



Humanbiomonitoring zur Ableitung von Referenzwerten

Bedeutung für die Bewertung von Expositionen am Arbeitsplatz

Holger M. Koch, Daniel Bury, Rebecca K. Moos, Thomas Brüning, Tobias Weiß

Referenzwerte beschreiben die Hintergrundbelastung in der Allgemeinbevölkerung. Sie sind eine wichtige Ressource, um Expositionen am Arbeitsplatz zum Beispiel mit Gefahrstoffen richtig bewerten zu können. Der Bereich Humanbiomonitoring des IPA beteiligt sich deshalb seit Jahren an verschiedenen deutschen aber auch internationalen Projekten zur Ermittlung von Referenzwerten.

Referenzwerte für chemische Stoffe, wie sie von der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe oder vom Umweltbundesamt abgeleitet werden, beschreiben in der Regel die Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung gegenüber einem bestimmten Stoff in einem definierten Körpermedium wie Blut oder Urin. Um solche Referenzwerte ableiten zu können, sind entsprechend große und repräsentative Kollektive notwendig.

Referenzwerte unterliegen in der Regel zeitlichen Veränderungen, so dass zur Ableitung aktueller Referenzwerte auch zeitnah gesammelte Proben notwendig sind. Insbesondere durch den Wegfall technisch basierter Grenzwerte bei krebserzeugenden Arbeitsstoffen ist eine Überwachung entsprechend exponierter Beschäftigter seit mehr als zehn Jahren nicht mehr in einem ausreichendem Umfang möglich. Aufgrund mangelnder epidemiologischer Daten werden auch in den nächsten Jahren für eine Vielzahl von Gefahrstoffen keine risikobasierten Grenzwerte abgeleitet werden können. Hier können Referenzwerte der Hintergrundbelastung im Sinne orientierender Zielwerte die Erkenntnislücke schließen

und eine wichtige Grundlage sowohl für die Einleitung als auch die Überwachung von Präventionsmaßnahmen sein.

Für einen Großteil nicht-krebserzeugender Stoffe, wie zum Beispiel die sogenannten endokrinen Disruptoren, oder neuartige Ersatzstoffe und Substitute, für die risikobasierte Grenzwerte oft nur selten beziehungsweise ungenügend vorliegen, stellen statistisch abgeleitete Referenzwerte wertvolle Orientierungspunkte dar. Hiermit können Expositionen an Arbeitsplätzen bewertet und die Notwendigkeit der Ableitung von Präventionsmaßnahmen ermittelt werden. Ganz grundsätzlich ermöglicht das Humanbiomonitoring (HBM) durch den Vergleich individueller Messwerte mit vorhandenen Referenzwerten vor allem eine schnelle Einordnung zusätzlicher arbeitsplatzbezogener Belastungen. Im Anschluss kann dann nach den Ursachen gesucht, die Exposition durch geeignete Präventionsmaßnahmen minimiert und die Wirksamkeit der Maßnahmen überwacht werden.

Aufgrund dieser hohen Wertigkeiten von Referenzwerten beteiligt sich der Bereich Humanbiomonitoring des IPA seit

Kurz gefasst

Jahren im Rahmen verschiedener nationaler und internationaler Studien an der Untersuchung von Gefahrstoffen oder solchen Stoffen, die in Verdacht stehen, die Gesundheit zu schädigen. Auf nationaler Ebene sind hier die Umweltprobenbank des Bundes und die Deutsche Umweltstudie zur Gesundheit (GerES – German Environmental Survey) zu nennen; auf internationaler Ebene unter anderem die europäische HBM-Initiative HBM4EU.

