

Factsheet

Biologisches Monitoring und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte

Michael Koller, Claudia Pletscher

Für die Beurteilung der Exposition von Arbeitnehmenden gegenüber chemischen Arbeitsstoffen und der damit verbundenen Gefährdung ergänzen sich Messungen der Arbeitsstoffe in der Raumluft (Airmonitoring) durch Arbeitshygieniker sowie das biologische Monitoring und klinische arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen durch den Arbeitsmediziner. Das biologische Monitoring wurde relativ spät als wertvolles Instrument der Arbeitsmedizin erkannt, nämlich in den 1980er Jahren. Erste biologische Arbeitsstofftoleranzwerte (BAT-Werte) zur Beurteilung des biologischen Monitoring wurden von der Suva erstmals im Jahr 1994 publiziert. Über die Jahre hat die Zahl der BAT-Werte in der Grenzwertliste der Suva auf mittlerweile 93 Einträge (Stand 2018) kontinuierlich zugenommen.

Im Folgenden wird aufgezeigt, warum das biologische Monitoring attraktiv ist, wie BAT-Werte definiert werden und wie sie zustande kommen, welche praktischen Probleme sich beim biologischen Monitoring ergeben und welche Anwendungen das biologische Monitoring im Rahmen des Gesundheitsschutzes hat.

Was verstehen wir unter biologischem Monitoring?

Unter Biomonitoring verstehen wir die Beurteilung der Exposition von Arbeitnehmenden gegenüber chemischen Arbeitsstoffen durch Bestimmung eines biologischen Parameters in einem geeigneten biologischen Medium. Beim biologischen Parameter handelt es sich entweder um den Arbeitsstoff selbst, einen Metaboliten des Arbeitsstoffes oder einen körpereigenen Parameter, der durch den Arbeitsstoff beeinflusst wird (z.B. ALA, CRP), beim biologischen Medium handelt es sich meistens um Urin oder Blut.

Durch das Biomonitoring kann die innere Belastung durch einen Arbeitsstoff bzw. die daraus resultierende Beanspruchung eines exponierten Arbeitnehmers beurteilt werden. Die Konzentration in der Raumluft beschreibt die äussere Belastung, die Wirkung am Zielorgan besteht in einer Beanspruchung oder einem adversen Effekt.

Das Biomonitoring erlaubt eine Abschätzung der:

- aufgenommenen Menge eines Gefahrstoffs (Einatmung, Hautpenetration, peroral)
- biologischen Effekte einer Exposition gegenüber einem Arbeitsstoff
- Unterschiede im individuellen Metabolismus
- Effektivität von neu eingeführten Schutzmassnahmen
- Hygiene im Umgang mit Arbeitsstoffen

Vorteile des Biomonitorings gegenüber dem Air Monitoring

Gegenüber der Raumluftmessung hat das biologische Monitoring mehrere Vorteile. Durch die Bestimmung des Arbeitsstoffes oder von Metaboliten in biologischem Material wird die innere Belastung beurteilt. Grundsätzlich ist bei systemisch wirkenden toxischen Stoffen für die Beurteilung der Gefährdung immer die innere Belastung, das heisst die aufgenommene Arbeitsstoffmenge, bedeutsam. Damit werden alle Aufnahmewege des Arbeitsstoffes erfasst, das heisst auch die Aufnahme über die Haut und über den Magen-Darm-Trakt. Eine vermehrte Aufnahme eines Arbeitsstoffes bei körperlicher Belastung mit erhöhtem Atemvolumen wird ebenfalls beurteilt. Auch Expositionen bei Hobbyarbeiten oder durch die Umwelt werden mitberücksichtigt. Eine vermehrte Stoffaufnahme durch ungenügende persönliche Hygiene kann für den einzelnen Arbeitnehmenden beurteilt werden, zudem auch die Wirkung von Schutzmassnahmen wie Atem- oder Hautschutz. Ausserdem werden Interaktionen und unterschiedliche Abbauraten miteinbezogen. Die Kontinuität der Überwachung wird erleichtert, indem bei einzelnen Parametern eine integrierte Exposition über eine gewisse Zeit berücksichtigt wird. Während beim Air Monitoring nur die aktuelle Situation dargestellt wird (in der Regel ein paar Messstunden), kann beim Biomonitoring je nach Halbwertszeit des biologischen Parameters entweder eine Aussage über eine akute Belastung (z.B. bei organischen Lösungsmitteln im Blut) oder über eine langfristig stattgehabten Absorption und Speicherung (z.B. bei Metallen im Blut, DDT oder PCB) gemacht werden.

Beeinflussung der inneren Belastung

Zwischen der Konzentration eines Arbeitsstoffes in der Raumluft und der Wirkung am Zielorgan können mehrere Variablen die Dosis-Wirkungs-Beziehung beeinflussen (Abb. 1):

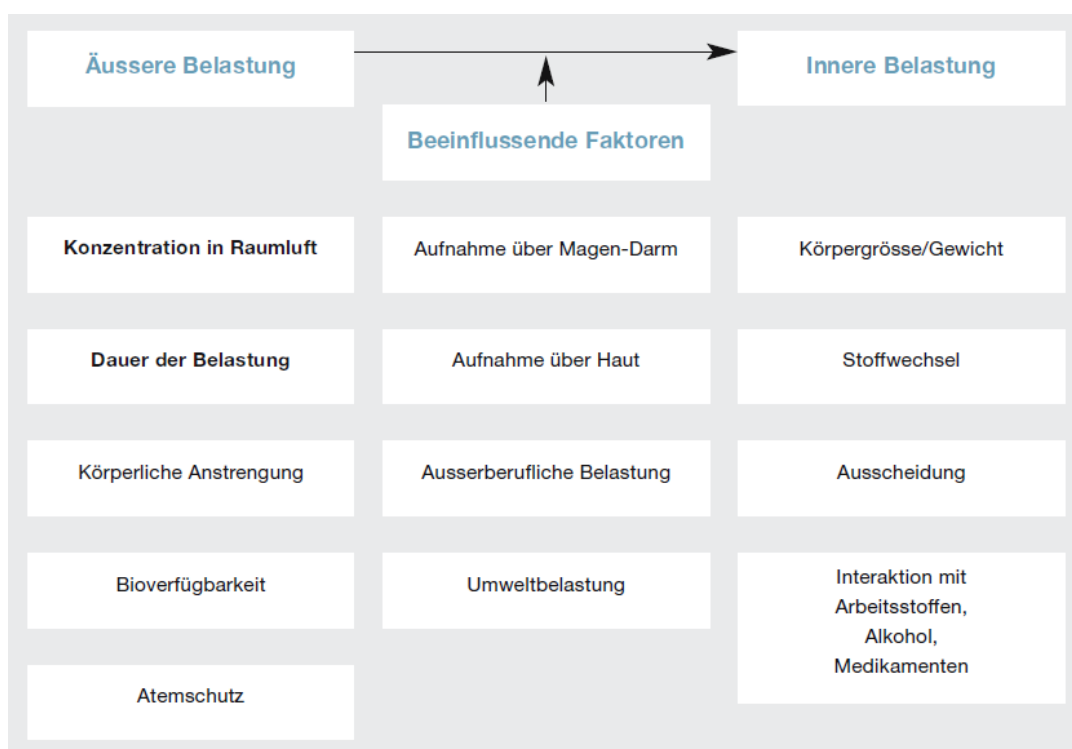


Abbildung 1: Beeinflussende Faktoren zwischen der äusseren und der inneren Belastung

Beeinflussende Faktoren sind im Bereich der Atemwege das Ausmass der körperlichen Belastung, die Bioverfügbarkeit und das Tragen eines Atemschutzes. Weitere beeinflussende Faktoren sind eine zusätzliche Aufnahme des Arbeitsstoffes über den Magen-Darm-Trakt und die Haut. Faktoren wie ausserberufliche Belastungen und Umweltbelastungen sowie individuelle Faktoren wie Körpergrösse, Körpergewicht, interindividuelle Unterschiede im Bereich des Stoffwechsels und der Ausscheidung sowie Interaktionen mit Arbeitsstoffen, Medikamenten oder Alkohol können die Beziehung zwischen äusserer Belastung und Wirkung am Zielorgan ebenfalls beeinflussen.

