinweis auf den jeweiligen Belastungsgrad liegen.

Tabelle 5: Weitere Referenzwerte in Blut und Urin aus der wissenschaftlichen Literatur (Quellen: [Wittsiepe et al. 1999, Ewers & Wilhelm 2001, Becker et al. 2002, Heinrich 2003, Bernigau et al. 2004])

	Blut		Urin	
	Durchschnittswert	95. Perzentil Referenzwert	Durchschnittswert	95. Perzentil Referenzwert
Metalle / Elemente				
Aluminium	<1,0 µg/l	5,0 µg/l	1-10 µg/l	15 µg/l
Antimon	-	-	<0,1 µg/l	<1,0 µg/l
Chrom	<0,5 µg/l	-	0,2-0,5 µg/l 0,1-0,3 µg/gK	0,6 µg/l 0,5 µg/gK
Gold	-	-	45,5 ng/l 34,8 ng/gK	239 ng/l 178 ng/gK
Iridium	-	-	0,3 ng/l 0,2 ng/gK	1,1 ng/l 1,4 ng/gK
Kobalt	<0,5 µg/l	-	<1,0 µg/l	-
Kupfer	0,9 mg/l	1,3 mg/l	14,1 µg/l (Kinder) 9,5 µg/gK (Kinder) 9,7 µg/l 6,7 µg/gK	27,5 µg/l (Kinder) 18,7 µg/gK (Kinder) 22,9 µg/l 17,7 µg/gK
Mangan	-	-	1-2 µg/24h	2,5 µg/24h
Palladium	-	-	-	0,1 µg/l
Selen	80-100 µg/l	-	10-50 µg/l	-
Tellur	0,2-0,3 µg/l	-	-	-
Thallium	-	-	0,1-0,3 µg/l 0,1-0,3 µg/gK	1 µg/l 1 µg/gK
Wismuth	2 µg/l	-	10 µg/24h	-
Zink	4-7,5 µg/l 0,6-1,2 µg/l Serum	-	0,3-1 mg/l	-
Lösungsmittel				
Benzol	<0,5 µg/l	1,0 µg/l	-	-
Ethylbenzol	<1,0 µg/l	2,0 µg/l	-	-
Tetrachlorethen	<0,5 µg/l	1,0 µg/l	-	-

Fortsetzung von Tabelle 5

	Blut		Urin	
	Durchschnittswert	95. Perzentil Referenzwert	Durchschnittswert	95. Perzentil Referenzwert

Fortsetzung Lösungsmittel

Toluol	<1,0 µg/l	5,0 µg/l	-	-
Trichlorethan, 1,1,1-	<0,2 µg/l	1,3 µg/l	-	-
Trichlorethen	<0,1 µg/l	0,3 µg/l	-	-
Xylol (o-,m-,p-)	<2,0 µg/l	3,0 µg/l	-	-

Chlorphenole

Monochlorphenol, 4-	-	-	4,5 µg/l 3,6 µg/gK	17,0 µg/l 14,5 µg/gK
Dichlorphenol, 2,4-	-	-	0,5 µg/l 0,4 µg/gK	4,2 µg/l 2,7 µg/gK
Dichlorphenol, 2,5-	-	-	1,5 µg/l 1,1 µg/gK	27,0 µg/l 19,9 µg/gK
Dichlorphenol, 2,6-	-	-	<0,1 µg/l 0,1 µg/gK	0,4 µg/l 0,2 µg/gK
Trichlorphenol, 2,3,4-	-	-	<0,1 µg/l 0,05 µg/gK	0,2 µg/l 0,2 µg/gK
Trichlorphenol, 2,4,5-	-	-	0,3 µg/l 0,2 µg/gK	0,9 µg/l 0,6 µg/gK
Trichlorphenol, 2,4,6-	-	-	0,4 µg/l 0,3 µg/gK	1,3 µg/l 1,0 µg/gK
Tetrachlorphenol, 2,3,4,6-	-	-	0,3 µg/l 0,2 µg/gK	1,3 µg/l 0,9 µg/gK

Polychlorierte Dibenzo-p-dioxine und -furane (PCDD/PCDF)

(in internationalen Toxizitätsäquivalenten (I-TE))

	<20 pg I-TE/gBF		-	-
<10 Jahre	-	14 ng I-TE/gBF	-	
10-20 Jahre	-	22 ng I-TE/gBF	-	
20-30 Jahre	-	29 ng I-TE/gBF	-	
30-40 Jahre	-	35 ng I-TE/gBF	-	-
40-50 Jahre	-	40 ng I-TE/gBF	-	-
50-60 Jahre	-	45 ng I-TE/gBF	-	-
60-70 Jahre	-	50 ng I-TE/gBF	-	-
>70 Jahre	-	55 ng I-TE/gBF	-	-

Metabolite der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK)