Umweltprobenbank

Im Humanprobenteil der Umweltprobenbank wird seit den 1980er Jahren im jährlichen Turnus Blut und Urin von freiwilligen Probanden aus der Allgemeinbevölkerung archiviert. Die Probengewinnung erfolgt an den Standorten Münster, Ulm, Greifswald und Halle an der Saale. Beprobte werden vorwiegend junge Erwachsene zwischen 20 und 29 Jahren an den betreffenden Universitäten. Diese Kollektive sind zwar nicht als repräsentativ für die gesamte deutsche Allgemeinbevölkerung zu betrachten, dennoch können in ihnen zeitliche Veränderungen von Stoffbelastungen kontinuierlich untersucht werden. Dies ist auch rückblickend möglich, unter anderem durch die Anwendung neuer analytischer Verfahren für solche Gefahrstoffe, die vielleicht vor mehreren Jahren noch nicht von unmittelbarem Interesse waren. Die sehr gute Dokumentation der Proben anhand standardisierter Fragebögen erlaubt auch erste Rückschlüsse auf mögliche Belastungspfade wie Ernährung und Lifestyle beziehungsweise wohnortabhängige Unterschiede. Unter anderem ist

- Referenzwerte stellen die Hintergrundbelastung der Bevölkerung dar und sind wichtig bei der Beurteilung der Belastungen mit Gefahrstoffen am Arbeitsplatz.
- Durch Vergleich mit Referenzwerten lässt sich eine arbeitsplatzbezogene Belastung erkennen und die Wirksamkeit präventiver Maßnahmen überprüfen.
- Das Humanbiomonitoring des IPA beteiligt sich schon seit Jahren sowohl an nationalen als auch internationalen Studien zur Ermittlung von Referenzwerten.

auch von jeder probenspendenden Person ein kompletter 24-Stunden-Urin eingelagert. Dieser erlaubt für viele Substanzen eine sehr robuste Berechnung der individuellen täglichen Gesamtbelastung und damit der Berechnung der täglich aufgenommenen Dosis. Diese kann mit den täglichen tolerablen Aufnahmemengen, die aus toxikologischen Studien abgeleitet wurden, verglichen und für eine individuelle Risikoabschätzung herangezogen werden.

Bereits 2015 wurde im IPA-Journal ausführlich über sogenannte Substitutionseffekte bei Weichmachern berichtet, die sich in der Umweltprobenbank durch fallende Phthalat- beziehungsweise steigende Substitut-Belastungen abzeichneten. Diese Effekte treten in den aktuellen Auswertungen durch das IPA noch deutlicher zutage (siehe Abb. 1). Sie spiegeln den Erfolg regulatorischer Maßnahmen wie Verwendungsbe-

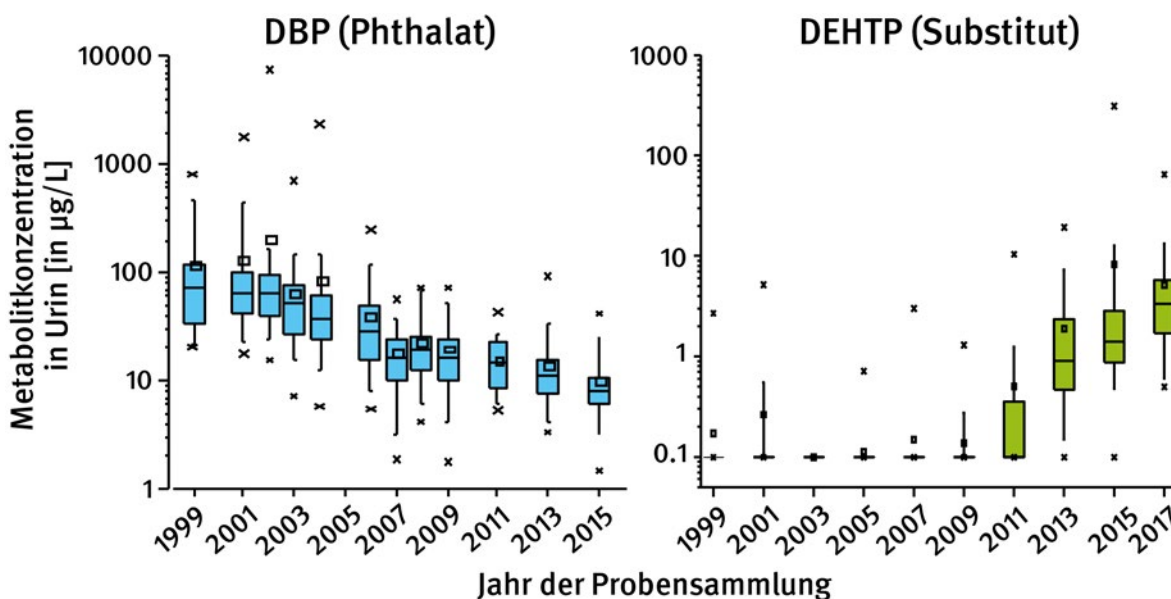


Abb. 1: Umweltprobenbank: Entwicklung der Phthalat- (hier DBP) und Substitut-Belastung (hier DEHTP) seit 1999; Metabolitkonzentrationen in Urin (Koch et al. 2017, Lessmann et al. 2019)