Hautdurchgängigkeit

Eine besondere Bedeutung hat die perkutane Aufnahme von Arbeitsstoffen. Bei gut hautgängigen Stoffen mit geringem Dampfdruck und damit verhältnismässig geringer Arbeitsstoffaufnahme über die Atemwege ist die Gefährdung durch die perkutane Resorption deutlich höher als die Gefährdung durch das Einatmen der Arbeitsstoffe. Bei Verletzungen der Hornschicht, beispielsweise bei einem Ekzem, kann die Aufnahme in den Körper entscheidend verstärkt werden und sogar bedeutender als die Resorption über die Lunge sein. Dabei genügen selbst minimale Hautläsionen für eine signifikante Erhöhung der Belastung mit Gefahrstoffen. Beispiele von Stoffen, bei denen die Hautresorption für das Auftreten einer Vergiftung besonders wichtig ist, sind Phenol, aromatische Amine, Nitroverbindungen, Organophosphate (beispielsweise in Pflanzenschutzmitteln), oder die Klasse von Glykolethern. Organische Lösungsmittel, welche per se nicht hautresorptiv sind, können in Kombination mit anderen Substanzen wie DMSO, DMF oder Glykolverbindungen durch die Haut aufgenommen werden (Carrier-Effekt). Neben der Resorption durch direkten Hautkontakt kann die Aufnahme auch über kontaminierte Kleidung oder über die Gas- und Dampfphase eines Lösungsmittels geschehen. Letzteres konnte für 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffverbindungen, DMF, Schwefelkohlenstoff oder N-Methylpyrrolidon gezeigt werden. Stoffe, bei denen die Hautresorption besonders zu beachten ist, werden in der Grenzwertliste mit H, das heisst Hautresorption, bezeichnet. Dies sind gegenwärtig fast 300 Arbeitsstoffe (von insgesamt 774 Einträgen).

Interaktionen und Metabolismus

Einen weiteren beeinflussenden Faktor zwischen der äusseren Belastung und der Wirkung im Zielorgan stellen Interaktionen dar. Man unterscheidet toxikokinetische und toxikodynamische Interaktionen. Toxikokinetische Interaktionen betreffen die Absorption, Verteilung, Biotransformation und die Ausscheidung. Toxikodynamische Interaktionen können im Bereich von Rezeptoren für Arbeitsstoffe auftreten.

Bei der Hemmung der Detoxifizierung kommt es zu erhöhten Serumkonzentrationen der Arbeitsstoffe und andererseits zu verzögerter und mit einem geringeren Peak einhergehender Ausscheidung von Metaboliten im Urin, was zu Fehlinterpretationen führen kann. Der Metabolismus kann aber umgekehrt auch aktiviert werden und die innere Belastung nimmt ab. Generell kann die Wirkung eines Arbeitsstoffes durch andere Stoffe abgeschwächt (Antagonismus) oder im Sinne einer überadditiven Wirkung verstärkt werden (Synergismus).

Relevante Interaktionen von **Arbeitsstoffen** im Sinne einer Hemmung des Stoffwechsels durch den zweiten Arbeitsstoff wurden beispielsweise für die Stoffpaare Toluol/Hexan, Tetrachlorethen/Trichlorethan, Methylethylketon/Hexan sowie Methanol/Dichlormethan gezeigt. Eine gegenseitige Hemmung des Stoffwechsels zweier Arbeitsstoffe ist ebenfalls möglich. Dies

wurde beispielsweise bei den Arbeitsstoffen Toluol/Xylol, Toluol/Styrol und Toluol/Benzol beobachtet. Andererseits kann der Metabolismus durch einen anderen Arbeitsstoff auch beschleunigt werden, wie im Falle einer gleichzeitigen Einwirkung von Toluol/Ethylacetat, Xylol/Butylacetat oder Aceton/Styrol.

Auch ausserberufliche Faktoren können die Beziehung zwischen äusserer Belastung und Wirkung auf das Zielorgan und damit die Parameter des Biomonitoring beeinflussen. So kann der Metabolismus von Xylol, Styrol, Trichlorethan, Methylethylketon und Toluol unter akuter Einwirkung von **Alkohol** inhibiert werden, womit die Konzentrationen der Arbeitsstoffe im Blut ansteigen und die Konzentrationen der Metaboliten im Urin abnehmen. Gezeigt wurde auch eine verzögerte Ausscheidung von N-Methylformamid im Urin als Parameter der Belastung gegenüber Dimethylformamid (DMF) unter Alkoholeinfluss.

Bei **Rauchern** kommt es zu einer zusätzlichen Belastung beispielsweise gegenüber Kohlenmonoxid, Cadmium, Nickel und polyzyklischen Kohlenwasserstoffen; Raucher weisen damit höhere Konzentrationen dieser Stoffe im Blut und im Urin auf als Nichtraucher. Erhöhte innere Belastungen können bei Rauchern aber auch durch die Kontamination der Zigaretten resultieren, beispielsweise wenn an Arbeitsplätzen mit Bleibelastungen geraucht wird.

Interaktionen zwischen **Medikamenten** und Arbeitsstoffen, die sich durch das Biomonitoring zeigen lassen oder die Ergebnisse des Biomonitoring verändern, sind bisher nicht systematisch untersucht worden. So können beispielsweise Medikamente wie Nitrite, Nitroglycerin oder Sulfonamide zu einer Methämoglobinaemie führen und das Biomonitoring für Methämoglobin erzeugende Arbeitsstoffe erschweren.

Die Konzentration eines Arbeitsstoffes am Zielorgan hängt auch von **genetischen Unterschieden** der metabolisierenden Enzyme ab. Bekannte Beispiele sind Polymorphismen der CYP450-Isoenzyme, der Glutathion-S-Transferase oder der N-Acetyltransferase.

Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte

Die Laborresultate, welche im Rahmen eines Biomonitorings erhalten werden, werden mit den biologischen Arbeitsstofftoleranzwerten (BAT-Werte) verglichen. Zur Erinnerung: Zur Beurteilung der äusseren Belastung werden die Konzentrationswerte in der Luft bestimmt und mit dem MAK-Wert¹ verglichen.

Der BAT-Wert beschreibt die arbeitsmedizinisch-toxikologisch abgeleitete Konzentration eines Arbeitsstoffes, seiner Metaboliten oder eines Beanspruchungsindikators im entsprechenden biologischen Material, bei dem im allgemeinen die Gesundheit eines Beschäftigten auch bei wiederholter und langfristiger Exposition nicht beeinträchtigt wird.

BAT-Werte beruhen auf einer Beziehung zwischen der äusseren und inneren Exposition oder zwischen der inneren Exposition und der dadurch verursachten Wirkung des Arbeitsstoffes. Dabei orientiert sich die Ableitung des BAT-Wertes an den mittleren inneren Expositionen.

¹ MAK-Wert (maximaler Arbeitsplatz-Konzentrationswert) = höchstzulässige Durchschnittskonzentration eines Arbeitsstoffes in der Luft, die in der Regel bei Einwirkung während einer Arbeitszeit von 8 Stunden täglich und bis 42 Stunden pro Woche über die gesamte Lebensarbeitszeit bei der ganz stark überwiegenden Zahl der gesunden am Arbeitsplatz Beschäftigten die Gesundheit nicht gefährdet.

Der BAT-Wert gilt als überschritten, wenn bei mehreren Untersuchungen einer Person die mittlere Konzentration des Parameters oberhalb des BAT-Wertes liegt. Aus einer alleinigen Überschreitung des BAT-Wertes kann nicht notwendigerweise eine gesundheitliche Beeinträchtigung abgeleitet werden (Ausnahmen sind Substanzen mit akuttoxischen Effekten: siehe unten). Die Ursache liegt darin, dass die Untersuchungen über die Beziehung zwischen äusserer und innerer Belastung in der Regel eine erhebliche Streuung der biologischen Parameter und die Laborresultate im Rahmen eines Biomonitorings eine hohe Variabilität (siehe unten) aufweisen. Zusammen mit der Tatsache, dass aus den Studien in der Regel der biologische Toleranzwert als Mittelwert abgeleitet worden ist und eine scharfe Grenze zwischen gefährdenden und nicht gefährdenden Expositionen nicht bestimmt werden kann, werden die biologischen Toleranzwerte von vielen Komitees nicht als Höchstwert bei einem einzelnen Arbeitnehmenden definiert.