1-Hydroxypyren	-	-	0,10 µg/l NR 0,25 µg/l R 0,08 µg/gK NR 0,19 µg/gK R	0,53 µg/l NR 1,03 µg/l R 0,29 µg/gK NR 0,73 µg/gK R
1-Hydroxyphenanthren	-	-	0,34 µg/l NR 0,52 µg/l R 0,28 µg/gK NR 0,42 µg/gK R	1,30 µg/l NR 1,76 µg/l R 0,92 µg/gK NR 0,97 µg/gK R

Fortsetzung von Tabelle 5

	Blut		Urin	
	Durchschnittswert	95. Perzentil Referenzwert	Durchschnittswert	95. Perzentil Referenzwert
Fortsetzung Metabolite der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK)				
2,9-Hydroxyphenanthren	-	-	0,23 µg/l NR 0,29 µg/l R 0,18 µg/gK NR 0,23 µg/gK R	0,82 µg/l NR 0,93 µg/l R 0,54 µg/gK NR 0,68 µg/gK R
3-Hydroxyphenanthren	-	-	0,25 µg/l NR 0,48 µg/l R 0,19 µg/gK NR 0,36 µg/gK R	1,01 µg/l NR 1,45 µg/l R 0,64 µg/gK NR 0,97 µg/gK R
Summe-Hydroxyphenanthrene	-	-	0,84 µg/l NR 1,38 µg/l R 0,67 µg/gK NR 1,00 µg/gK R	3,11 µg/l NR 3,95 µg/l R 1,88 µg/gK NR 2,51 µg/gK R
Sonstige Substanzen				
Anilin			< 2µg/l	7 µg/l
Cotinin	-	-	<5 µg/l (Kinder) 2 µg/gK (Kinder) <4 µg/l NR 1490 µg/l R 2 µg/gK NR 998 µg/gK R	26 µg/l (Kinder) 19 µg/gK (Kinder) 18 µg/l NR 3710 µg/l R 16 µg/gK NR 3340 µg/gK R
Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D)	-	-	<1,0 µg/l	2,0 µg/l
Fluor (als Fluorid)	5-20 µg/l	-	<500 µg/l	-
Jod (als Jodid)	-	-	50-200 µg/l 50-200 µg/gK	-
Kohlenmonoxid	1-2 % COHb NR 3-6 % COHb R	2,5 % NR 20 % R	-	-
Naphthol, 1- (a)	-	-	5-20 µg/l	45 µg/l
Naphthol, 2- (a)	-	-	1-10 µg/l	30 µg/l
Nikotin	-	-	<5 µg/l (Kinder) 1 µg/gK (Kinder) <2 µg/l NR 619 µg/l R 1 µg/gK NR 449 µg/gK R	38 µg/l (Kinder) 27 µg/gK (Kinder) 17 µg/l NR 3420 µg/l R 12 µg/gK NR 2570 µg/gK R
Nitrophenol, p- Phenol	- -	- -	<2 µg/l 2-5 mg/24h (Kinder) 4-7 mg/24h	5 µg/l 10 mg/24h (Kinder) 25 mg/24h

a: Metabolit des Naphthalins und verschiedener Insektizide; BF: Blutfett; K: Kreatinin; NR: Nichtraucher; R: Raucher; Alter, falls nicht anders beschrieben 25 - 69 Jahre und Kinder 6 bis 14 Jahre.

3.5 Bewertung von Muttermilchuntersuchungen

Zur Bewertung von chlororganischen Verbindungen in der Muttermilch hat die Kommission Human-Biomonitoring Referenzwerte festgelegt, die auf Daten von 1741 bis 1757 Muttermilchuntersuchungen beruhen [Kommission Human-Biomonitoring 1999a]. Die Datengrundlage für die hier abgeleiteten Referenzwerte sind die von den Untersuchungsämtern der Bundesländer im Jahr 1994 analysierten und den Bundesoberbehörden in aggregierter Form übermittelten Rückstandsgehalte in Proben aus ganz Deutschland. Diesen Analysenergebnissen liegt keine repräsentativ gezogene Zufallsstichprobe zu Grunde, sondern die Untersuchungen wurden anlassbezogen auf Wunsch der Mütter durchgeführt.

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.

Um die Verteilung der Untersuchungsergebnisse besser abschätzen zu können, sind darüber hinaus die durchschnittlichen Gehalte aus den gleichen Untersuchungen mit dargestellt.

Zu beachten sind in diesem Zusammenhang auch unbedingt die Empfehlungen der Nationalen Stillkommission im Bundesinstitut für Risikobewertung. Sie rät den Müttern, ihre Kinder bis zum Übergang auf die Löffelnahrung (d. h. vier bis sechs Monate lang) voll zu stillen, und sieht auch kein gesundheitliches Risiko für den Säugling, wenn danach - zusätzlich zur Beikost und Kleinkindernahrung - noch weiter gestillt wird [Nationale Stillkommission 1995]. 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.

