

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## Bitumen (Dampf und Aerosol bei der Heißverarbeitung)

### MAK-Begründung, Nachtrag

E. Nies<sup>1</sup>, T. Brüning<sup>2</sup>, M. Steinhausen<sup>1</sup>, P. Welge<sup>2</sup>, S. C. M. Werner<sup>1</sup>, D. Pallapies<sup>2</sup>, R. Bartsch<sup>3</sup>,  
B. Brinkmann<sup>3</sup>, G. Schriever-Schwemmer<sup>3</sup>, A. Hartwig<sup>4,\*</sup>, MAK Commission<sup>5,\*</sup>

<sup>1</sup> Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA), Alte Heerstraße 111, 53757 Sankt Augustin

<sup>2</sup> Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität-Bochum (IPA), Bürkle-de-la-Camp Platz 1, 44789 Bochum

<sup>3</sup> Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>4</sup> Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>5</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* E-Mail: A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

**Keywords:** Bitumen; bronchioalveoläre Hyperplasie; Entzündung; Lunge; Nasenepithel; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Hautresorption; Kanzerogenität; Genotoxizität

**Citation Note:** Nies E, Brüning T, Steinhausen M, Welge P, Werner SCM, Pallapies D, Bartsch R, Brinkmann B, Schriever-Schwemmer G, Hartwig A, MAK Commission. Bitumen (Dampf und Aerosol bei der Heißverarbeitung). MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Aug;4(3):1253-1371]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb805242d0067\\_w](https://doi.org/10.34865/mb805242d0067_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb805242d0067>

**Addendum abgeschlossen:** 22 Mrz 2017

**Erstveröffentlichung (Online):** 01 Aug 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

# Bitumen (vapours and aerosols from high-temperature processing)<sup>1)</sup>

## [Bitumen (Dampf und Aerosol bei der Heißverarbeitung)]

### MAK value documentation in German language

E. Nies<sup>1</sup>, T. Brüning<sup>2</sup>, M. Steinhausen<sup>1</sup>, P. Welge<sup>2</sup>, S.C.M. Werner<sup>1</sup>, D. Pallapies<sup>2</sup>, R. Bartsch<sup>1</sup>, B. Brinkmann<sup>3</sup>, G. Schriever-Schwemmer<sup>3</sup>, A. Hartwig<sup>4,\*</sup>, MAK Commission<sup>5,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.mb805242d0067

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the classification of bitumen [8052-42-4; 64741-56-6; 64742-93-4] in Carcinogen Category 2 considering all toxicological endpoints. New data allowed a separate assessment of the harmful properties of vapours and aerosols from high-temperature processing of two bitumen groups.

#### Straight-Run and Air-Rectified Bitumen

For the derivation of a maximum concentration at the workplace (MAK value), a 2-year inhalation study in rats exposed to vapours and aerosols from a mixture of straight-run and air-rectified bitumen is used. Due to an increased incidence of bronchioalveolar hyperplasia in the lungs and of inflammatory cells in the nasal epithelium, the study resulted in a NOAEC of 6 mg/m<sup>3</sup>. Taking into account the extrapolation from an animal study and the increased respiratory volume at the workplace compared with the exposure of the animals at rest, a MAK value of 1.5 mg/m<sup>3</sup> (sum of vapour and inhalable fraction) is derived for straight-run and air-rectified bitumen based on bitumen condensate standard. The MAK value is one-third of the mean concentration at which three out of 12 inflammation markers are elevated in the sputum of exposed workers. However, the clinical relevance of this finding is unclear and the margin to the MAK value is considered sufficient.

The effects on the lung is the most sensitive endpoint, so vapours and aerosols of bitumen are assigned to Peak Limitation Category II with an excursion factor of 2.

All in all, the investigated straight-run and air-rectified bitumens did not exhibit distinct genotoxic or carcinogenic properties. However, due to the wide range in the chemical composition, harmful emissions of carcinogenic and mutagenic substances during high-temperature processing cannot be completely excluded. Therefore, vapours and aerosols of straight-run and air-rectified bitumens, as commonly used in road paving, are regarded as suspicious carcinogens and classified in Carcinogen Category 3 B. As no data are available for developmental toxicity they are assigned to Pregnancy Risk Group D. Skin contact may contribute significantly to systemic toxicity and the "H" notation is confirmed. Sensitization is not expected from the available data.

#### Oxidized Bitumen

There are no inhalation studies available for evaluation of the carcinogenicity of oxidized bitumen ("Roofing Bitumen"). The new animal studies published since 2001 and most of the previous studies show the carcinogenicity of condensates of vapours and aerosols of oxidized bitumens in skin painting studies in mice, so that a significant number of tested oxidized bitumens must be considered carcinogenic. The positive animal experiments on the carcinogenicity are consistent with the results of a genotoxicity study in roofing workers with increased DNA strand break rates. Vapours and aerosols of oxidized bitumen are classified in Carcinogen Category 2. A MAK value could not be derived.

Mutations in bacteria and higher levels of benzo[a]pyrene in oxidized bitumen condensates compared to those of straight-run and air-rectified bitumen and the systemic availability of inhaled vapours and aerosols of oxidized bitumen support suspicion of germ cell mutagenicity. Therefore, vapours and aerosols of oxidized bitumen are classified in Category 3 B for germ cell mutagens. Skin contact may contribute significantly to systemic toxicity and the "H" notation is confirmed. Sensitization is not expected from the available data.

#### Keywords

Bitumen; Destillationsbitumen; Oxidationsbitumen; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; Reproduktionstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

#### Author Information

<sup>1</sup> Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA), Alte Heerstr. 111, 53757 Sankt Augustin

<sup>2</sup> Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität-Bochum (IPA), Bürkle-de-la-Camp Platz 1, 44789 Bochum

<sup>3</sup> Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>4</sup> Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>5</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1) can occur simultaneously as vapour and aerosol.

# Bitumen (Dampf und Aerosol bei der Heißverarbeitung)<sup>1)</sup>

Nachtrag 2019

## Destillationsbitumen/Air-Rectified-Bitumen

**MAK-Wert (2018)** 1,5 mg/m<sup>3,2)</sup>  
**Spitzenbegrenzung (2018)** Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2

**Hautresorption (2001)** H  
**Sensibilisierende Wirkung** –  
**Krebserzeugende Wirkung (2018)** Kategorie 3 B  
**Fruchtschädigende Wirkung (2018)** Gruppe D  
**Keimzellmutagene Wirkung** –

**BAT-Wert** –

## Oxidationsbitumen

**MAK-Wert** –  
**Spitzenbegrenzung** –

**Hautresorption (2001)** H  
**Sensibilisierende Wirkung** –  
**Krebserzeugende Wirkung (2018)** Kategorie 2  
**Fruchtschädigende Wirkung** –  
**Keimzellmutagene Wirkung (2018)** Kategorie 3 B

**BAR/BLW/EKA** –

1) kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

2) Summe aus Dampf und einatembare Fraktion bezogen auf Bitumenkondensat-Standard.