BAT-Werte, welche sich auf eine Summe von Parametern beziehen

Wenn sich der BAT-Wert auf eine Summe von biologischen Parametern bezieht, so ist der BAT-Wert lediglich in Masseneinheiten angegeben - eine Umrechnung in molare Einheiten ist nicht möglich. Beispiele für BAT-Werte, welche sich auf eine Summe von Analysewerten beziehen, sind der BAT-Wert für die Summe von Mandelsäure + Phenylglyoxylsäure beim Biomonitoring von Styrol oder Ethylbenzol oder der BAT-Wert für die Summe von 2,5-Hexandion + 4,5-Dihydroxy-2-hexanon beim Biomonitoring von n-Hexan.

Biologische Toleranz- und Grenzwerte in anderen Ländern

DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft	BAT	Biologischer Arbeitsplatz-Toleranzwert
		BLW	Biologischer Leitwert
		EKA	Expositionsäquivalent für krebserzeugende Arbeitsstoffe
AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe	BGW	Biologische Grenzwerte (gemäss TRGS 903) Äquivalenzwerte (gemäss Bekanntmachung 910)
SCOEL	Scientific Committee on OELs of the European Union	BLV	Biological Limit Value
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists (USA)	BEI	Biological Exposure Indices
FIOHSH	Finnish Institute of Occupational Health	BAL	Biological Action Level
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (France)	VLB	Valeur Limite Biologique

Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung

Von BAT-Werten müssen Referenzwerte für die Bevölkerung abgegrenzt werden. Referenzwerte stellen Durchschnittswerte für die nicht-belastete Bevölkerung dar. Sie sind deutlich tiefer als Grenzwerte für Arbeitnehmer, denn die Allgemeinbevölkerung kann bis 24 h pro Tag exponiert sein und die exponierten Personen umfassen auch Kinder, Betagte oder Kranke, welche besonders sensibel sein können.

In der MAK-Liste der Deutschen Forschungsgemeinschaft werden ausserdem sogenannte Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR) publiziert, welche die Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung im erwerbsfähigen Alter beschreiben. Bei ihrer Überschreitung treten nicht notwendigerweise adverse Effekte auf.

Eine Zusammenstellung einiger bekannter Referenz- und Hintergrundwerte findet sich in folgender Tabelle:

DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft	BAR	Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte
UBA	Human-Biomonitoring-Kommission des Umweltbundesamts (Deutschland)		Referenzwerte
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (France)	VBR	Valeurs Biologique de Référence
CDC	Centers of Disease Control (USA)	Referenzwerte	National Health and Nutrition Examination Survey

Notationen

In der Grenzwertliste finden sich zu jedem BAT-Wert Angaben zum Medium, in welchem der biologische Parameter bestimmt werden muss, zum Probenahmezeitpunkt, zur Spezifität des biologischen Parameters etc.:

Medium

Die Wirkung am Zielorgan wird durch Bestimmung eines biologischen Parameters im geeigneten Medium abgeschätzt:

- In der Regel bestimmt man den biologischen Parameter im **Urin**, da Urin einfach gewonnen werden kann. Urin eignet sich besonders für das Monitoring von hydrophilen Biomarkern mit kleinem Molekulargewicht. Im Urin kann eine Substanz auch nach Belastungsende teilweise noch längere Zeit nachgewiesen werden, während der Stoff im Blut bereits nicht mehr detektierbar ist.
- Der beste Indikator für die innere Belastung ist der Nachweis der ursprünglichen Substanz im **Blut**, denn die Belastung des Körpers spiegelt sich in diesem Medium direkt ab. Ist ein Stoff über längere Zeit im Blut nachweisbar, so ist an eine Akkumulation im Körper mit langsamer Stoffabgabe aus den Reservoirs zu denken (siehe Schwermetalle). Die Blutentnahme ist für den Arbeitnehmer unangenehmer als eine Urinprobe. Ein Stoff kann im Vollblut oder seltener im Serum/Plasma bestimmt werden. Auch Untersuchungen der Erythrozytenfraktion sind möglich, allerdings ist dies nur bei wenigen Stoffen der Fall (Acetylcholinesterase oder Epoxypropan). Besonders geeignet ist Blut

bei der Bestimmung von makromolekularen Addukten, Hämoglobinarten, schwach metabolisierten Lösungsmitteln (z.B. PER).

- Selten wird die **Ausatemluft** analysiert, dies insbesondere bei stabilen, wenig metabolisierten, hydrophoben VOCs (flüchtigen organischen Verbindungen)
- **Haaranalysen** sind in der Arbeitsmedizin nur in Ausnahmefällen aussagekräftig (Exposition gegenüber anorganischen Arsenverbindungen, organischen Bleiverbindungen und Methylquecksilber).

Zeitpunkt der Probenahme

Der richtige Zeitpunkt der Probenahme ist absolut essentiell, um aussagekräftige Resultate zu erhalten. Besonders wichtig ist hierbei die Kenntnis der Halbwertszeit. Beispiele von Halbwertszeiten bzw. Angaben über die Toxikokinetik finden sich zum Beispiel in Patty's Industrial Hygiene (Chapter 13), der GESTIS-Stoffdatenbank (<http://gestis.itrust.de>), der GDL-Gefahrstoffdatenbank der Länder (<https://www.gefahrstoff-info.de/igs/>) oder bei der ACGIH: Biological Indices Values, Introduction. Man unterscheidet im Wesentlichen drei verschiedene Probenahmezeitpunkte:

- Für Substanzen mit sehr **langer Halbwertszeit** und Akkumulation im Organismus über Jahre besteht keine Beschränkung für den Probenahmezeitpunkt. Die Abgabe der Stoffe aus den Reservoirs erfolgt relativ konstant und unabhängig von der Konzentration in der Aussenwelt. Dies ist bei vielen Metallen der Fall (Aluminium, Blei, Cadmium etc.).
- Bei Parametern mit **kürzeren Halbwertszeiten** ist die Probe in der Regel nach Expositionsende bzw. Schichtende oder nach mehreren vorangegangenen Schichten zu entnehmen. Der Stoff kann über eine Schicht akkumulieren und erreicht die höchste Konzentration bei Schichtende.
- Eine Probenahme kann ausnahmsweise auch vor einer nachfolgenden Schicht geschehen: Dies trifft bei der Bestimmung von anorganischem Quecksilber im Urin oder Tetracloräthen im Blut zu. Beide Substanzen weisen im Körper eine lange Halbwertszeit auf.

Spezifität des biologischen Parameters

- **Nicht spezifische Parameter**, die auch bei Expositionen gegenüber anderen Arbeitsstoffen gemessen werden und damit allenfalls durch spezifische Parameter zu ergänzen sind, werden mit «N» bezeichnet.
- Parameter, die **durch eine Exposition der Umwelt** beeinflusst werden, werden mit «X» bezeichnet. Ein solcher Parameter ist beispielsweise Hippursäure im Urin als Parameter der Toluolexposition, da die Hippursäure durch die Aufnahme von Benzoesäure in der Nahrung mitbeeinflusst wird.

Schwierig zu interpretierende Parameter

Analysestoffe, bei denen die quantitative Interpretation schwierig ist, werden mit «Q» bezeichnet. Solche Parameter stellen einen Screeningtest dar.

Akuttoxische Stoffe

Arbeitsstoffe mit akuttoxischen Effekten weisen die Notation „T“ auf; bei diesen Stoffen gilt der BAT-Wert als Höchstwert im Einzelfall und darf nicht überschritten werden. Beispiele sind Phosphorsäureester, Anilin, Dichlormethan oder Kohlenmonoxid.

Kanzerogene mit Schwellenwert

Kanzerogene der Klassen C1_A und C1_B mit Schwellenwert sind mit # gekennzeichnet; bei diesen Stoffen ist mit Einhaltung des BAT-Werts nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko zu rechnen. Ein Beispiel hierfür ist Cadmium. Kanzerogene der Klasse C2 werden aus arbeitshygienischer Sicht wie nicht-krebserregende Substanzen behandelt.