schränkungen und Anwendungsverbote für bestimmte reproduktionstoxische Phthalate und die Markteinführung neuer, weniger problematischer Ersatz-Produkte wider (Koch et al. 2017, Lessmann et al. 2019, Kasper-Sonnenberg et al. 2019).

Auch für andere Stoffgruppen wie die Alkylpyrrolidon-Lösemittel NMP und NEP oder phenolische Verbindungen wie Bisphenol A und Parabene wurden detaillierte Daten zu Zeitverläufen in Proben der Umweltprobenbank vom IPA publiziert (Ulrich et al. 2018, Koch et al. 2012, Moos et al. 2015, 2017). Weitere Stoffgruppen wie UV-Filter, Stabilisatoren und Konservierungsmittel befinden sich derzeit im Mess- und Auswerteprozess.

Deutsche Umweltstudie zur Gesundheit (GerES)

Die Deutsche Umweltstudie zur Gesundheit (GerES – German Environmental Survey) wird vom Umweltbundesamt geleitet. Sie untersucht die Umweltbelastung in Deutschland anhand bevölkerungs-repräsentativer Kollektive. Der Fokus liegt dabei auf bestimmten Altersgruppen. So wurde in GerES V von 2014 bis 2017 die Belastung von Kindern und Jugendlichen im Alter von drei bis 17 Jahren untersucht. Im aktuellen GerES VI, der 2018 gestartet wurde und bis 2022 läuft, werden Daten zur erwachsenen Bevölkerung von 18 bis 79 Jahren erhoben. Für GerES V wurden circa 2.500 Kinder und Jugendliche aus insgesamt 167 repräsentativ ausgewählten Städten und Gemeinden untersucht. Für GerES VI sind 300 Erhebungsorte eingeplant.

In einem Interview werden die persönlichen Daten, die allgemeinen Lebensumstände und möglichen Belastungsquellen erfasst. Neben Trinkwasser-, Hausstaub- und Luftproben werden Blut- und Urinproben gewonnen. Die detaillierte Analyse von Fragebögen und analytisch-chemischen Messungen erlauben somit stichhaltige Rückschlüsse auf Belastungspfade und möglicherweise besonders über die Umwelt belastete Bevölkerungsgruppen. So konnten zum Beispiel in früheren GerES-Studien noch deutliche Ost-West-Unterschiede, wie bei der Belastung mit Polychlorierten Kohlenwasserstoffen (PAK) beobachtet werden (Schulz et al. 2007). Weiterhin können detailliert geschlechtsspezifische, altersabhängige oder sonstige Belastungsauffälligkeiten wie der Lifestyle untersucht werden. Hier ist das IPA intensiv in die HBM-Analytik der GerES Studien eingebunden. So hat das IPA bereits jeweils über 2.250 GerES V-Urinproben auf Phthalat-Weichmacher und deren Ersatzprodukte (DINCH, DEHTP), Lösemittelmetabolite (NMP/NEP) und verschiedene andere industriell wichtige Zusatzstoffe und Konservierungsmittel wie Bisphenol A, Parabene, Triclosan, Benzophenone untersucht. Weitere Analysen für neuartige UV-Filtersubstanzen zum Hautschutz sind beauftragt. Für die Phthalate konnten wir im Vergleich zu GerES IV 2003-2006 einen deutlichen Rückgang der Belastung bei Kindern und Jugendlichen aufzeigen, wobei weiterhin das Phänomen zu beobachten ist, dass jüngere Kinder im Alter von drei bis fünf Jahren deutlich höhere Belastungen aufweisen als Kinder von 14 bis 17 Jahren, siehe Abb. 2 (Schwedler et al. 2019). Auch konnten für DINCH signifikante Zusammenhänge zwischen der inneren Belastung mit den entsprechenden Gehalten im Hausstaub beobachtet werden.