Tabelle 6: Organochlorpestizide und PCB (Polychlorierte Biphenyle) in der Muttermilch in mg/kg Fett

Substanz	Durchschnitt	Referenzwert
β-HCH (Hexachlorcyclohexan)	0,04	0,1
HCB (Hexachlorbenzol)	0,12	0,3
Gesamt-DDT ^a	0,36 ^b	0,9 ^b
PCB 138	0,14	0,3
PCB 153	0,18	0,3
PCB 180	0,09	0,2
Summe der 3 PCB ^c	0,41	0,8
Gesamt-PCB ^d	0,67	1,2

a: Summe an p,p`-DDT **b:** keine Angaben aus den neuen Bundesländern enthalten; **c:** Summe der drei PCB, hier berechnet aus dem Gesamt-PCB Wert dividiert durch 1,64; **d:** als Ergebnis aus 1,64 x (PCB 138 + PCB 153 + PCB 180)

Da die persistenten Substanzen in der Muttermilch in den letzten Jahren deutlich abnehmende Tendenzen zeigen, sind in der Tabelle 7 Ergebnisse von 776 Proben aus dem Jahr 1997 zusammengestellt [Nationale Stillkommission 2000]. Leider stehen hierfür keine 95. Perzentilwerte zur Verfügung.

Tabelle 7: Organochlorpestizide und PCB (Polychlorierte Biphenyle) in der Muttermilch in mg/kg Fett

Substanz	Mittelwert
β-HCH (Hexachlorcyclohexan)	0,039
HCB (Hexachlorbenzol)	0,069
Gesamt-DDT ^{a,b}	0,298
Gesamt-PCB ^{b,c}	0,492
Moschusxylol	0,018
Moschusketon	0,010
HHCB ^d	0,039
AHTN ^d	0,036

a: Summe an p,p`-DDT und p,p`-DDE; **b:** keine Angaben aus den neuen Bundesländern enthalten; **c:** als Ergebnis aus 1,64 x (PCB 138 + PCB 153 + PCB 180); **d:** polyzyklische Moschusduftstoffe

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

In den Jahren 1999 bis 2000 wurden bei Teilnehmern des amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 116 Umweltschadstoffe bzw. deren Metabolite in Blut oder Urin gemessen [NHANES 2003]. Es handelt sich dabei 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 8 aufgeführt, für die bisher keine Daten aus Deutschland vorliegen.

Tabelle 8: Mediane und 95. Perzentilwerte einer repräsentativen amerikanischen Untersuchung

Substanz	µg/l		µg/g Kreatinin		Bestimmungsgrenze
	Median	95. P.	Median	95. P.	
Metalle / Elemente					
Uran	0,007	0,046	0,006	0,034	0,003
Antimon	0,13	0,42	0,117	0,382	0,03
Barium	1,50	6,80	1,41	6,27	0,08
Beryllium	<BG	<BG	<BG	<BG	0,09
Cäsium	4,80	11,4	4,12	8,64	
Molybdän	50,7	178	41,5	144	0,6
Thallium	0,20	0,45	0,168	0,336	
Wolfram	0,09	0,50	0,075	0,381	0,03
Phthalatmetabolite					
Monoethylphthalat	164	2840	141	1950	
Monobutylphthalat	26,0	149	21,9	97,5	
Monobenzylphthalat	17,0	103	13,3	77,4	
Monocyclohexylphthalat	<BG	1,0	<BG	3,0	0,9
Monoethylhexylphthalat	3,2	23,8	3,1	18,5	1,2
Monooctylphthalat	<BG	2,9	<BG	3,5	0,9
Monoisononylphthalat	<BG	3,5	<BG	4,3	0,8

Fortsetzung von Tabelle 8

Substanz	µg/l		µg/g Kreatinin		Bestimmungs- grenze
	Median	95. P.	Median	95. P.	
Phytoöstrogene					
Daidzein	69,7	1310	65,1	944	
Enterodiol	34,0	266	29,9	240	0,8
Enterolacton	315	2790	284	2240	
Equol	8,02	53,5	7,96	50,3	3,0
Genistein	27,0	562	23,8	380	0,3
o-Desmethylangolensin	4,88	217	4,42	165	0,2
Metabolite von Organophosphorpestiziden					
Dimethylphosphat	0,74	13,0	0,81	16,1	0,58
Dimethylthiophosphat	2,70	46,0	2,12	51,0	0,18
Dimethyldithiophosphat	<BG	19,0	<BG	21,7	0,08
Diethylphosphat	1,2	13,0	0,92	12,1	0,20
Diethylthiophosphat	0,49	2,2	0,25	2,6	0,09
Diethyldithiophosphat	0,08	0,87	0,07	0,86	0,05
Koplanare polychlorierte Biphenyle					
PCB 169 (pg/g Fett)	<BG	44,5	-	-	9,9
PCB 126 (pg/g Fett)	<BG	80,5	-	-	9,0

BG= Bestimmungsgrenze

4 Hinweise und Informationen zum Effekt-Monitoring

4.1 Einschätzung des Gesundheitsrisikos durch Effekt-Monitoring

Im Effektmonitoring werden die Wirkungen bestimmt, die durch einen Fremdstoff auftreten können. Diese Beanspruchungsparameter können eine Vielzahl von biologischen Endpunkten betreffen. Ein derartiges Monitoring und seine Beurteilung 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 genotoxische 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 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?