Seit der letzten Bearbeitung aus dem Jahr 2001 (Begründung 2001) sind Studien veröffentlicht worden, die eine Neubewertung erforderlich machen. Diese neuen Daten ermöglichen eine differenziertere Betrachtung der gesundheitsgefährdenden Eigenschaften von Dämpfen und Aerosolen bei der Heißverarbeitung von Bitumen bzw. bitumenhaltigen Produkten, die in der getrennten Bewertung der Emissionen von zwei Bitumengruppen mündet.

Folgende beiden Gruppen von Bitumen werden in dieser Begründung betrachtet:

**Destillationsbitumen** (englisch: „Straight-Run Bitumens“, gebräuchlich ist auch die Bezeichnung „Vacuum Residue“, und **Air-Rectified-Bitumen**, angeblasene Bitumen, englisch: „Air-Rectified Bitumens“ oder „Semi-Blown Bitumens“) sowie Mischungen davon, die hauptsächlich im Straßenbau („Paving“) verwendet werden.

**Oxidationsbitumen** (geblasene Bitumen, englisch: „Oxidised Bitumens“ oder „Blown/Fully-Blown Bitumens“) finden dagegen vorwiegend bei Dachabdichtungsarbeiten („Roofing“) Verwendung. Grund für die unterschiedlichen Einsatzgebiete sind die technischen Eigenschaften der einzelnen Bitumensorten insbesondere im Hinblick auf Härte, Temperaturempfindlichkeit, Dehnbarkeit oder Viskosität. Neue technische Entwicklungen erweitern jedoch zunehmend die Anwendung von Destillations- und Air-Rectified-Bitumen auf Bereiche, in denen früher ausschließlich Oxidationsbitumen eingesetzt wurden.

Zu anderen Bitumensorten bzw. bitumenhaltigen Produkten liegen nicht genügend arbeitsmedizinisch-toxikologische Daten für eine Bewertung vor.

Zahlreiche Bitumensorten sind mit eigenen CAS-Nummern und ihren nordamerikanischen Bezeichnungen aufgeführt sowie ggf. mit einer EINECS-Nummer unter REACH registriert, beispielsweise mit den CAS-Nummern 8052-42-4 (Asphalt; EINECS-Nr. 232-490-9), 64741-56-6 (Residues (petroleum), vacuum; EINECS-Nr. 265-057-8) und 64742-93-4 (Asphalt, oxidized; EINECS-Nr. 265-196-4). Dabei ist zu beachten, dass unter der CAS-Nummer 64742-93-4 sowohl Air-Rectified-Bitumen als auch Oxidationsbitumen registriert sind, die in dieser Begründung toxikologisch jedoch unterschiedlich bewertet werden. Nach CLP-Verordnung VO (EG) Nr. 1272/2008 gelten Bitumen selbst nicht als gefährliche Stoffe oder Gemische und enthalten keine gefährlichen Inhaltsstoffe in einstufigsrelevanten Konzentrationen, die zu einer Kennzeichnungspflicht führen. Somit entfällt auch die Pflicht des Lieferanten, Bitumenprodukte mit einem Sicherheitsdatenblatt zu versehen bzw. in einem auf freiwilliger Basis ausgehändigten Sicherheitsdatenblatt CAS-Nummern auszuweisen.

Zur Messung von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen existieren verschiedene Methoden (vgl. Abschnitt „Messmethoden zur Bestimmung von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen“). Der MAK-Wert für Destillationsbitumen und Air-Rectified-Bitumen bei der Heißverarbeitung von 1,5 mg/m<sup>3</sup> basiert auf der IFA-Standardmethode Nr. 6305 und wird ermittelt gegen den Kalibrierstandard „Bitumenkondensat“ (Bitumenkondensatstandard, Methode 6305/2). Messwerte auf Basis des seit dem 01.01.2007 nicht mehr verwendeten Kalibrierstandards „Mineralöl für die Spektroskopie“ (Mineralölstandard, Methode 6305/1) können durch die Multiplikation mit einem Faktor von 1,5 umgerechnet werden.

### Einleitung

Bitumen werden großtechnisch als Rückstand (Residue) bei der Destillation von geeigneten Rohölen gewonnen. Der Bitumenanteil im Rohöl kann zwischen 0 und 60 % betragen (z. B. Boscan Venezuela: 58 %, Nigerian Light: 1 %). Von den etwa 1500 bekannten Rohölsorten eignen sich nur ein Viertel zur Bitumenproduktion (Sörensen und Wichert 2009).

Die Eigenschaften der Endprodukte lassen sich durch die Auswahl des Rohöls, durch chemische Reaktionen, weitere Raffinations- und Extraktionsschritte, Mischen verschiedener Bitumen oder durch den Zusatz von anderen Agenzien („Blends“) gezielt auf die Anforderungen der Anwendung anpassen. Diese Faktoren beeinflussen ebenfalls die chemische Zusammensetzung der unterschiedlichen Bitumensorten. Bei üblicher Umgebungstemperatur sind Bitumen fest bis springhart und nicht flüchtig, durch Erwärmung werden sie weich bis flüssig. Zum Einsatz kommen Bitumen überwiegend in Produkten für das Bauwesen (Dach- und Dichtungsbahnen, Isolieranstriche, Bautenschutzmittel, Estrich, Fugenvergussmassen, Klebstoffe) und im Straßenbau als Bindemittel der Gesteinskörnungen. In Europa wird die Mischung aus Bitumen mit feinen oder groben Gesteinskörnungen als Asphalt bezeichnet, in Nordamerika dagegen versteht man unter „Asphalt“ oder „Asphalt Binder“ meist nur das Bitumen selbst. „Asphalt Concrete“, deutsch Asphaltbeton, benennt eine Deckschicht im Straßenbau.

Die Expositionskonzentration am Arbeitsplatz ist nicht nur von der Verarbeitungstemperatur, sondern auch von den Lüftungsbedingungen abhängig.