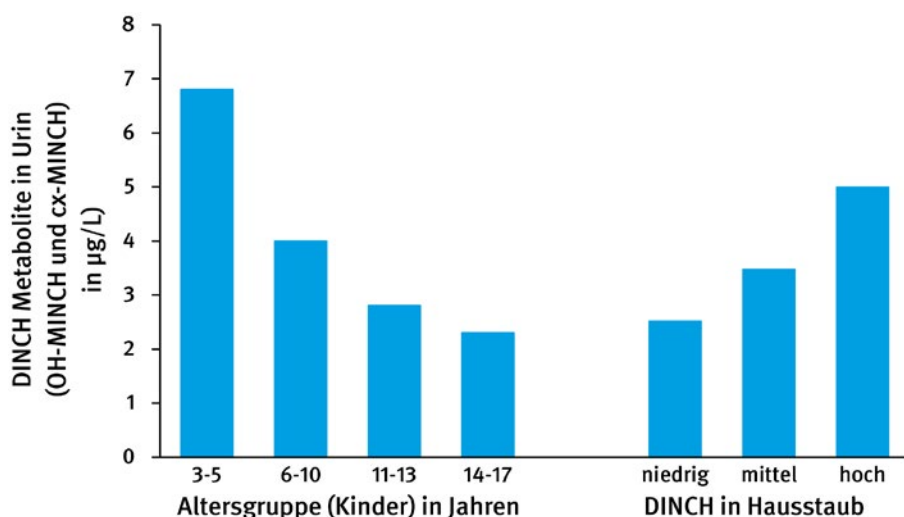


Abb. 2: Umweltsurvey GerES V: DINCH-Belastungen in Abhängigkeit von Alter und von Hausstaubbelastungen (nach Schwedler et al. epub)



Abb. 3: Partnerländer im HBM4EU-Konsortium. Grün – EU-Mitgliedstaaten, blau – assoziierte Staaten, orange – assoziiert mit Teilen von Horizon 2020. (Karte erstellt mit <http://philarcher.org/diary/2013/euromap/>)

Für die Phthalat-Substitute wie DINCH und DEHTP zeigen sich weiter steigende Belastungen. Im Vergleich mit der Umweltprobenbank scheinen Kinder auch deutlich höher belastet zu sein als Erwachsene. Während sich für GerES V noch eine Reihe weiterer Publikationen in Vorbereitung befinden, wird am IPA bereits mit der Bearbeitung und Analytik von GerES VI-Proben von Erwachsenen begonnen.

HBM4EU – The European Human Biomonitoring Initiative

Im EU-Projekt HBM4EU wurde innerhalb von 28 kooperierenden Ländern mit insgesamt 130 Partnerinstitutionen ein HBM-Netzwerk etabliert (siehe Abb. 3).

Im Rahmen dieses Netzwerkes werden das einheitliche Herangehen im Hinblick auf Probensammlung, Analytik und Auswertung verfolgt und damit europaweit vergleichbare Daten generiert. Neben Führungsaufgaben in den Bereichen Methodenentwicklung und analytische Qualitätssicherung ist das IPA in dem Projekt auch selber als HBM-Analyselabor tätig. Nach erfolgreicher Teilnahme an HBM4EU-Ringversuchen, entweder als reguläres Analysenlabor oder Expertenlabor,

wurde das HBM-Labor des IPA für die Analyse der Parameter Bisphenol A, S und F, Cadmium, DINCH sowie ausgewählter Phthalate, PAHs und aromatische Amine zertifiziert.

In der 2020 startenden Feldphase des Projektes sollen europaweit 3.000 bis 4.000 Urinproben gesammelt werden, die alle Regionen Europas repräsentieren. Darüber hinaus werden auch gezielt Untersuchungen an beruflich erhöht gegenüber Chromat, Isocyanaten, und e-Waste exponierten Kollektiven durchgeführt. Dabei sollen die Lücken im Verständnis der Exposition über verschiedene Arbeitsplätze hinweg geschlossen und berufliche Expositionen besser mit außerberuflichen Expositionsquellen verglichen werden.