Eine Expertengruppe hat sich mit diesen Fragen beschäftigt und zog 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 (Hintergrundbelastung). 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 Adduktmengen; da es aber keinen „Addukt-Schwellenwert“ gibt, bei dessen Überschreitung von einer biologi-

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

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

4.2 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 9 gibt einen Überblick über krebserzeugende Verbindungen im Hauptstrom des Zigarettenrauchs und ihre Einstufung nach IARC (2004).

Die Tabelle 10 zeigt eine Auswahl genotoxischer 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 2).

Tabelle 9.: Krebserzeugende Stoffe im Tabakrauch und ihre Einstufung

Stoffklasse	Gehalt im Hauptstrom einer Zigarette	Einstufung
PAK		
Benzo(a)pyren	8,5-11,6 ng	wahrscheinliches Humankanzerogen
Benz(a)anthracen	20-70 ng	wahrscheinliches Humankanzerogen
N-Nitrosamine		
N-Nitrosodimethylamin	0,1-180 ng	wahrscheinliches Humankanzerogen
N'-Nitrosornicotin	154-196 ng	mögliches Humankanzerogen
Aromatische Amine		
2-Toluidin	20-200 ng	wahrscheinliches Humankanzerogen
2-Naphthylamin	1-22 ng	Humankanzerogen
N-Heterozyklische Amine		
IQ	2-37 ng	mögliches Humankanzerogen
PhIP	11-23 ng	mögliches Humankanzerogen
Aldehyde		
Formaldehyd	10,3-25 µg	wahrscheinliches Humankanzerogen
Acetaldehyd	770-864 µg	mögliches Humankanzerogen
Metalle		
Arsen	40-120 ng	Humankanzerogen
Nickel	BG-600 ng	Humankanzerogen
Chrom VI	41-62 ng	Humankanzerogen
Sonstige Verbindungen		
Ethylenoxid	7 µg	Humankanzerogen
1,3-Butadien	20-40 µg	wahrscheinliches Humankanzerogen
Benzol	12-50 µg	Humankanzerogen
Acrylamid	kA	mögliches Humankanzerogen
Vinylchlorid	11-15 ng	Humankanzerogen
Nitrobenzol	25 µg	mögliches Humankanzerogen

IQ: 2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]chinolin; **PhIP:** 2-Amino-1-Methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine; **kA:** keine Angabe; **BG:** Bestimmungsgrenze

Tabelle 10: Auswahl genotoxischer Effekte bei Rauchen und Passivrauchen modifiziert nach [Husgafvel-Pursiainen 2004, DeMarini 2004, IARC, 2004] (weitere Erläuterungen in der Anlage 2)

Genotoxischer Effekt	Erwachsene (Blut, Gewebe)	Neugeborene (Nabelschurblut)	Krebspatienten
Rauchen			
DNA-Addukte/Proteinaddukte	●●		
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	(●)	negativ	
Chromosomenaberration	negativ		
Mikrokerne	●		
HPRT Genmutationen		●	
p53 Genmutation			(●)
Onkogen (KRAS) Genmutation			(●)

●●: eindeutig positiv in mehreren Studien

●: positive und negative Ergebnisse

(●): nicht eindeutig

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

#: siehe Erläuterungen und Abbildung in Anlage 2 und 3

Im Blut von Rauchern konnte als Folge der Hämoglobinadduktbildung des Ethylenoxid 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. 2003]. 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].

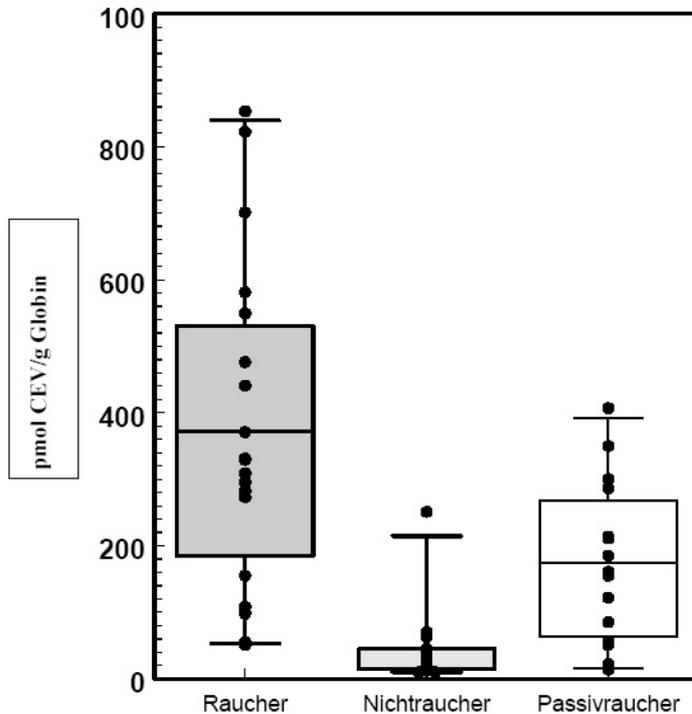


Abbildung 4: N-Cyanoethylvalin-Addukte (CEV) bei erwachsenen Rauchern, Nichtrauchern und Passivrauchern (Box enthält 50% der Werte; der Balken oben ist begrenzt durch die 95te Perzentile, der Balken nach unten durch die 5te Perzentile; Balken in der Box ist der Mittelwert) [Zwirner-Baier et al. 2003]

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) (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) (Abbildung 6). Mikrokernne sind ein biologischer Effekt-Monitoring-Marker, der durch eine Chromosomenfehlverteilung während der Mitose entstehen [Baier et al. 2002].