### Parameter zur Beschreibung der technischen Anforderungen und Abgrenzung von Air-Rectified-Bitumen und Oxidationsbitumen

Die technische Charakterisierung von Bitumen erfolgt nicht über ihre chemische Zusammensetzung oder das eingesetzte Rohöl, sondern über physikalische Eigenschaften wie Härte und das Verhalten bei bestimmten Temperaturen, die für einen bestimmten Einsatzzweck erforderlich sind. Diese Eigenschaften können durch die Auswahl des Rohöls, durch gezielte Raffinerieprozesse, dem Mischen von verschiedenen Bitumenprodukten oder durch den Zusatz von Zuschlagstoffen und Additiven gesteuert werden. Die technischen Anforderungen sind teilweise durch europäische Anwendungsnormen geregelt.

Zur Beschreibung der technischen Anforderungen an die unterschiedlichen Bitumen dienen verschiedene Verfahren, wie die Messung der Nadelpenetration und des Erweichungspunktes Ring und Kugel. Bei der Nadelpenetration wird die Eindringtiefe einer genormten, mit 100 g belasteten Nadel in einer auf üblicherweise 25 °C temperierten Bitumenprobe (bei sehr weichen Bitumen: 15 °C) innerhalb von fünf Sekunden bestimmt und als Penetrationsgrad (PEN) in 1/10 Millimeter angegeben. Die Spezifikation eines Bitumenproduktes erfolgt dann meist als Toleranzbereich (Penetrationsspanne) der Eindringtiefe. So darf z. B. Bitumen 160/220 eine Eindringtiefe zwischen 16 und 22 mm aufweisen. Der Erweichungspunkt Ring und Kugel beschreibt die Temperatur, bei der eine 3,5 g schwere Kugel eine Bitumenschicht um 25,4 mm nach unten durchbiegt. Die Bitumenschicht wird dazu in einen Metallring eingegossen. Das Bitumen wird kontrolliert erwärmt und verformt sich dabei unter

dem Gewicht der Kugel. Oxidationsbitumen werden durch eine Kombination dieser beiden Größen gekennzeichnet, wobei „115/15“ eine Sorte mit einem Erweichungspunkt Ring und Kugel von 115 °C bei einer Penetration von 1,5 mm beschreibt.

Aus den Werten der Nadelpenetration und des Erweichungspunktes Ring und Kugel kann mittels einer Formel nach DIN EN 12591, Anhang A, der Penetrationsindex errechnet werden. Der Penetrationsindex ist ein Maß für die thermische Empfindlichkeit des Bitumens und dient in Europa zur Abgrenzung zwischen Air-Rectified-Bitumen mit einem Penetrationsindex  $\leq 2,0$  und Oxidationsbitumen mit Penetrationsindices  $> 2,0$ .

In den USA ist mit „Superpave“ ein anderes Spezifikationssystem für Bitumen gebräuchlich. Mit „Performance Grades“ (PG) werden die Anforderungen an das Gebrauchsverhalten bei hohen und niedrigen Temperaturen beschrieben. Entsprechend der Klimazone und der individuellen Verkehrsbelastung erfolgt die Festlegung des PG für ein Bauprojekt (z. B. PG 64-22: erwartete maximale 7-Tage-Durchschnittstemperatur des Straßenbelags: 64 °C, erwartete minimale 7-Tage-Durchschnittstemperatur des Straßenbelags: -22 °C).

## **Bitumensorten nach Herstellungsprozess**

### **Destillationsbitumen und Hochvakuumbitumen**

Die Herstellung von Destillationsbitumen (Straight-Run-Bitumen) erfolgt aus dem Rückstand der atmosphärischen Destillation von Rohölen durch anschließende Destillation unter Vakuum (Temperaturen von 350 °C bis 380 °C), Fällung mittels Lösemitteln oder Kombination dieser Prozesse. Destillationsbitumen ist dabei die nicht-destillierbare Fraktion dieser Prozesse und liegt als dunkle, thermoviskose Flüssigkeit vor. Auf diese Weise werden weiche und mittelharte Sorten gewonnen, mit sehr starkem Vakuum auch harte Hochvakuumbitumen.

### **Air-Rectified-Bitumen und Oxidationsbitumen**

Wird unter kontrollierten Bedingungen in speziellen Reaktoren Luft bei Temperaturen zwischen 232 °C und 277 °C in das Destillationsbitumen eingeblasen, entsteht je nach Reaktionsbedingungen Air-Rectified-Bitumen („angeblasenes“ Bitumen) oder Oxidationsbitumen („geblasenes“ Bitumen). Dadurch kann die Beständigkeit gegen Kälte, Wärme und Alterung sowie die Härte und Steifigkeit des Bitumens gezielt beeinflusst und so der Einsatzbereich der Destillationsbitumen im harten Bereich erweitert werden. Gleichzeitig steigt die Erweichungstemperatur. Auf molekularer Ebene erklären sich diese Effekte durch Kondensationsreaktionen der Makromoleküle unter Erhöhung der Molekülmassen sowie der Polarität. Dabei entstehen auch leichtere Kohlenwasserstoffe und Kohlendioxid. Air-Rectified-Bitumen werden durch kurzzeitige Zuführung von Luft in heißes, weiches Destillationsbitumen unter kontrollierten moderaten Bedingungen hergestellt, Oxidationsbitumen entstehen dagegen erst durch intensive Oxidation mit einer Luftzufuhr von 85–140 m<sup>3</sup>/min (Asphalt Institute and Eurobitume 2015), wobei ein Produkt mit im Vergleich zu Air-Rectified-Bitumen weiter erhöhter Erweichungstemperatur und Härte entsteht.

### Fällungsbitumen

Aus hochsiedenden Erdölen können durch den Zusatz von Flüssiggasen wie Propan oder Butan die niedrigsiedenden Kohlenwasserstoffe extrahiert werden. Bei dem als Rückstand verbleibenden Fällungsbitumen handelt es sich um eine eher harte Bitumensorte.

### Thermisch gecracktes Bitumen

Beim „Visbreaking“ (Viscosity Breaking: Herabsetzen der Viskosität) von Destillationsbitumen entstehen aus längerkettigen, gesättigten Kohlenwasserstoffen durch einen kurzzeitigen Crackvorgang bei 440 bis 500 °C unter Druck leichtflüchtige Kohlenwasserstoffe, die abdestilliert werden. Als Rückstand verbleiben thermisch gecrackte Bitumen (Visbreaker Vacuum Residue, CAS-Nr. 92062-05-0) als hochmolekulare harte Materialien, welche als „Blending“ verwendet werden und dazu dienen, andere Produkte auf spezielle technische Anforderungen einzustellen.