Studien geben Aufschluss über den Erfolg von Regulierungsmaßnahmen

Im Humanbiomonitoring ist das Verständnis der Hintergrundbelastung der Bevölkerung mit möglichen Gefahrstoffen elementar. Die Umweltprobenbank ermöglicht es, Verläufe von Stoffbelastungen über mehrere Jahrzehnte hinweg robust, kontinuierlich und verständlich darzustellen. HBM in der Umweltprobenbank kann die Auswirkungen von Regulierungsmaßnahmen auf die tatsächliche innere Belastung nicht nur theoretisch abschätzen sondern durch tatsächliche Analysen am Menschen überprüfen. Diese Analysen können Aufschluss darüber geben, wie schnell – und wenn ja, in welchem Ausmaß – sich regulatorische Maßnahmen zur Expositionsreduktion tatsächlich in einer verringerten inneren Belastung beim Menschen niederschlagen. Auf der anderen Seite können Belastungen gegenüber neuen Stoffen, nach deren Zulassung bzw. Markteinführung, sehr zeitnah hinsichtlich ihres Auftretens im Körper des Menschen verfolgt werden. So können Reduktionsmaßnahmen empfohlen werden, bevor möglicherweise kritische Stoffbelastungen erreicht werden.

Regionale Hotspots und besonders belastete Bevölkerungsgruppen identifizieren

Die Daten der GerES-Studien können zusätzlich wertvolle Informationen liefern, inwieweit es für bestimmte Stoffe oder Stoffklassen regionale Schwerpunkte gibt. Ob bestimmte Bevölkerungsgruppen besondere Belastungen aufweisen können. Aber auch, ob Belastungen durch besondere Wohn- und Lebensumstände wie z. B. Stadt-Land; Wohnsituation; Einkommen; Ernährungsgewohnheiten; Lifestyle-Faktoren, etc. beeinflusst sind. Aus einer detaillierten Datenanalyse kann so abgeleitet werden, welche Belastungsquellen die vielversprechendsten Angriffspunkte für eine Belastungsreduktion sind.

Ausblick

Das IPA wird sich auch in Zukunft aktiv an der Bestimmung von Referenzwerten (RV95, BAR, s. Info-Box) für die deutsche und europäische Allgemeinbevölkerung beteiligen, um auf diese Weise auch einen objektiven Beitrag zur Interpretation beruflich bedingter Expositionen gegenüber Gefahrstoffen leisten zu können. Zu diesem Zweck werden Untersuchungen in Kollektiven der Umweltprobenbank, des Umweltsurveys, und vom HBM4EU-Kollektiv durchgeführt. Als weitere wertvolle Datenquelle wird derzeit eine Einbindung in die NAKO-Gesundheitsstudie (<https://nako.de/>) geprüft. Außerdem wird das IPA weiterhin neue Expositions-Biomarker entwickeln und anwenden, um so für immer mehr beruflich relevante Stoffe geeignete Messverfahren beziehungsweise Biomarker für den Einsatz in der Prävention bereitstellen zu können.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning
Dr. Daniel Bury
Dr. Holger M. Koch
Dr. Rebecca K. Moos
Dr. Tobias Weiß
IPA

INFO

RV 95 und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte

Als beschreibendes Maß einer Stoffbelastung können aus Daten von Bevölkerungsstudien sogenannte Referenzwerte in der Regel in Form des 95. Perzentils der Messwerte (RV95) abgeleitet werden. Sie ermöglichen unter anderem die Beschreibung des Ist-Zustandes der sogenannten Hintergrundbelastung bei einer bestimmten Bevölkerungsgruppe mit oder ohne erkennbare spezifische Belastung. Außerdem liefern sie einen Beurteilungsmaßstab, ob ein einzelnes Individuum oder eine bestimmte Personengruppe zusätzliche Belastungen aufweist. Von besonderem Interesse ist dieser Vergleich auch für berufliche Studien, da hier der zusätzliche Beitrag der beruflichen Tätigkeit (oder unterschiedlicher Tätigkeitsprofile) zur stofflichen Belastung klar beziffert werden kann. Eine Zusammenstellung abgeleiteter RV95-Referenzwerte des Umweltbundesamtes kann unter <http://www.uba.de/gesundheit/publikationen/index.htm#khhb> eingesehen werden. Im beruflichen Zusammenhang entsprechen den RV95-Werten die sogenannten Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwerten (BAR-Wert) als Maß der Hintergrundbelastung der Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter. BAR-Werte können in der jeweils aktuellen MAK- und BAT-Werte-Liste der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) eingesehen werden.