Durchführung eines Biomonitoring-Programms

Ein Biomonitoring gliedert sich in drei Schritte:

- Präanalytik: Überlegungen zur Indikationsstellung, Messstrategie, Messplan, biologischem Material, Zeitpunkt der Probenahme, Lagerung, Transport des biologischen Materials
- Analytik: Durchführung der Untersuchung des biologischen Materials im Labor (beachte Qualitätssicherung). Anerkannte Analyseverfahren werden in der Grenzwertliste angegeben.
- Postanalytik: Befundinterpretation

Indikationsstellung

Ein Biomonitoring wird im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge, der Abklärung von Berufskrankheiten, der Beurteilung von Arbeitsplätzen als Ergänzung von Raumluftmessungen und der Dokumentation von Belastungen über längere Zeit angewendet. Um die Indikation für eines Biomonitoring-Programms stellen zu können, ist in der Regel ein Betriebsbesuch durchzuführen, evt. gemeinsam mit einem Arbeitshygieniker. Ein Biomonitoring erfordert das Einverständnis des Arbeitnehmers. Dies setzt eine ausführliche Information über Ziel der Untersuchung und Verwendung der Ergebnisse voraus. Zu beurteilen sind Arbeitsverfahren, Arbeitsabläufe und Arbeitszeit, Gefahrstoffe und Expositionsmöglichkeiten gegenüber diesen. Die Durchführung eines biologischen Monitorings ist in folgenden Situationen gerechtfertigt:

- Exposition gegenüber Gefahrstoffen mit tiefem Dampfdruck oder mit guter Hautresorption
- Bedingungen, bei denen der orale Aufnahmeweg von Gefahrstoffen von Bedeutung sein kann zum Beispiel bei mangelnder persönlicher Arbeitshygiene
- Exposition gegenüber Gefahrstoffen mit langen biologischen Halbwertszeiten
- Substanzen mit Interaktionen
- Situationen bei denen eine Raumluftmessung schwierig durchzuführen oder zu interpretieren ist, z.B. bei Tragen von Atemschutz, Arbeiten in engen Räumen, Reparaturarbeiten, Stördiensten, Arbeiten im Freien, stark schwankenden Raumluftkonzentrationen oder intermittierender Exposition bei häufigem Verlassen des Arbeitsplatzes

- Überprüfung der Wirkung von persönlichen und/oder technischen Schutzmassnahmen oder bei signifikanten Änderungen der Produktionsabläufe/-methoden
- Individuelle Risikoabschätzung bei Expositionen gegenüber kanzerogenen, mutagenen oder reprotoxischen Substanzen
- Gefahrstoffbelastungen, welche durch schwere körperliche Arbeit oder alternative Arbeitszeitmodelle (>8 Stunden/Tag; >5 Tage/Woche) modifiziert wird
- Identifikation von Bereichen oder Gruppen von Arbeitnehmenden mit Exposition gegenüber Substanzen insbesondere im Rahmen von Umgebungsabklärungen bei Auftreten von Berufskrankheitsfällen oder unfallartigen Expositionen

Ein Biomonitoring-Programm sollte folgende Eigenschaften erfüllen:

- Spezifisch
- Sensibel
- Geringe intra-individuelle Variabilität
- Validierte Analysemethoden vorhanden
- Machbarkeit der Analysen (Kosten, technische Umsetzbarkeit, geringe Invasivität)
- Gute Korrelation zwischen interner Dosis mit externer Expositionsdosis und/oder interner Dosis und der Wirkung
- Quantitative Beurteilung ist möglich
- Vorhandensein von BAT- oder sonstigen Referenzwerten
- Kenntnisse bezüglich der Arbeitsplatzverhältnisse (Betriebsbesuch)
- Aufklärung der betroffenen Mitarbeitenden und der im Betrieb verantwortlichen Personen bezüglich Inhalt und Zweck der Untersuchungen
- Ein vom Betrieb beigezogener ASA-Arzt ist vorhanden

Planung eines konkreten Programms

Liegt eine klare Indikationsstellung für ein Biomonitoring vor, muss ein konkretes Programm geplant werden. Hierzu gehören: Festlegung des biologischen Parameters, des Mediums, des Zeitpunkts der Probenahme, der Untersuchungsintervalle, und des Analyseverfahrens. Die Grenzwertliste gibt für jeden biologischen Parameter Auskunft über das Medium, den Zeitpunkt der Probenahme und das Analyseverfahren. Das Untersuchungsintervall muss vom Arbeitsarzt selber festgelegt werden. Vorschläge hierzu finden sich in der S1-Leitlinie der DGAUM.

Der Betrieb und der untersuchende Arbeitsmediziner müssen über den Ablauf des Biomonitorings über folgende Punkte informiert werden:

- Gefahrstoff, gesundheitliche Gefährdung
- Welcher biologische Parameter wird untersucht
- Welches Material wird untersucht
- Welches ist der sinnvollste Probeentnahme-Zeitpunkt
- Wie erfolgt die Probenahme
- Wie werden Proben aufbewahrt oder transportiert
- Normintervalle und Dauer der BM-Kampagne
- Aufklärung über die ärztliche Schweigepflicht: Biomonitoring-Resultate unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Resultate werden von der Suva bei unauffälligen Be-

funden nicht mitgeteilt. Bei erhöhten Werten erfolgt die Kontaktaufnahme in erster Linie mit der untersuchten Person. Die Resultate dürfen dem Arbeitgeber oder Sicherheitsbeauftragten nur bei Einverständnis der untersuchten Person mitgeteilt werden. Ansonsten dürfen die Resultate nur in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt werden. Dies ist jedoch wichtig, damit rechtzeitig bei mehrfach erhöhten Werten die arbeitshygienischen Massnahmen überprüft werden können bzw. auf unzureichende Schutzmassnahmen hingewiesen werden können.

Ablauf der Probenahme

Generell ist bei der Probenahme entsprechend den Empfehlungen des zuständigen Labors vorzugehen. Ansonsten können publizierte Leitlinien zu Rate gezogen werden, wie z.B. die S1-Leitlinie der DGAUM:

1. Für Analysen von Parametern in Blut, Plasma und Erythrozyten:
 - Probengewinnung durch Venenpunktion
 - Reinigung der Punktionsstelle mit einem lösemittelfreien Desinfektionsmittel
 - Abnahme in Probengefässe mit Antikoagulanzzusatz, wie EDTA (z.B. EDTA-Monovetten oder Vacutainer)
 - Plasmagewinnung (Zentrifugation) ist unmittelbar nach der Blutabnahme durchzuführen, Erythrozytengewinnung (Waschvorgänge) muss innerhalb weniger Stunden nach Blutabnahme erfolgen („zeitnah“)
 - besondere Probengefässe für leichtflüchtige organische Substanzen (z.B. Toluol, Xylol, Dichlormethan, Tetrachlorethen): ca. zwei Milliliter einer frischen Blutprobe mit einer Einmalspritze in eine Stechampulle, welche als Lager- und Transportgefäss dient, geben
 - Lagerung meist bei 4° C im Kühlschrank für mehrere Stunden bis maximal 5 Tage möglich
 - möglichst rascher Transport in das analytische Labor
2. Für Analysen von Parametern im Urin gilt:
 - Probengewinnung (i.d.R. Spontanurin) nach Ablegen der Arbeitskleidung und Händewaschen
 - Sammlung direkt in Urinbecher (50-100ml Weithalsgefässe); ggf. sind speziell gereinigte und geschlossen gelagerte Urinbecher zur Vermeidung von Vor-Kontaminationen zu verwenden /z.B. für Aluminium)
 - ggf. Umfüllung eines Aliquotes in Urin-Monovetten
 - besondere Probengefässe für leichtflüchtige organische Substanzen (z.B. Aceton, Methanol, s. unten): ca. zwei Milliliter einer Spontanurinprobe mit einer Einmalspritze in eine Stechampulle, welche als Lager und Transportgefäss dient, geben
 - Lagerung meist bei 4°C im Kühlschrank bis zu maximal 5 Tagen möglich
 - möglichst rascher Transport in das analytische Labor
 - Die Proben müssen eindeutig gekennzeichnet sein (Name, Geburtsdatum, Art des biologischen Materials, Probenahmezeitpunkt). Achtung: die Plasma- und Erythrozytengewinnung muss vor dem Tieffrieren erfolgen.

3. Medium: In der Grenzwertliste ist angegeben, in welchem Medium der biologische Parameter bestimmt werden soll.
4. Zeitpunkt der Probenahme: Der Zeitpunkt der Probenahme ist der schweizerischen Grenzwertliste zu entnehmen.
5. Versand der Proben: Grundsätzlich sollen die Proben gleich nach der Gewinnung an das Labor gesendet werden. In seltenen Fällen müssen die Proben vor der Analyse dauernd gekühlt aufbewahrt werden.