### Modifizierte Bitumen

Modifizierte Bitumen enthalten üblicherweise 3 bis 15 Gew.-% spezieller Additive, wie Polymere oder Gummigranulat, die zur Veränderung ihrer Eigenschaften verwendet werden. Modifizierte Bitumen sind gemäß REACH-Terminologie Mischungen, für die deshalb keine eigenen CAS-Nummern existieren, sondern vielmehr die der Einzelstoffe angegeben werden. Üblich sind in Europa vor allem polymermodifizierte Bitumen nach EN 14023 für besonders beanspruchte Verkehrsflächen im Straßen- und Flughafenbau und für hochwertige Dach- und Dichtungsbahnen. Polymermodifizierte Bitumen bestehen aus Destillationsbitumen mit Polypropylen oder Styrol-Butadien-Styrol-Kautschuk als Additiv.

Gummimodifizierungen werden in Deutschland relativ selten verwendet. Sie sollen nicht auf Temperaturen über 190 °C erwärmt werden. Europäische Anforderungsnormen für gummi-modifizierte Bitumen existieren nicht.

### Verschnittenes und gefluxtes Bitumen

Verschnittene oder gefluxte Bitumen nach EN 15322 werden hergestellt durch Zugabe von Agenzien zu Destillations- bzw. Oxidationsbitumen zum Zweck der Verringerung der Viskosität, damit die Produkte bei geringeren Verarbeitungstemperaturen verwendet werden können. Gefluxte Bitumen sind Bitumen, deren Viskosität durch Zugabe von Fluxölen reduziert wurde (EN 12597: Bitumen und bitumenhaltige Bindemittel – Terminologie, 2013; Abschnitt 2.9). Fluxmittel oder Fluxöle sind relativ schwerflüchtige Flüssigkeiten (Öle; EN 12597; Abschnitt 2.7.1) und können mineralölbasiert oder pflanzlichen Ursprungs sein. Als Fluxbitumen werden jedoch nur solche Bitumen bezeichnet, die durch Zugabe mineralölstämmiger Fluxmittel hergestellt wurden, die typischerweise Öle verschiedener Destillationsbereiche sind (EN 12597; Abschnitt 2.9.3). Bei verschnittenen Bitumen (Cut-Back-Bitumen) wird die Viskosität durch Zugabe eines Verschnittmittels reduziert (EN 12597; Abschnitt 2.8), z. B. für Reparaturasphalt. Diese Verschnittmittel sind relativ leichtflüchtige Schnitte der Rohöldestillation, wie Naphtha oder Kerosin (EN 12597; Abschnitt 2.7.2). Da ver-

schnittene und gefluxte Bitumen unterschiedliche Kombinationen verschiedener Produkte („Blends“) beinhalten, kann für sie keine CAS-Nummer angegeben werden.

### **Kationische Bitumenemulsion**

Kationische Bitumenemulsionen (EN 13808) sind feine Dispersionen von Bitumentropfen in Wasser. Zur Herstellung werden Destillationsbitumen, verschnittene Bitumen und modifizierte Bitumen verwendet, als Emulgatoren beispielsweise Hydrochloride von organischen Aminen. Bitumenemulsionen werden nicht bei Temperaturen über 100 °C eingesetzt, sodass bei ihrem Einsatz kaum wärmebedingte Dämpfe und Aerosole aus Bitumen auftreten. Neben kationischen gibt es auch anionische und nicht-ionische Bitumenemulsionen, die im europäischen Straßenbau weniger Verwendung finden und nicht durch eine EN-Norm geregelt sind.

### **Viskositätsmodifizierte Bitumen**

Durch die Zugabe von Additiven wie Zeolithen, Fischer-Tropsch-Paraffinen oder Amidwachs zu Destillationsbitumen ist es möglich, die Verarbeitungstemperatur abzusenken. Es resultieren „temperaturabgesenkte“ Bitumen. Walzaspphalt kann bei Temperaturen von 100 °C bis 140 °C anstelle von 140 °C bis 160 °C und Gussaspphalt bei 230 °C anstelle von 250 °C eingebaut werden.

### **Naturasphalt**

Naturasphalte sind keine Destillationsprodukte aus Rohöl und deshalb im engeren Sinne keine Bitumen. Sie werden aus natürlichen Lagerstätten gewonnen und liegen häufig mit mineralischen Anteilen gemischt vor. Ihre Eigenschaften gleichen denen von Bitumen und sie können daher in den gleichen Anwendungsbereichen eingesetzt werden. Sie sind relativ hart, bei 25 °C praktisch fest, bei 175 °C aber zähflüssig. Naturasphalte finden sich beispielsweise in den Asphaltseen auf Trinidad (La Brea Pitch Lake) und in Venezuela (Lago Bermúdez bzw. Lago Guanoco) oder in Ölsanden in Kanada. Weitere Fundorte sind beispielsweise Kuba, die USA, Argentinien, Syrien oder Ägypten.

### **Bitumensorten in der Anwendung**

Die Eigenschaften von Bitumen werden durch spezielle Produktionsverfahren und Weiterverarbeitungsschritte gezielt auf die technischen Anforderungen der Anwendungen eingestellt. Im Folgenden werden die wichtigsten Anwendungen mit den dabei überwiegend eingesetzten Bitumensorten beschrieben.

### **Normierte Anwendungen**

Die geforderten technischen Eigenschaften für die unten beschriebenen Anwendungen sind teilweise durch Normen geregelt. Zur Beschreibung dienen Parameter wie beispielsweise der Erweichungspunkt Ring und Kugel, der Penetrationsgrad oder der Penetrationsindex (bzw. Spannen dieser Werte). Eine Festlegung der zu verwendenden Bitumensorten oder Herstellungsverfahren erfolgt dabei nicht. Nicht jede Sorte ist mit einem bestimmten Herstellungsprozess aus jedem Rohöl zu gewinnen. Außerdem kann es sein, dass ein Bitumen 50/70 (mit einer Penetration von 50 bis 70 ( $\times 0,1$  mm); frühere Bezeichnung B 65) als reines Destillationsbitumen vorliegt

## 1260 MAK Value Documentations

oder auch als Air-Rectified-Bitumen. Eine gewünschte Spezifikation ist auch durch das Mischen von verschiedenen Bitumensorten erzielbar. Beispiele für Bitumenspezifikationen finden sich in Tabelle 1. Nicht alle genannten Bitumensorten werden in Deutschland verwendet; in Abhängigkeit von der Anwendung existieren zahlreiche weitere Sorten mit abweichenden Spezifikationen.