Literatur

Apel P, Kortenkamp A, Koch HM, Vogel N, Rüter M, Kasper-Sonnenberg M, Conrad A, Brüning T, Kolossa-Gehring M: Temporal variability of phthalate cumulative risks to male developmental health over a 27 year period: biomonitoring samples of the German Environmental Specimen Bank. *Env Int* (accepted, in press)

Kasper-Sonnenberg M, Koch HM, Apel P, Rüter M, Pälmecke C, Brüning T, Kolossa-Gehring M.: Time trend of exposure to the phthalate plasticizer substitute DINCH in Germany from 1999 to 2017: Biomonitoring data on young adults from the Environmental Specimen Bank (ESB). *Int J Hyg Environ Health* 222 (2019) 1084–1092. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.07.011>

Koch HM, Rüter M, Schütze A, Conrad A, Pälmecke C, Apel P, Brüning T, Kolossa-Gehring M: Phthalate metabolites in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank (ESB) from 1988 to 2015 and a comparison with US NHANES data from 1999 to 2012. *Int J Hyg Environ Health* 220: 130–141 (2017) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.11.003>

Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schröter-Kermani C, Angerer J, Brüning T: Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: A retrospective exposure evaluation. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 22, 610–616 (2012). <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2012.39>

Lessmann F, Kolossa-Gehring M, Apel P, Rüter M, Pälmecke C, Harth V, Brüning T, Koch HM: German Environmental Specimen Bank: 24-hour urine samples from 1999 to 2017 reveal rapid increase in exposure to the para-phthalate plasticizer di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHTP). *Env Int* 132 (2019) 105102. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105102>

Moos RK, Apel P, Schröter-Kermani C, Kolossa-Gehring M, Brüning T, Koch HM: Daily intake and hazard index of parabens based upon 24 h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2012. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 27: 591-600 (2017). <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2016.65>

Moos RK, Koch HM, Angerer J, Apel P, Schröter-Kermani C, Brüning T, Kolossa-Gehring M: Parabens in 24 h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2012. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 218: 666-674 (2015). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.07.005>

Schütze A, Gries W, Kolossa-Gehring M, Apel P, Schröter-Kermani C, Fiddicke U, Leng G, Brüning T, Koch HM: Bis-(2-propylheptyl)phthalate (DHPH) metabolites emerging in 24h urine samples from the German Environmental Specimen Bank (1999-2012). *Int. J. Hyg. Environ. Health* 218 (6), 559–563 (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.05.007>

Schwedler G, Rucic E, Lange R, Conrad A, Koch HM, Schulz C, Schmied-Tobies MIH, Kolossa-Gehring M: Levels of phthalate metabolites in urine of children and adolescents in Germany. Human biomonitoring results of the German Environmental Survey GerES V, 2014-2017. *Int J Hyg Environ Health* (accepted)

Schwedler G, Conrad A, Rucic E, Koch HM, Leng G, Schulz C, Schmied-Tobies MIH, Kolossa-Gehring M: Levels of Hexamoll® DINCH and DPHP metabolites in the Urine of Children and Adolescents in Germany. Human Biomonitoring Results of the German Environmental Survey GerES V 2014-2017. *Int J Hyg Environ Health* (e-pub) <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.09.004>

Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B.: Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring--temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health*. 210(3-4):271-97 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.01.034>

Ulrich N, Bury D, Koch HM, Rüter M, Weber T, Käfferlein HU, Weiss T, Brüning T, Kolossa-Gehring M: Metabolites of the alkyl pyrrolidone solvents NMP and NEP in 24 h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1991 to 2014. *Int Arch Occup Environ Health* 91(8):1073-1082 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1347-y>