Interpretation der Laborresultate

Bei der Beurteilung eines Laborresultats interessiert in erster Linie, ob die Konzentration des biologischen Parameters den BAT-Wert überschreitet. Eine einmalige Überschreitung des BAT-Werts darf dabei nicht als pathologisch angesehen werden, da eine hohe Variabilität in den Resultaten zu erwarten ist – erst bei mehrfacher Überschreitung eines BAT-Werts sind Massnahmen zu treffen. Gründe für die hohe inter- und intraindividuelle **Variabilität** der Resultate im Biomonitoring sind insbesondere folgende Faktoren:

- Nicht-spezifischer Parameter
- Unterschiedliche Löslichkeit im Blut, abhängig von der Mahlzeit
- Unterschiedliche dermale Absorption, abhängig vom Hautzustand, Feuchtigkeit, Temperatur etc.
- Unterschiedliche Verteilung im Körper abhängig von dessen Zusammensetzung
- Unterschiedlicher Metabolismus abhängig von der Aktivität der Enzyme, von Interaktionen (Medikamente, Tabakrauch, Alkohol, etc.), Blutfluss, Proteinbindung
- Lungenventilation und Herzleistung bei pulmonal abgegebenen Stoffen, renale Filtration bei renal ausgeschiedenen Stoffen
- Hintergrundbelastung und Umwelteinflüsse: Bei der Diskussion der Messwerte ist auf den Unterschied zwischen Referenzwerten für die beruflich nicht belastete Bevölkerung und den BAT-Werten hinzuweisen. Während ein Überschreiten des Referenzwertes für die beruflich nicht belastete Bevölkerung lediglich eine zusätzliche berufliche Belastung gegenüber der Umweltbelastung anzeigt, ist bei Überschreiten des BAT-Wertes, insbesondere wiederholten Überschreitungen, die Möglichkeit des Auftretens adverser Effekte abzuklären.
- Ungenaue Sampling-Time. Der Probenahmezeitpunkt ist von entscheidender Bedeutung
- Die Laborwerte bei der Bestimmung von **Metallen** können durch den Mineralgehalt der Ernährung und des Trinkwassers, das Alter des Arbeiters (höheres Alter bedeutet höhere Konzentration), Rauchen, Co-Exposition gegenüber anderen Metallen mit Konkurrenz um die Bindungsstellen, Behandlung mit Komplexbildnern wie EDTA, DMPS oder DMSA etc. beeinflusst werden

Mehrfach auffällige Biomonitoring-Befunde legen den Schluss nahe, dass die arbeitshygienischen Verhältnisse resp. die Schutzmassnahmen mangelhaft sind. Präventionsmassnahmen sind dann in der Regel notwendig.

Bei Stoffen mit akut-toxischen Effekten und krebserregende Stoffe ohne Schwellenwert gelten besondere Regeln für die Beurteilung der Resultate:

- Stoffe mit **akut-toxischen Effekten**, bei denen der BAT-Wert ein Höchstwert darstellt und auch im Einzelfall nie überschritten werden darf; diese Stoffe sind in der Grenzwertliste besonders gekennzeichnet.
- Beim Biomonitoring von **krebserregenden, schwellenlosen Stoffen** der Kategorie C1A und C1B ist das Minimierungsgebot anzuwenden.

Weitere zu beachtende Punkte bei der Interpretation

- Bei der Bestimmung von Arbeitsstoffen im Blut ist die perkutane Aufnahme zu beachten, da **peripher venös gemessene Werte** bei einer Venenpunktion am Arm nicht immer dem gemischtvenösen Wert entsprechen.
- Über welche **Zeitspanne der Exposition** der biologische Parameter Auskunft gibt, hängt von der Halbwertszeit des Parameters ab. So korreliert beispielsweise die Neurotoxizität von organischen Lösungsmitteln in erster Linie mit der aktuellen Konzentration im Blut, während die Nephrotoxizität von Cadmium mit der akkumulierten Menge des Metalls zusammenhängt – diese hängt wiederum nicht mit dem Schichtmittelwert in der Luft zusammen, sondern eher mit der Konzentration im Urin. Eine Tabelle, inwiefern die Konzentration eines biologischen Parameters mit der stattgehabten Exposition in den letzten Stunden, Tagen, Wochen oder Jahren zusammenhängt, findet sich beispielsweise in Tabelle 1 des Kapitels „Sources of variability in biological monitoring“ von ACGIH’s Biological Exposure Indices, Introduction.
- **Eine starke Konzentration oder Verdünnung des Urins** kann ebenfalls zu Interpretationsproblemen führen. Bei der Festlegung von Grenzwerten klärt die zuständige Grenzwertkommission ab, ob für Bestimmungen von Metaboliten oder Arbeitsstoffen im Urin eine Korrektur durch Kreatininbezug vorzunehmen ist (siehe Anhang „Kreatininbezug von Laborresultaten“ unten). Es wäre auch möglich, die Resultate mittels Bezug auf das spezifische Uringewicht zu normalisieren, was aber bei der Bestimmung von BAT-Werten keine Anwendung findet. Sofern biologische Parameter vorwiegend durch Filtration in den Glomeruli ausgeschieden werden, ist ein Kreatininbezug in der Regel angezeigt (siehe Phenole, Glucuronide, organische Säuren etc.). Wenn die Ausscheidung vorwiegend durch tubuläre Diffusion geschieht, wird in der Regel auf den Kreatininbezug bei der Festlegung von BAT-Werten verzichtet. Auch der Kreatininbezug im Rahmen des Biomonitorings hat seine Grenzen. Bei stark konzentriertem Urin mit Kreatininwerten über 3 Gramm/Liter oder stark verdünntem Urin mit Kreatininwerten unter 0.3 Gramm/Liter wird empfohlen, auf eine Interpretation des Messwertes zu verzichten und die Analyse zu wiederholen. Beachte: Es ist nicht möglich, eine vermehrte Diurese von einer Verdünnung mit Wasser zu unterscheiden.

Interpretation der Belastung bei Vorliegen von Luftmessungen und Biomonitoring-daten

Wenn sowohl Messungen in der Raumluft und als auch biologische Messungen durchgeführt werden, ergeben sich bei der Auswertung der Resultate grundsätzlich vier Möglichkeiten (Abb. 2): 1) MAK-Wert und BAT-Wert werden eingehalten; 2) der MAK-Wert wird überschritten, der BAT-Wert wird eingehalten; 3) der MAK-Wert wird eingehalten, der BAT-Wert wird jedoch überschritten; 4) beide Grenzwerte werden überschritten. Während bei Einhalten oder Überschreiten der Grenzwerte mit beiden Methoden keine Interpretationsschwierigkeiten entstehen, geht es bei der Diskrepanz einer Beurteilung anhand des MAK-Wertes und des BAT-Wertes darum, diese zu bewerten.