**Tab. 1** Beispiele für unterschiedliche Bitumensorten

| Sorte   | Penetration bei 25 °C<br>[in 0,1 mm] | Erweichungspunkt<br>Ring und Kugel<br>[in °C] |
|---|--------------------------------------|---|
| Straßenbaubitumen <sup>1), 2)</sup><br>[DIN EN 12591]         |                                      |   |
| 160/220   | 160–220                              | 35–43   |
| 70/100  | 70–100                               | 43–51   |
| 50/70   | 50–70                                | 46–54   |
| 40/60   | 40–60                                | 48–56   |
| 35/50   | 35–50                                | 50–58   |
| 30/45   | 30–45                                | 52–60   |
| 20/30   | 20–30                                | 55–63   |
| Multigrade Straßenbaubitumen<br>[DIN EN 13924-2]              |                                      |   |
| MG 50/70–64/74  | 50–70                                | 64–74   |
| MG 35/50–59/69  | 35–50                                | 59–69   |
| MG 20/30–54/64  | 20–30                                | 54–64   |
| harte Straßenbaubitumen <sup>1), 2)</sup><br>[DIN EN 13924-1] |                                      |   |
| 15/25   | 15–25                                | 55–71   |
| 10/20   | 10–20                                | 58–78   |
| 5/15  | 5–15                                 | 60–76   |
| Polymermodifizierte Bitumen<br>[DIN EN 14023]                 |                                      |   |
| 120/200–40  | 120–200                              | ≥40   |
| 45/80–50  | 45–80                                | ≥50   |
| 40/100–65   | 40–100                               | ≥65   |
| 25/55–55  | 25–55                                | ≥55   |
| 10/40–65  | 10–40                                | ≥65   |

**Tab. 1** (Fortsetzung)

| Sorte   | Penetration bei 25 °C<br>[in 0,1 mm] | Erweichungspunkt<br>Ring und Kugel<br>[in °C] |
|---|--------------------------------------|---|
| <b>Oxidationsbitumen</b><br>[DIN EN 13304]                        |                                      |   |
| 100/40  | 35–45                                | 95–105  |
| 95/35   | 30–40                                | 90–100  |
| 110/30  | 25–35                                | 105–115                                       |
| 85/25   | 20–30                                | 80–90   |
| 115/15  | 10–20                                | 110–120                                       |
| <b>Hartbitumen für industrielle Anwendungen</b><br>[DIN EN 13305] |                                      |   |
| H 80/90   | < 10                                 | 80–90   |
| H 85/95   | < 10                                 | 85–95   |
| H 90/100  | < 10                                 | 90–100  |
| H 100/110   | < 10                                 | 100–110                                       |
| H 155/165   | < 10                                 | 155–165                                       |
| <b>Hochvakuumbitumen</b>  |                                      |   |
| HVB 85/95   | 4–11                                 | 85–95   |
| HVB 90/100  | 2–7                                  | 90–100  |
| HVB 130/140   | 1–7                                  | 130–140                                       |

<sup>1)</sup> werden auch zur Herstellung von Dach- und Dichtungsbahnen verwendet; <sup>2)</sup> werden auch zur Herstellung von Dämm- und Dämpfungsmaterialien verwendet, die besonders in der Automobil- sowie Haushaltsgeräteindustrie Anwendung finden.

### **Einsatz im Straßenbau**

Der Straßenbau („Paving“) ist das Hauptanwendungsgebiet von Destillationsbitumen und Air-Rectified-Bitumen als Bindemittel der Gesteinskörnungen, wobei die Verarbeitungstemperaturen bis 190 °C reichen. Weichere Sorten bestehen aus reinen Destillationsbitumen, härtere Sorten können zusätzlich oder ausschließlich Air-Rectified-Bitumen enthalten. Zunehmend werden auch polymermodifizierte Bitumen verwendet, beispielsweise für die Instandhaltung von Flugplätzen.

Als Beläge für hoch beanspruchte Verkehrsflächen, Brücken, Tiefgaragen, Fuß- und Radwege finden auch Gussasphalte (nach DIN EN 13108-6) Anwendung. Sie beinhalten harte Destillations- oder Air-Rectified-Bitumen. Als weitere Zusätze werden auch Polymere, Wachse oder Pigmente sowie in seltenen Fällen auch Naturasphalt verwendet. Seine Verarbeitungstemperatur ist in Deutschland seit dem Jahr 2008 auf maximal 230 °C begrenzt. Gussasphalte sind gießfähig, lassen sich heiß gut verteilen und bilden eine wasserundurchlässige, hohlraumfreie, dauerhafte Oberfläche,

## 1262 MAK Value Documentations

die nicht mehr verdichtet werden muss. Gussasphalt für den Straßenbau enthält im Vergleich zu Gussasphaltestrich gröbere Gesteinskörnungen oder andere Füller.

Multigrade-Bitumen als Multigrade-Straßenbaubitumen nach DIN EN 13924-2 werden in einigen europäischen Ländern und Regionen, beispielsweise in Frankreich, Schweiz oder den Beneluxländern, nicht aber in Deutschland, für spezielle Anwendungen im Straßenbau verwendet (z. B. gegen Spurrinnenbildung und Ermüdung). Sie sind weniger temperaturempfindlich als Straßenbaubitumen und weisen einen positiven Penetrationsindex auf. Multigrade-Bitumen werden beispielsweise durch Air-Rectification, ohne oder auch mit Zusatz von Katalysatoren bzw. Additiven hergestellt. Auch andere Herstellungsverfahren sind möglich. Harte Straßenbaubitumen (DIN EN 13924-1) sind besonders steif, werden aber in Deutschland ebensowenig eingebaut wie Multigrade-Bitumen.

Oxidationsbitumen finden im Straßenbau allgemein keine Verwendung.

### Einsatz im Bauwesen

Der wichtigste Einsatzbereich von Oxidationsbitumen ist die Herstellung und der Einbau von Dach- und Dichtungsbahnen („Roofing“), für die aber auch Polymerbitumen verwendet wird. Darüber hinaus dient Oxidationsbitumen als Kleb- und Fugenvergussmasse, als Korrosionsschutz und zum Außenschutz von Rohrleitungen.