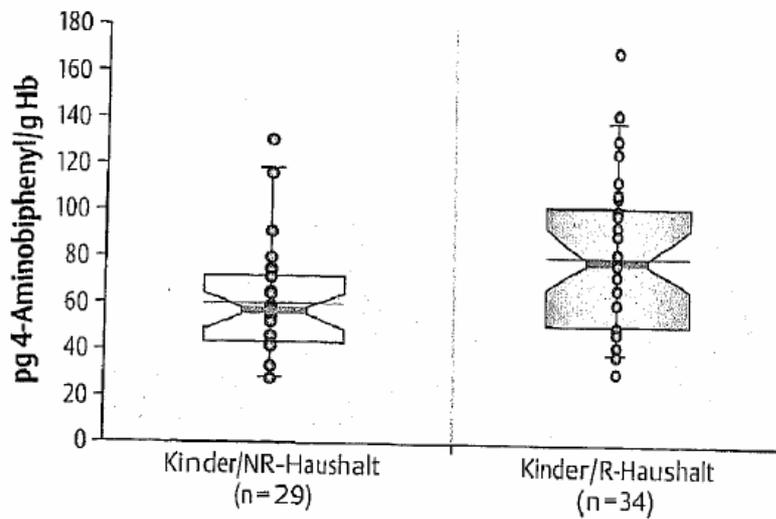


Abbildung 5: 4- Aminobiphenyl-Adduktspiegel bei Kindern aus Raucher- und Nichtraucherhaushalten

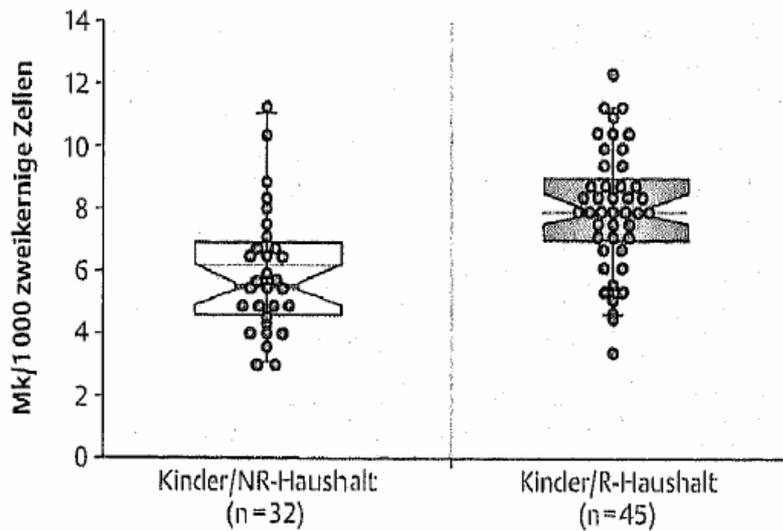


Abbildung 6: Mikrokernraten (MK/1000 zweikernige Zellen) bei Kindern aus Raucher- und Nichtraucherhaushalten

Die Stoffwechselwege der potentiellen Kanzerogene, die zur Bildung reaktiver Metabolite und dann zum jeweiligen Addukt führen, sind im Anlage 4 angefügt.

4.3 Beispiel 2: Umweltkontamination durch Erzabbau in Mexiko

In einer Region in Mexiko namens Villa de la Paz wird seit 100 Jahren arsen- und bleihaltiges Erz abgebaut. Die Bodenbelastungen liegen für Blei im Durchschnitt bei ca. 750 mg/kg und für Arsen bei ca. 2460 mg/kg. Hausstaubwerte für Blei wurden in Höhe von ca. 950 mg/kg bzw. für Arsen in Höhe von ca. 2230 mg/kg festgestellt. Human-Biomonitoring-Untersuchungen wurden bei zwanzig drei- bis sechsjährigen Kindern, die mindestens seit zwei Jahren in dieser Region lebten und einer Kontrollgruppe (n= 35) durchgeführt. Die Bleibelastung der Kinder wurde im Blut und die Arsenbelastung im Urin bestimmt. Zudem wurden im Rahmen des Effektmonitorings Einzel- oder Doppelstrangbrüche einzelner Zellen im Comet-Assay bestimmt. Im Comet-Assay werden periphere Lymphozyten auf dem Objektträger in Agarose eingebettet und anschließend lysiert. Im Zuge der Mikroelektrophorese auf dem Objektträger treten die Bruchstücke aus der Zelle aus, wandern entsprechend ihrer Ladung und Größe und bilden eine durch Anfärbung sichtbar zu machenden „Kometenschweif“ (im englischen tail) (siehe unter <http://www.comet-assay.de/>). Ausgewertet wird die Länge des Kometen und das „tail moment“ (Produkt aus Kometenlänge und der im Schweif enthaltenen DNA-Menge) [Neumann et al. 2004]. Die Untersuchungsergebnisse der Kinder sind in der folgenden Tabelle 11 wiedergegeben.