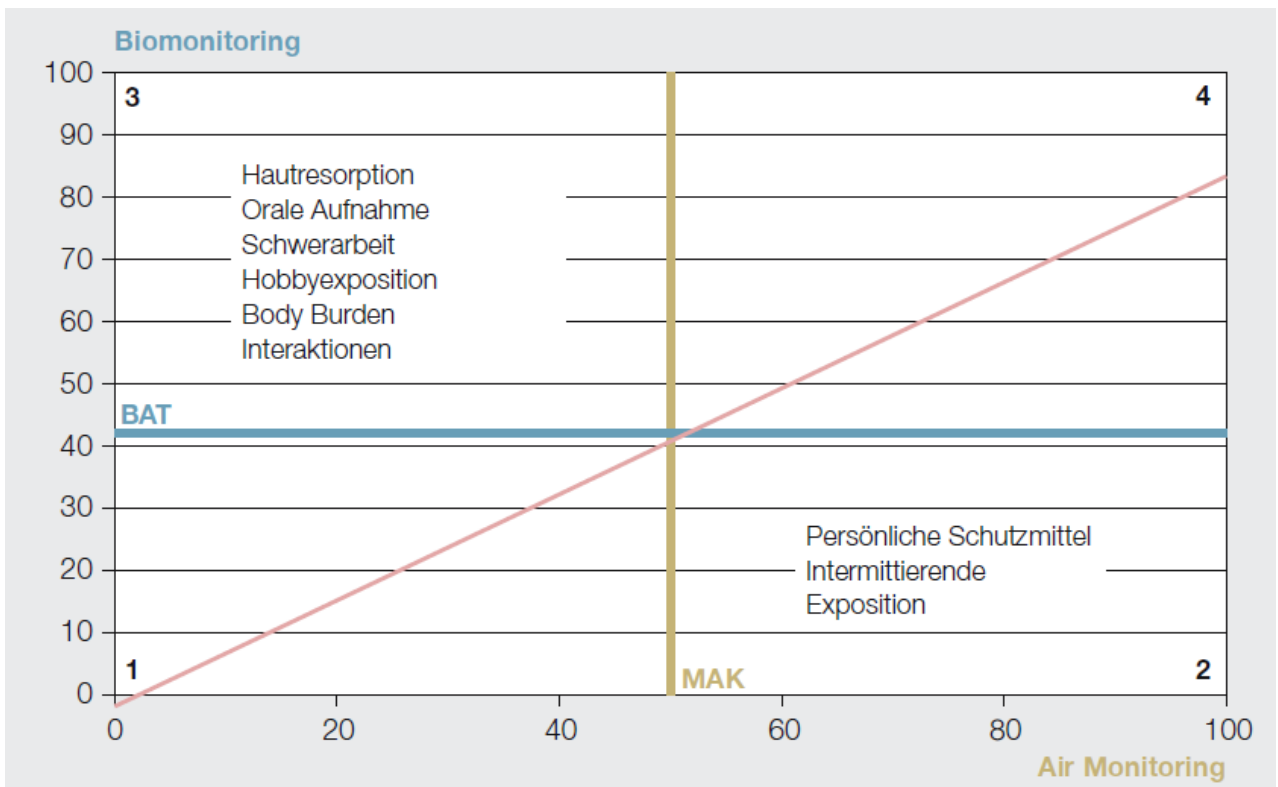


Abbildung 2: Bewertung einer Arbeitssituation anhand des MAK- und BAT-Werts

Wenn nur der BAT-Wert überschritten ist, der MAK-Wert aber eingehalten wird, sind als mögliche Ursachen eine zusätzliche Hautresorption des Arbeitsstoffes, eine Aufnahme durch den Magen-Darm-Trakt, ungenügende persönliche Hygiene, eine erhöhte Aufnahme über die Atemwege bei körperlicher Arbeit, eine zusätzliche Belastung durch Hobbyarbeiten oder Umweltfaktoren oder eine zeitlich zurückliegende unzulässige Belastung durch den Arbeitsstoff, wenn die biologischen Parameter das Body Burden aufgrund der langen Halbwertszeit anzeigen, zu erwägen. Interaktionen mit Arbeitsstoffen oder Alkohol können ebenfalls zu dieser Konstellation führen.

Wenn der MAK-Wert überschritten, der BAT-Wert jedoch eingehalten wird, kann das Tragen persönlicher Schutzmittel dazu führen, dass trotz einer unzulässig hohen Exposition in der Raumluft die innere Belastung gering bleibt. Eine hohe äussere Belastung ist allenfalls nur intermittierend zu messen und wird durch einen biologischen Parameter nicht erfasst, da diese unter Umständen eine Belastung über längere Zeit anzeigt.

Entsprechend der Interpretation sind die Lösungsansätze zu wählen. Bei isolierter Überschreitung des BAT-Wertes sind vor allem persönliche Schutzmittel und die persönliche Hygiene

unter die Lupe zu nehmen und zusätzliche ausserberufliche Belastungen oder Interaktionen müssen gesucht und ausgeschlossen werden. Wenn der MAK-Wert isoliert überschritten wird, ist der Einsatz technischer und organisatorischer Massnahmen zu erwägen.

Biomonitoring von Arbeitsstoffen ohne BAT-Wert

Für die meisten Arbeitsstoffe können zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine BAT-Werte festgelegt werden, weil nicht genügend toxikologische Daten vorliegen. Findet sich kein Schweizer BAT-Wert, so können biologische Grenzwerte anderer Komitees (siehe z.B.

www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html, www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Biomonitoring/), Fachliteratur (beispielsweise Lauwerys and Hoet: "Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring"), Studien, Reviews oder Metaanalysen zur Beurteilung von Analysenergebnissen eines Biomonitorings herangezogen werden.

Allenfalls kann auch die 90%-Perzentile der Messungen von Betrieben mit optimalen Bedingungen als Vergleich herangezogen werden [Cocker, HSE, 2016].

Neben den biologischen Grenzwerten am Arbeitsplatz existieren manchmal auch Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung (siehe oben). Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung können zum Beispiel als Triagewerte beim Screening von Biomonitoringdaten bzw. bei der Beurteilung der Wirksamkeit eingesetzter Schutzmassnahmen verwendet werden. Eine Überschreitung eines Referenzwertes bedeutet nicht, dass beim Arbeitnehmer adverse Effekte auftreten müssen.

Generell gilt, dass bei fehlenden BAT-Werten ein Biomonitoring nur restriktiv eingesetzt werden soll, denn ohne Grenzwert kann nicht sicher beurteilt werden, ob ein Laborwert im gefährlichen oder ungefährlichen Bereich ist. Ein Biomonitoring ohne Grenzwert kann zum Beispiel von Nutzen sein, wenn Schutzmassnahmen eingeführt wurden und man den Verlauf beurteilen möchte oder wenn man die Situation eines Arbeitsplatzes mit andern Arbeitsplätzen vergleichen will.

Cholinesterasen

Cholinesterasen werden im Zusammenhang mit dem Biomonitoring von Phosphorsäureestern verwendet. Man unterscheidet zwischen der spezifischen Cholinesterase (= Acetylcholinesterase AChE, Cholinesterase I, Erythrozyten-Cholinesterase, echte Cholinesterase) und den unspezifischen Cholinesterasen ChE (Pseudocholinesterase, Cholinesterase II, Serum- und Plasma-Cholinesterase, Benzoyl- und But(yl)-Cholinesterase, Acylcholin-Acylhydrolase). Die AChE baut Acetylcholin in den Synapsen und in der motorischen Endplatte ab. Die unspezifischen Cholinesterasen ChE bauen nicht nur Acetylcholin, sondern alle Acylcholine ab. ChE liegen auch im Plasma und Serum vor.

Die Hemmung der ChE ist physiologisch unbedeutend, hingegen kommt es bei Inhibition der AChE zu einem cholinergen Syndrom, da das Acetylcholin in den Synapsen und motorischen Endplatten nicht abgebaut wird und akkumuliert. Deshalb ist die Bestimmung der Aktivität der AChE dann wichtig, wenn mit AChE-Inhibitoren umgegangen wird. Beispiele von AChE-Inhibitoren sind Insektizide wie Carbamate und Phosphorsäureester (z.B. Parathion). Carbamate hemmen Cholinesterasen reversibel, Phosphorsäureester hemmen irreversibel.

Da die AChE-Aktivität in den Neuronen nicht bestimmt werden kann, wendet man sich als Alternative der Erythrozyten-gebundenen AChE zu. Für die Erythrozyten-gebundene Acetyl-

cholinesterase existiert ein BAT-Wert, welcher in % der Aktivität des Ursprungswerts (ohne Exposition) angegeben ist. Es handelt sich also um einen relativen, individuellen Wert. Sind die Arbeiter bei der ersten Probenahme bereits exponiert, ist die ursprüngliche Enzymaktivität ohne Exposition nicht bekannt. In diesen Fällen müssen als Näherung die Referenzwerte des verwendeten Assays zu Hilfe genommen werden.

Hinweise zu einer möglichen Hemmung der AChE liefert indirekt auch die Bestimmung der (unspezifischen) ChE-Aktivität im Serum oder im Plasma. Diese ist gemäss den meisten Komitees allerdings ohne diagnostischen Stellenwert für die arbeitsmedizinische Prävention, weshalb weltweit keine BAT-Werte bekannt sind.

Krebserregende Stoffe ohne Schwellenwert

Ein Sonderfall von Arbeitsstoffen ohne BAT-Wert sind krebserregende Stoffe ohne Schwellenwert (siehe entsprechendes Suva-Factsheet). Bei schwellenlosen Kanzerogenen der Klassen C1_A und C1_B ist das Minimierungsgebot anzuwenden, soweit dies gemäss ALARA-Prinzip (**as low as reasonably achievable**) möglich ist.