Die als Estrich und zur Abdichtung (Deckschichten, Binderschichten, Schutz- und Zwischenschichten für Brücken, Tunnel und Rinnen) im Hoch- und Industriebau eingesetzten Gussasphalte können verschiedene Hartbitumen wie thermisch ge-crackte Bitumen (Visbreaker Residue), Fällungsbitumen, harte Destillationsbitumen (Hochvakuumbitumen) sowie Air-Rectified-Bitumen enthalten. Im Vergleich zu den im Straßenbau eingesetzten Gussasphalten enthalten sie feinere Gesteinskörnungen oder andere Füller, haben sonst aber ähnliche Eigenschaften und dürfen ebenfalls bis maximal 230 °C verarbeitet werden. Als Zusätze sind Polymere beim Brückenbau, Wachse oder Pigmente möglich. Ebenfalls verwendet wird Asphaltmastix, der im Gegensatz zu den im Straßenbau verwendeten Bitumen eine feinere Gesteinskörnung (in Deutschland < 2 mm) enthält (DIN EN 12970).

Bitumenprodukte zur Dachabdichtung können auch „kalt“ angewendet werden (Befestigung bitumenhaltiger Schindeln). Daneben unterscheidet man zwischen „soft applications“ (Verschweißen von Bitumenbahnen mit Heißluft oder Gasbrenner) und „hot applications“ (Ausgießen von heißem Bitumen bei geringer Dachneigung) (IARC 2013).

### Chemische Zusammensetzung

#### Elementaranalyse

Die chemische Zusammensetzung von Bitumen variiert in Abhängigkeit vom verwendeten Rohöl und vom Herstellungs- bzw. Weiterverarbeitungsprozess. Bitumen besteht überwiegend aus Kohlenwasserstoffen (Kohlenstoff 79–88 %, Wasserstoff 7–13 %), Schwefel 7–13 %, Sauerstoff 2–8 % sowie Stickstoff bis zu 3 %. Darüber hinaus sind Metalle wie Nickel, Vanadium, Eisen, Mangan, Calcium, Magnesium und Natrium enthalten (niedriger mg/kg- bis niedriger g/kg-Bereich) (IARC 2013).

## Auftrennung in Löslichkeitsfraktionen

Bei den in Bitumen enthaltenen organischen Verbindungen handelt es sich um ein komplexes Gemisch von linearen und verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffen (Paraffine), mono- und polycyclischen Alkanen mit Alkylseitenketten (Naphthene) sowie mono- und polycyclischen Aromaten, die auch verknüpft mit Alkylseitenketten oder Naphthenen vorliegen. Paraffine, Naphthene und Aromaten können Heteroatome enthalten. Mit Hilfe der SARA-Fraktionierung (SARA: Saturates, Aromatics, Resins, Asphaltenes) ist es möglich, dieses Gemisch aufzutrennen: Der in n-Heptan unlösliche Rückstand bildet die Fraktion der Asphaltene (gewöhnlich 5–20 % in Bitumen). Asphaltene besitzen mittlere Molmassen zwischen 800 und 3500 g/mol und bestehen aus Aggregaten mehrerer Moleküle. Es handelt sich um aromatische Ringsysteme mit Alkylseitenketten mit Heteroatomen sowie an Porphyrinringe gebundene Metallatome. Maltene sind die in n-Heptan löslichen Inhaltsstoffe. Sie können mit weiteren Extraktionsschritten in Fraktionen aufgetrennt werden, die überwiegend gesättigte Kohlenwasserstoffe (5–15 %), aromatische Kohlenwasserstoffe (30–45 %) sowie Harze (30–45 %) enthalten. Die Fraktion der (überwiegend) gesättigten Kohlenwasserstoffe mit geringem Anteil an Heteroatomen hat eine mittlere Molmasse von 470 bis 880 g/mol. Harze besitzen ähnliche Strukturen wie die Asphaltene, jedoch mit geringerer mittlerer Molmasse (780–1400 g/mol). Bei der Fraktion der aromatischen Kohlenwasserstoffe mit geringem aliphatischen Anteil liegt sie zwischen 570 und 980 g/mol (Lesueur 2009).

## Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

### PAK-Gehalte in Bitumen

Der PAK-Gehalt in Bitumen ist abhängig von der Bitumensorte. Üblicherweise in Deutschland verwendete Bitumen enthalten die als PAK-Leitsubstanzen verwendeten 16 EPA-PAK (siehe Tabelle 5) in Konzentrationen zwischen 25 und knapp 100 mg/kg, wobei die Benzo[*a*]pyren-Konzentrationen zwischen 1 und 3 mg/kg liegen. Messungen der Emissionen von jeweils 100 g dieser Bitumensorten bei 180 °C zeigen, dass sich die PAK-Gehalte der zugehörigen Dämpfe und Aerosole stark unterscheiden (siehe Tabelle 2) (Gesprächskreis Bitumen 2009; Knecht et al. 1999).

Es wurde der Einfluss des Oxidationsprozesses auf den PAK-Gehalt in Bitumen untersucht. Die Studie umfasste die Analyse von 12 verschiedenen Bitumen aus europäischen Raffinerien und von aus den gleichen Ausgangsbitumen durch Einblasen von Luft bei Temperaturen zwischen 204 °C und 277 °C modifizierten Bitumen (Air-Rectified-Bitumen und Oxidationsbitumen). Von den 12 Bitumensorten enthielten sechs Fluxöle. Die Autoren weisen auf die Schwierigkeiten der Analyse von PAK in Bitumen aufgrund von fehlenden einheitlichen Standards und allgemein anerkannten Prüfmethode hin. Um die Ergebnisse auf eine breitere Basis zu stellen, wurden zur Durchführung dieser Studie die Ergebnisse von drei verschiedenen Laboren, die unterschiedliche Probenaufarbeitungen verwendeten, kombiniert (siehe Tabellen 3 und 4). Der Zusatz von Fluxölen (siehe Abschnitt „Bitumensorten nach Herstellungsprozess“) führt zu erhöhten PAK-Gehalten sowohl im Ausgangsprodukt als auch in den durch Einblasen von Luft modifizierten Bitumen. Aus ihren Messungen folgern die Autoren, dass der Effekt des „Anblasens“ bzw. „Blasens“ mit einer Verringerung