Tabelle 11: HBM-Untersuchungsergebnisse von Kindern aus Villa de la Paz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe

Test	Geometrischer Mittelwert	
	Kinder exponiert	Kinder Kontrolle
Arsen Urin ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin)	136	34
Blei Blut ($\mu\text{g/l}$)	116	83
Komet Länge (μm)	67,6	41,7
tail moment	6,8	3,2

Die „exponierten“ Kinder hatten deutlich höhere Blei- und Arsenbelastungen. Die Anzahl der Kinder mit Blutbleiwerten über 150 $\mu\text{g/l}$ (dem HBM II - Wert) war 4mal höher in der exponierten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zudem hatten die Kinder aus Villa de la Paz mehr Einzel- und Doppelstrangbrüche [Yanez et al. 2003].

5 Verwendete und weiterführende Literatur

- Angerer, J., Schaller, K.H., Weltle, D., Göen, T. (1995) Externe Qualitätssicherung arbeits- und umweltmedizinisch toxikologischer Analysen. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 5, 191-203.
- Angerer, J., Weiss, T. (2000) In: DFG (Hrsg.): *Biological Monitoring. Heutige und künftige Möglichkeiten in der Arbeits- und Umweltmedizin. Rundgespräche.* Wiley-VCH, Weinheim.
- 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., Zwiner-Baier, I. (2002) Erkrankungen der oberen Atemwege und Genotoxizität bei tabakrauchexponierten Kindern. *Laryngo-Rhinotol.* 81, 217-25.
- Becker, K., Kaus, S., Krause, C., Lepom, P., Schulz, C., Seiwert, M., Seifert, B. (2002) *Umwelt-Survey 1998, Band III: Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung in Deutschland.* WaBoLu-Heft 01/2002, Umweltbundesamt, Berlin.
- Bernigau, W., Lorber, K.E., Wilken, W. (2004) *Umwelt-Survey 1998, Band VIII: PAK-Metabolite im Urin der Bevölkerung in Deutschland - Belastungsquellen und -pfade.* WaBoLu-Heft 04/2004, Umweltbundesamt, Berlin.
- Bundesärztekammer (2000) *Versand von Untersuchungsmaterial. Sicher und vorschriftenkonform.* *Deutsches Ärzteblatt* 100, C2424-2427.
- Cornelis, R., Heinzow, B., Herber, R.F.M., Molin Christensen, J., Paulsen, O.M., Sabbioni, E., Templeton, D.M., Thomassen, Y., Vahter, M., Vesterberg, O. (1995) *Sample Collection Guidelines For Trace Elements In Blood And Urine.* *Pure&Appl. Chem.* 67, 1575-1608.
- DGAUM (Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.) (2004) *Human-Biomonitoring.* *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 39, 360-363.
- DeMarini, D.M. (2004): *Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate. A review.* *Mutation Research* 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) Deutsche Forschungsgemeinschaft (1996) Analysen in biologischem Material. Bearbeitet von der Arbeitsgruppe "Analytische Chemie" der Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. N-2-Cyanoethyl-Valin, N2-Hydroxyethyl-Valin, N-Methylvalin. Band 2. 12. Lieferung. D1-9 und 1-21.
- (DFG) Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003) Analysen in biologischem Material. Bearbeitet von der Arbeitsgruppe "Analytische Chemie" der Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2.
- DIN 58936 (1989) Begriffe zur Qualität und Anwendung von Klassierungs-, Zähl- und Meßsystemen (Teil 2), Präanalytik, Einflussgrößen, Störfaktoren. Beuth Verlag, Berlin.
- 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.
- Fahrig, R. (1993): Mutationsforschung und Genetische Toxikologie. Wissenschaftl. Buchgesellschaft, Darmstadt
- Hallier, E (2000) Suszeptibilität. In: DFG (Hrsg.) Biological Monitoring. Heutige und künftige Möglichkeiten in der Arbeits- und Umweltmedizin. Rundgespräche. 80-85, Wiley-VCH, Weinheim.
- Heinrich, J. (2003) Umwelt-Survey 1998, Band VI: Nikotin und Cotinin im Urin der Bevölkerung in Deutschland - Belastungsquellen und -pfade. WaBoLu-Heft 03/2003, Umweltbundesamt, Berlin.
- 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.
- Krause, C., Babisch, W., Becker, K., Bernigau, W., Hoffmann, K., Nöllke, P., Schulz, C., Schwabe, R., Seiwert, M., Thefeld, W. (1996) Umwelt-Survey 1990/92. Band Ia: Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring. WaBoLu – Hefte 1/1996.