Bei manchen krebserregenden Substanzen ohne Schwellenwert findet sich dennoch ein BAT-Wert. Der BAT-Wert bezieht sich in diesen Fällen nicht auf den Schutz vor Krebs, sondern

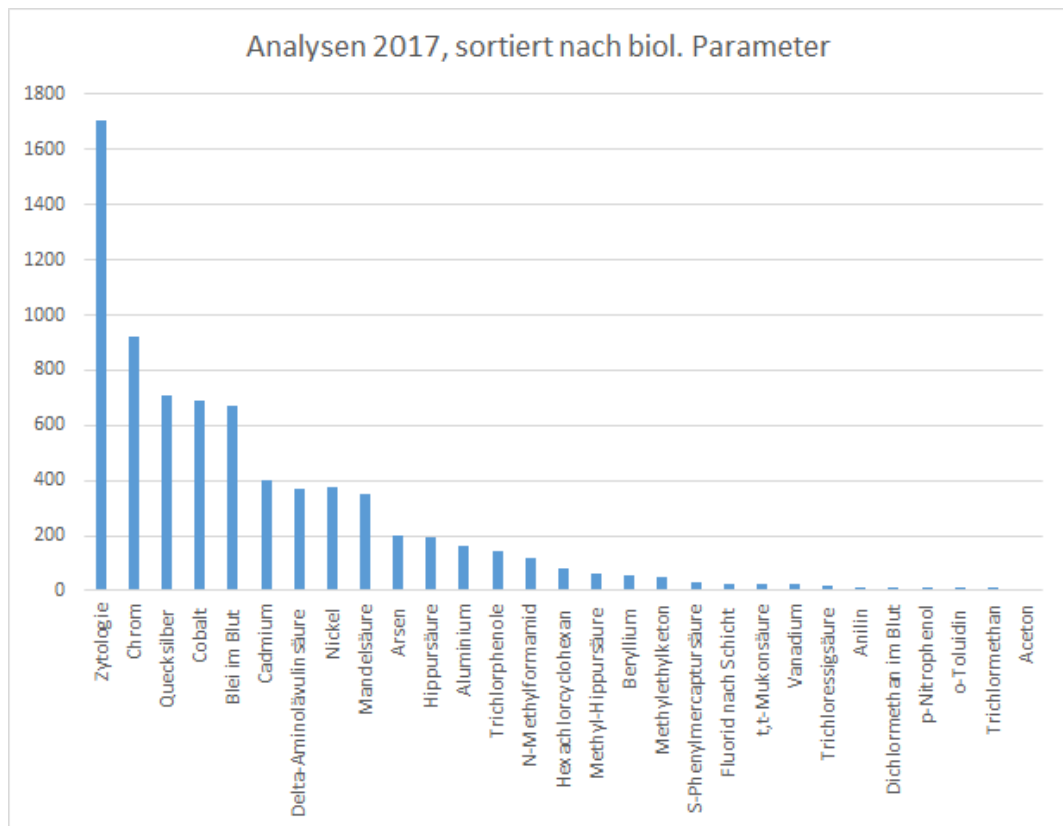
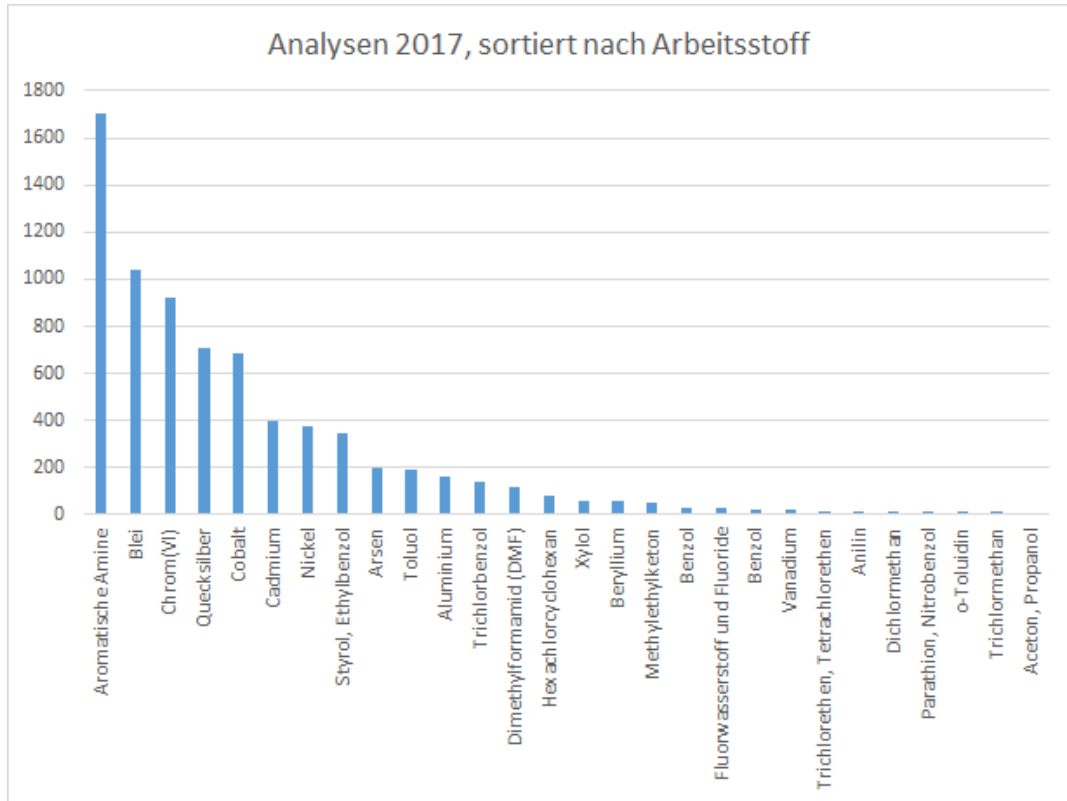
- er beruht auf dem nicht-genotoxischen adversen Effekt, welcher bei der tiefsten Konzentration auftritt, oder
- er widerspiegelt den tiefsten, in der Praxis erreichbaren Wert, oder
- er entspricht demjenigen EKA-Wert² der DFG, welcher äquivalent zum Schweizer MAK-Wert ist.

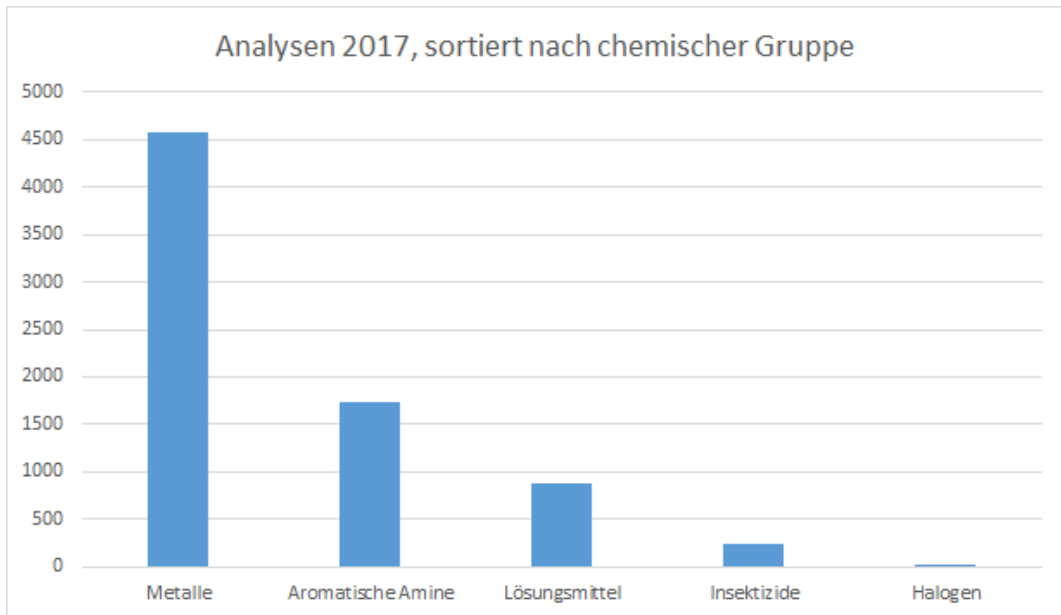
Beachte: Bei krebserregenden Stoffen mit Schwellenwert kann ein BAT-Wert angegeben werden. Bei dessen Einhaltung ist nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko zu rechnen. Solche Stoffe sind in der Grenzwertliste mit einem # gekennzeichnet. Kanzerogene der Klasse C2 werden nie mit einem # notifiziert, da die Datenlage nicht ausreicht, um einen solchen Stoff als Kanzerogen der Klasse C1 einzuteilen – ein C2-Stoff wird deshalb aus arbeitshygienischer Sicht wie ein nicht-krebserregender Stoff behandelt.