## 1264 MAK Value Documentations

**Tab. 2** PAK-Gehalte in Bitumen und PAK-Emissionen aus Bitumen (Gesprächskreis Bitumen 2009; Knecht et al. 1999)

| Bitumensorte<br>(neue Bezeichnung in<br>Klammern) | Gehalt [mg/kg] |                            | Emissionen (bei 180 °C) |                   |                                  |
|---|----------------|----------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------------|
|   | EPA-PAK        | Benzo[ <i>a</i> ]<br>pyren | Gesamt<br>[mg/h]        | EPA-PAK<br>[µg/h] | Benzo[ <i>a</i> ]pyren<br>[µg/h] |
| HB 90/100 (Hartbit 90/100)                        | 30,0           | 1,2                        | 6,6                     | 26,3              | 0,1                              |
| B 45 (B 30/45)                                    | 29,8           | 2,1                        | 13,0                    | 22,7              | 0,1                              |
| B 65 (B 50/70)                                    | 26,7           | 1,7                        | 2,2                     | 3,7               | n. n.                            |
| B 80 (B 70/100)                                   | 25,6           | 1,4                        | 3,5                     | 6,6               | n. n.                            |
| B 200 (B 160/220)                                 | 32,1           | 1,8                        | 7,0                     | 4,1               | n. n.                            |
| B 85/25 (Ox Bit 85/25)                            | 52,2           | 1,7                        | 25,1                    | 52,9              | 0,2                              |
| B 95/35 (Ox Bit 95/35)                            | 93,5           | 2,7                        | 35,2                    | 79,0              | 0,3                              |
| Trinidad-Epuré,<br>gereinigter Naturasphalt       | 33,8           | 2,0                        | 42,6                    | 10,3              | 0,1                              |

n. n.: nicht nachweisbar

des PAK-Gehalts um 10 % bis 30 % durch „Stripping“ aus der flüssigen Phase des Bitumens während des Prozesses verbunden ist. Die potenzielle Entstehung von Reaktionsprodukten wurde nicht untersucht (Bolliet et al. 2013). Aus den Messergebnissen ist ersichtlich, dass eine Verringerung des PAK-Gehaltes besonders für Zwei-Ring-PAK und bei Bitumen mit Zusatz von Fluxöl auch für Drei-Ring-PAK bewirkt wird. Dagegen sind unter anderem die Werte für Vier-Ring-PAK und Benzo[*a*]pyren bei Bitumen im durch Einblasen von Luft modifizierten Zustand ohne Zusatz von Fluxölen erhöht. Die Belastbarkeit der Analysenwerte ist jedoch aufgrund der hohen Standardabweichungen begrenzt.

Die Verringerung des PAK-Gehalts durch den Oxidationsprozess belegen allerdings auch Untersuchungen von DMSO-Extrakten aus Bitumenproben von unterschiedlich starkem Oxidationsgrad mittels Fluoreszenzspektroskopie und GC/TOFMS (Trumbore et al. 2011). Zusätzlich zu der chemischen Analyse erfolgte die Bestimmung der Mutationsindizes (siehe Abschnitt 5.6.1). Bitumenproben verschiedener Herkunft wurden dazu jeweils schrittweise zu Produkten mit zunehmendem Oxidationsgrad (Erweichungspunkte 54 °C, 71 °C, 88 °C und 104 °C) umgesetzt und untersucht.

### PAK-Expositionen

Im Rahmen der deutschen Humanstudie „Bitumen“ wurden die Expositionen von EPA-PAK bei der Heißverarbeitung von Gussasphalt mittels stationärer Probenahme gemessen. Die Luftkonzentrationen von Benzo[*a*]pyren lagen zwischen 6 und 460 ng/m<sup>3</sup>, der Median lag bei 45 ng/m<sup>3</sup>. Die Summe der gemessenen EPA-PAK betrug im Median etwa 2,5 µg/m<sup>3</sup> (Breuer et al. 2011). Die Summe aller EPA-PAK war bei der Verarbeitung von Gussasphalt auf einer Tunnelbaustelle mit 5,2 µg/m<sup>3</sup> etwa doppelt so hoch wie bei der Verarbeitung von Walzasphalt (Raulf-Heimsoth et al. 2011 a).

**Tab. 3** PAK-Gehalte in Destillationsbitumen und oxidierten Bitumen ohne Additiv nach Bolliet et al. (2013)

|                             | Ausgangsmaterial ohne Fluxöl <sup>(1),(2)</sup> |            |             |         | Bitumen nach Oxidation (n=5 Oxidationsbitumen; n=1 Air-Rectified-Bitumen) ohne Fluxöl <sup>(1),(2)</sup> |            |         |       |          |
|-----------------------------|---|------------|-------------|---------|--|------------|---------|-------|----------|
|                             | % u. N.   | mg/kg      | SD mg/kg    | % u. N. | mg/kg  | SD mg/kg   | % u. N. | mg/kg | SD mg/kg |
| Naphthalin                  | 39  | 6,6        | 12,5        | 57      | 0,9  | 2,7        |         |       |          |
| Acenaphthalen               | 83  | 0,0        | 0,0         | 88      | 0,0  | 0,0        |         |       |          |
| Acenaphthen                 | 56  | 0,4        | 0,6         | 67      | 0,0  | 0,0        |         |       |          |
| Fluoren                     | 28  | 0,7        | 0,6         | 43      | 0,7  | 0,5        |         |       |          |
| <b>Summe von 2-Ring-PAK</b> |   | <b>7,7</b> | <b>12,5</b> |         | <b>1,7</b>   | <b>2,7</b> |         |       |          |
| Phenanthren                 | 22  | 2,1        | 1,9         | 24      | 1,9  | 1,6        |         |       |          |
| Anthracen                   | 61  | 0,2        | 0,4         | 67      | 0,1  | 0,2        |         |       |          |
| Fluoranthen                 | 44  | 0,6        | 0,8         | 38      | 0,9  | 0,9        |         |       |          |
| <b>Summe von 3-Ring-PAK</b> |   | <b>2,9</b> | <b>2,1</b>  |         | <b>2,9</b>   | <b>1,9</b> |         |       |          |
| Pyren                       | 50  | 0,6        | 0,7         | 40      | 1,0  | 0,9        |         |       |          |
| Benzo[a]anthracen           | 64  | 0,2        | 0,3         | 45      | 1,0  | 1,4        |         |       |          |
| Chrysen                     | 88  | 1,1        | 0,1         | 57      | 3,0  | 2,6        |         |       |          |
| Benzo[k]fluoranthren        | 100   | -          | 0,0         | 86      | 0,6  | 0,2        |         |       |          |
| Benzo[k+b+]fluoranthren     | 42  | 0,3        | 0,3         | 36      | 1,3  | 1,3        |         |       |          |
| <b>Summe von 4-Ring-PAK</b> |   | <b>2,2</b> | <b>0,8</b>  |         | <b>6,2</b>   | <b>3,4</b> |         |       |          |