- Nationale Stillkommission (1995) Rückstände in Frauenmilch. Beschluss der Nationalen Stillkommission vom 20.11.1995. Unter: <http://www.bgvv.de/cd/424>.
- 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.
- 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) (2003) Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA.
- 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.
- Reichl, S.-X., Schwenk, M. (2004) Regulatorische Toxikologie. 1. Auflage, 2004, 288-296, Springer Verlag, Berlin.
- RiLiBÄk 2003. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen vom 24. August 2001 (Deutsches Ärzteblatt 98, 19. Oktober 2001, A 2747-2759) Zuletzt geändert durch Beschluss vom 14. November 2003 (Deutsches Ärzteblatt 100, 12. Dezember 2003, A 3335-3338).
- Schulz, C. (1998) Umwelt-Survey - Belastung der deutschen Wohnbevölkerung durch Umweltschadstoffe. Bundesgesundhbl. 41, 118-124.
- TRGS 710 (Technische Regeln für Gefahrstoffe) des Ausschuss für Gefahrstoffe (2000) Biomonitoring. Bundesarbeitsblatt.
- Vainio, H. (2001) Use of biomarkers in risk assessment. Int. J. Hyg. Environ. Health 204, 91-102.

- Wilhelm, M., Ewers, U. (2004) Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207, 69-73.
- Yáñez, L., García-Nieto, E., Rojas, E., Carrizales, L., Mejía, J., Calderón, J., Razo, I., Díaz-Barriga, F. (2003) DNA damage in blood cells from children exposed to arsenic and lead in mining area. *Environmental Research* 93, 231-240.
- Zwirner-Baier, I., Schmitt, A., Baier, G. (2003) Acrylnitril-Proteinaddukte als neuer Expositionsmarker für Passivrauchen. Forschungsbericht FZKA-BWPLUS. Förderkennzeichen BWB 21015. 1-26.

6 Veröffentlichungen der Kommission Human-Biomonitoring

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1996a) Human-Biomonitoring: Definition, Möglichkeiten und Voraussetzungen. Bundesgesundhbl. 39, 213-214.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1996b) Qualitätssicherung beim Human-Biomonitoring. Bundesgesundhbl. 39, 216-221.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1996c) Konzept der Referenz- und Humanbiomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundhbl. 39, 221-224.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1998) Referenzwerte für die PCB-Kongenere Nr. 138, 153, 180 und deren Summe im Humanblut. Bundesgesundhbl. 41, 416.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1999a) Referenzwerte für HCB, beta-HCH, DDT und PCB in Frauenmilch. Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz 42, 533-539.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1999b) Aktualisierung der Referenzwerte für Pentachlorphenol im Serum und im Urin. Bundesgesundheitsbl.- Gesundheitsforsch.-Gesundheitsschutz 42, 599-600.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2003a) Aktualisierung der Referenzwerte für die PCB-138, -153, -180 im Vollblut sowie Referenzwerte für HCB, HCH und DDE im Vollblut. Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch.-Gesundheitsschutz 46, 161-168.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2003b) Referenzwerte für Platin im Urin. Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch.-Gesundheitsschutz 46, 448-450.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2003c) Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit Organophosphaten und Referenzwerte für die Organophosphat-Metabolite DMP, DMTP und DEP. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 46, 1107-1111.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2004) Verwendung von Hämoglobin-Addukten als Biomarker für das Monitoring von Belastung und Beanspruchung durch genotoxische Stoffe. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Umweltmed Forsch Prax 9, 47-52.

Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes:

Stoffmonographie Blei - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundhbl. 39 (1996) 236-241.

Addendum zur "Stoffmonographie Blei - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte" der Kommission "Human-Biomonitoring". Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch.-Gesundheitsschutz 45 (2002) 752-753.

Stoffmonographie Pentachlorphenol - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundhbl. 40 (1997) 212-222.

Stoffmonographie Cadmium - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundhbl. 41 (1998) 218-226.

Stoffmonographie Quecksilber - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz 42 (1999) 522-532.

7 Informationsquellen im Internet

Eine Literaturzusammenstellung (z.B. die Stoffmonographien) der Kommission Human-Biomonitoring ist zu finden unter: <http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-daten/daten/monitor/pub.htm>

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.aerztekammer-bw.de/25/10praxis/85arbeitsmedizin/0406.pdf>

8 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

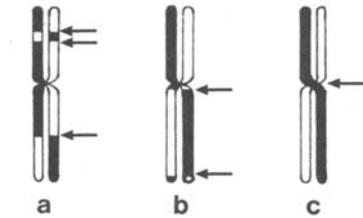
9 Anlage 2

Erläuterungen zu den genotoxischen Effekten in der Tabelle 10 (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.