Angaben zum Biomonitoring der Suva

Die Suva führte 2017 ungefähr 7500 Biomonitoring-Untersuchungen in rund 200 Betrieben im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge durch:

² EKA-Wert = Expositionsäquivalent für krebserregende Stoffe zwischen Stoffkonzentrationen in der Luft und der Stoff- und Metabolitkonzentration im biologischen Material





Zusammenfassung

Messungen von Arbeitsstoffen in der Raumluft und das biologische Monitoring sind komplementäre und nicht konkurrenzierende Methoden. Die biologische Überwachung entbindet nicht von der Überwachung durch Raumluftmessungen. Ein Biomonitoring ist vor allem dann in Betracht zu ziehen, wenn eine relevante Hautresorption, eine erhebliche orale Aufnahme oder eine körperlich schwere Arbeit die Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Expositionen in der Raumluft und biologischem Effekt wesentlich beeinflussen können, wenn bei einem Arbeitsstoff mit langer Halbwertszeit und Kumulation die Exposition über längere Zeit zu beurteilen ist und wenn Arbeiten mit stark schwankenden Arbeitsstoff-Konzentrationen in der Raumluft einhergehen. Programme mit biologischem Monitoring im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge sind für die individuelle Prävention wertvoll, da sie unzulässige Belastungen bereits vor dem Auftreten einer klinisch manifesten Intoxikation erkennen lassen.

Ausgewählte Literatur

- www.suva.ch/grenzwerte
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists ACGIH: Documentation of the threshold values for biological exposure indices. 7th Edition, ACGIH
- Ausschuss für Gefahrstoffe AGS: Technische Regel für Gefahrstoffe TRGS 710 "Biomonitoring", Ausgabe Februar 2000.
- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin BAuA: Bekanntmachung von Arbeitsmedizinischen Regeln zu AMR 6.2 Biomonitoring; GMBI Nr. 5, 24. Februar 2014, S. 91ff.
- Cocker J. und Jones K.: Biological Monitoring Without Limits; Ann Work Exp Health (2017) 61; 4: 401-405
- Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG: MAK- und BAT-Werteliste, Verlag Wiley-VCH
- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin DGAM: S1 Leitlinie „Biomonitoring“, AWMF-Register Nr. 002/027; 03/2013
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung DGUV: Grundsätze für arbeitsmedizinische Untersuchungen. 6. Auflage, Gentner Verlag
- Fabian D., Koller M. und Miedinger D.: Biomonitoring zur Beurteilung der beruflichen Metall-Exposition; Suva Medical 2015: 146-56
- Fabian D., Baumann M. und Koller M.: Sinn und Unsinn von Haaranalysen 2016; Swiss Medical Forum; 16(22): 466-71
- Hagmann M. et al.: Die betriebliche Umsetzung des Risikokonzepts für krebserzeugende Gefahrstoffe. Belastung durch PAK beim Recycling von Bahnschwellen und der Aufarbeitung kontaminierter Böden. ASU 2017; 52: 670-81
- Institut Nationale de Recherche et de Sécurité pour la Prévention des Accident du Travail et des Maladies Professionnelles INRS : Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique. Références en Santé au Travail, No 146, Juin 2016 : 65-93
- Lauwerys R.R., Hoet P.: Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring. Third Edition, CRC Press 2001, ISBN 1-56670-545-2
- Patty's Industrial Hygiene: Biological Monitoring of Exposure to Industrial Chemicals. Sixth Edition, Wiley, 2011
- Scientific Committee on Occupational Exposure Limits SCOEL: Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits. Version 7, 2013
- Suva: Biologisches Monitoring und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Suva Medical 2009; 29-38

Anhang: Kreatininbezug von Laborresultaten

Kreatinin ist ein metabolisches Nebenprodukt des Proteinstoffwechsels, welches in der Niere glomerulär filtriert und tubulär nicht rückresorbiert wird. Die Kreatininproduktion ist proportional zur Muskelmasse und die Ausscheidung über 24 Stunden deshalb konstant. Allerdings sind die Kurzzeitschwankungen innerhalb eines Tages desto grösser, je kürzer die Miktionsintervalle sind. Die besten Resultate ergeben sich bei der Beurteilung eines 24h-Sammelurins, was in der Praxis des Biomonitorings in der Regel allerdings nicht möglich ist.

Beeinflussungsfaktoren der Kreatininausscheidung sind neben der Muskelmasse das Geschlecht, das Alter, die Rasse oder der Fleischkonsum.

Der Kreatiningehalt sollte bei allen Urinproben beurteilt werden, denn so können stark verdünnte oder stark konzentrierte Urine ausgesondert werden. Die WHO empfiehlt, dass nur Urinproben mit Kreatiningehalten von

$$>0.3 \text{ g/l Urin } (= 2.65 \text{ mmol /l Urin}) \text{ und } <3 \text{ g/l Urin } (= 26.5 \text{ mmol/l Urin})$$

berücksichtigt werden sollten. Der Umrechnungsfaktor zwischen der molaren Einheit und der Masseneinheit der Kreatininkonzentration beträgt:

$$\text{g Kreatinin/l Urin} \times 8.8 = \text{mmol Kreatinin/l Urin}$$

Ist der Kreatiningehalt sehr tief, so handelt es sich nicht in jedem Fall um einen verdünnten Urin, sondern es kann auch sein, dass die Urinprobe manipuliert worden ist (Zugabe von Wasser, Fruchtsäften oder Milchserumgetränken). In der Arbeitsmedizin dürfte dies aber selten vorkommen – im Gegensatz zu Dopingkontrollen oder verkehrsmedizinischen Untersuchungen.

Laborresultate mit Kreatininbezug

Ein Stoff, der glomerulär eliminiert wird (ohne zusätzliche tubuläre Sekretion oder Rückresorption), kann auf den Kreatiningehalt in der Urinprobe bezogen (normiert) werden. Der ermittelte Kreatinin-Quotient ist frei von Einflüssen unterschiedlich konzentrierten Urins, welche die Beurteilung stören. Entsprechend werden für glomerulär filtrierte Stoffe die BAT-Werte als Kreatinin-Quotient angegeben. Als Beispiel sei Aluminium aufgeführt, dessen BAT-Wert bei 60 µg Aluminium/g Kreatinin (= 0.25 µmol Aluminium/mmol Kreatinin) liegt.

In der Grenzwertliste ist der BAT-Wert sowohl in molaren Einheiten als auch in Masseneinheiten angegeben. Deshalb können Laborwerte, je nachdem in welcher Konzentrationseinheit sie angegeben werden, ohne Umrechnung mit dem entsprechenden BAT-Wert verglichen werden. Möchte man dennoch einen Laborwert von einer auf die andere Konzentrationseinheit umrechnen, so benötigt man das Molekulargewicht MG des biologischen Parameters:

$$\text{g Parameter/g Krea} \times 113.1 \text{ g/MG} = \text{mol Parameter/mol Krea}$$

113.1 g/mol ist das Molekulargewicht von Kreatinin. Als Beispiel sei die Umrechnung der Konzentrationseinheiten von Methylhippursäure, einem biologischen Parameter von Xylol, angegeben. Das Molekulargewicht von Methylhippursäure ist 193.2 g/mol und der BAT-Wert - an-

gegeben in Masseneinheiten - ist 1.5g/g Kreatinin. Umgerechnet in molare Einheiten ergibt dies:

$$1.5 \text{ g/g Krea} \times 113.1/193.2 = 0.87 \text{ mol/mol Krea}$$

Die Molargewichte der biologischen Parameter können in Wikipedia oder anderen Websites wie z.B. <https://www.chemie.fu-berlin.de/cgi-bin/molform> oder <http://de.webqc.org/mmcalt.php> nachgeschaut werden. Die Summenformeln können ebenfalls in Wikipedia oder z.B. in <http://www.commonchemistry.org/> angezeigt werden.

Laborresultate ohne Kreatininbezug

Für Stoffe, bei denen der renale Eliminationsprozess zum Beispiel aufgrund tubulärer Rückresorption kein Konzentrationsproportionales Verhältnis mit Kreatinin ergibt, ist der Bezug auf Kreatinin nicht anwendbar. Dies ist bei den meisten Fremdstoffen der Fall. Für die Umrechnung eines Laborwerts von molaren Einheiten in Masseneinheiten (und umgekehrt) benötigt man wiederum das Molekulargewicht MG des biologischen Parameters:

$$g \text{ Parameter/l} = mol \text{ Parameter/l} \times MG$$

In der Grenzwertliste sind die BAT-Werte jeweils in Masseneinheiten als auch in molaren Einheiten angegeben, sodass eine Umrechnung eines Laborresultats in der Regel nicht nötig ist.