10 Anlage 3

Graphische Darstellung von Schwesterchromatidaustauschen



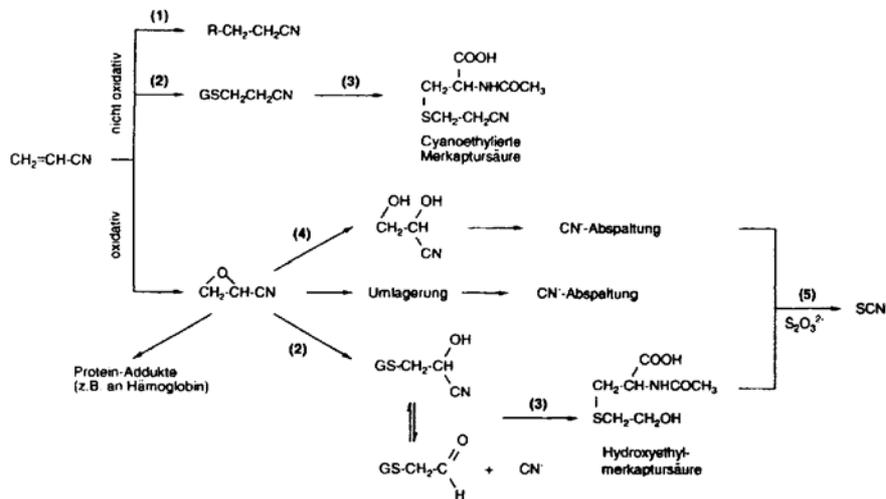
a: drei SCE (s. Pfeile)

b: SCE in Nähe Zentromer

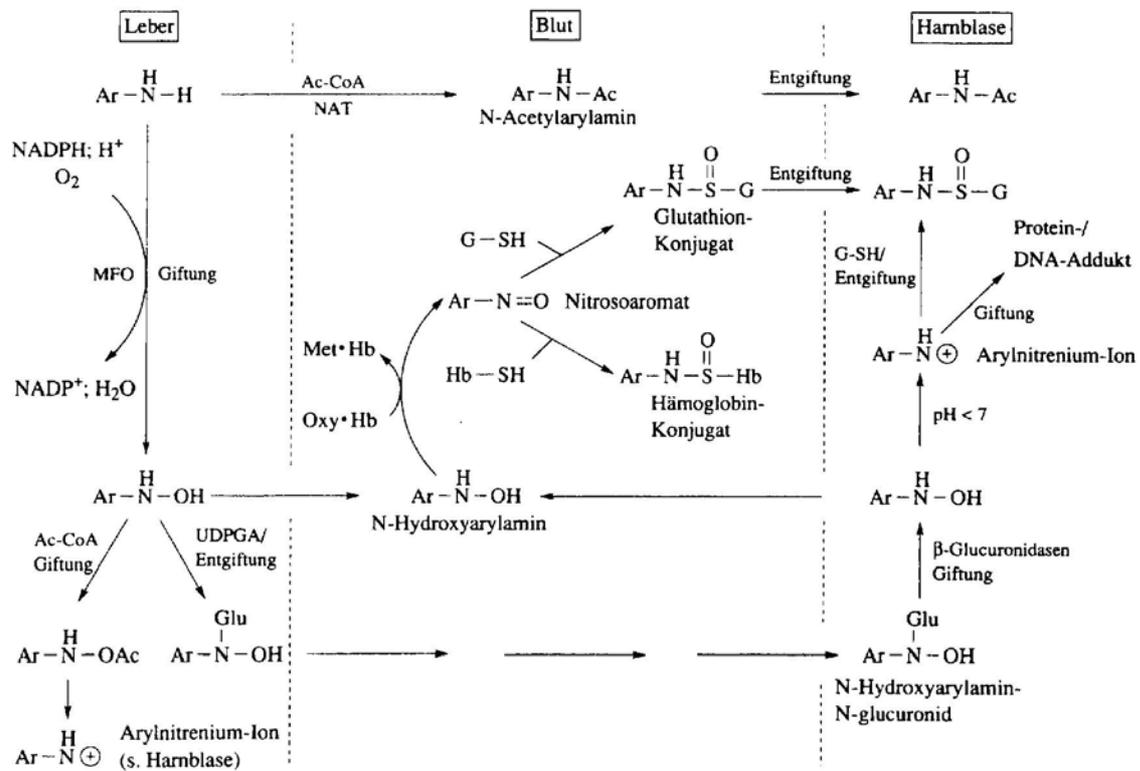
c: Überschlagung der Chromatiden am Zentromer
nach Fahrig (1993)

11 Anlage 4

Stoffwechsel Ethylenoxid



Stoffwechsel aromatische Amine



Andere Veröffentlichungen in der Reihe „Materialien zur Umweltmedizin“

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

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)

sowie der vorliegende

- Band 9 Grundlagen und Bewertungen im Rahmen des Human-Biomonitorings



91058 **Erlangen**
Eggenreuther Weg 43
Tel.: 09131/764-0



85764 **Oberschleißheim**
Veterinärstr. 2
Tel.: 089/31560-0



97082 **Würzburg**
Luitpoldstr. 1
Tel.: 0931/41993-0

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