Tab. 3 (Fortsetzung)

|                                    | Ausgangsmaterial ohne Fluxöl <sup>1),2)</sup> |             | Bitumen nach Oxidation (n=5 Oxidationsbitumen; n=1 Air-Rectified-Bitumen) ohne Fluxöl <sup>1),2)</sup> |           |             |            |
|------------------------------------|---|-------------|--|-----------|-------------|------------|
|                                    | % u. N.                                       | mg/kg       | SD mg/kg   | % u. N.   | mg/kg       | SD mg/kg   |
| Benzo[ <i>a</i> ]pyren             | 61  | 0,3         | 0,4  | 52        | 0,7         | 0,8        |
| Dibenzo[ <i>ac+ah</i> ]anthracen   | 67  | 0,4         | 0,5  | 67        | 0,5         | 0,3        |
| Indeno[1,2,3- <i>cd</i> ]pyren     | 67  | 0,3         | 0,5  | 69        | 0,2         | 0,2        |
| Benzo[ <i>ghi, j</i> ]perylen      | 39  | 2,9         | 4,3  | 60        | 1,3         | 0,8        |
| <b>Summe von 5- und 6-Ring PAK</b> |   | <b>3,8</b>  | <b>4,3</b>   |           | <b>2,7</b>  | <b>1,2</b> |
| <b>Summe 16 PAK</b>                | <b>54</b>                                     | <b>16,6</b> | <b>13,3</b>  | <b>58</b> | <b>13,6</b> | <b>5,5</b> |

<sup>1)</sup> Anzahl untersuchter Proben; 6; <sup>2)</sup> Anzahl an Messungen: 24 bis 42; u. N.: unterhalb der Nachweisgrenze; SD: Standardabweichung

**Tab. 4** PAK-Gehalte in Destillationsbitumen und oxidierten Bitumen mit Additiv nach Bolliet et al. (2013)

|                             | Ausgangsmaterial mit Fluxöl <sup>(1),2)</sup> |             |             | Bitumen nach Oxidation (n=5 Oxidationsbitumen; n=1 Air-Rectified-Bitumen) mit Fluxöl <sup>(1),2)</sup> |             |            |
|-----------------------------|---|-------------|-------------|--|-------------|------------|
|                             | % u. N.                                       | mg/kg       | SD mg/kg    | % u. N.  | mg/kg       | SD mg/kg   |
| Naphthalin                  | 39  | 6,6         | 15,3        | 61   | 2,8         | 9,4        |
| Acenaphthalen               | 81  | 0,7         | 0,7         | 89   | 0,0         | 0,0        |
| Acenaphthen                 | 67  | 0,1         | 0,1         | 61   | 0,2         | 0,5        |
| Fluoren                     | 28  | 1,1         | 1,3         | 17   | 1,1         | 0,7        |
| <b>Summe von 2-Ring-PAK</b> |   | <b>8,7</b>  | <b>15,4</b> |  | <b>4,1</b>  | <b>9,4</b> |
| Phenanthren                 | 6   | 7,3         | 9,7         | 6  | 4,0         | 4,0        |
| Anthanthren                 | 50  | 0,4         | 0,5         | 56   | 0,3         | 0,2        |
| Fluoranthren                | 31  | 1,5         | 2,3         | 19   | 1,2         | 1,4        |
| <b>Summe von 3-Ring-PAK</b> |   | <b>9,2</b>  | <b>10,0</b> |  | <b>5,5</b>  | <b>4,3</b> |
| Pyren                       | 17  | 3,2         | 4,6         | 17   | 2,2         | 2,6        |
| Benzo[a]anthracen           | 11  | 2,0         | 2,3         | 11   | 1,9         | 1,5        |
| Chrysen                     | 17  | 6,3         | 6,2         | 17   | 6,7         | 7,6        |
| Benzo[k]fluoranthren        | 42  | 1,3         | 0,8         | 50   | 1,1         | 0,6        |
| Benzo[k+b+]fluoranthren     | 0   | 3,1         | 2,2         | 8  | 2,7         | 1,8        |
| <b>Summe von 4-Ring-PAK</b> |   | <b>14,7</b> | <b>8,3</b>  |  | <b>13,4</b> | <b>8,4</b> |

**Tab. 4** (Fortsetzung)

|                                    | Ausgangsmaterial mit Fluxöl <sup>1),2)</sup> |             | Bitumen nach Oxidation (n=5 Oxidationsbitumen; n=1 Air-Rectified-Bitumen) mit Fluxöl <sup>1),2)</sup> |           |             |             |
|------------------------------------|--|-------------|---|-----------|-------------|-------------|
|                                    | % u. N.                                      | mg/kg       | SD mg/kg  | % u. N.   | mg/kg       | SD mg/kg    |
| Benzo[ <i>a</i> ]pyren             | 22   | 2,7         | 2,3   | 17        | 2,2         | 2,3         |
| Dibenzo[ <i>ac+ad</i> ]anthracen   | 50   | 1,7         | 1,4   | 61        | 1,6         | 0,9         |
| Indeno[1,2,3- <i>cd</i> ]pyren     | 39   | 1,6         | 1,7   | 67        | 0,6         | 0,3         |
| Benzo[ <i>ghi</i> ]perylene        | 33   | 4,7         | 3,1   | 44        | 3,7         | 2,1         |
| <b>Summe von 5- und 6-Ring-PAK</b> |  | <b>10,6</b> | <b>4,4</b>  |           | <b>8,1</b>  | <b>3,3</b>  |
| <b>Summe 16 PAK</b>                | <b>33</b>                                    | <b>43,1</b> | <b>30,7</b>   | <b>37</b> | <b>31,1</b> | <b>20,0</b> |

<sup>1)</sup> Anzahl untersuchter Proben; <sup>2)</sup> Anzahl an Messungen; 24 bis 36; u. N.: unterhalb der Nachweisgrenze; SD: Standardabweichung

**Tab. 5** PAK-Gehalte von Bitumen in mg/kg, zitiert aus älteren Publikationen nach Bolliet et al. (2013)

| Anzahl der Proben              |            | Studienergebnisse                 |            |             |                |                |                |                              |           |                                  |             |                             |             |                                  |              |                              |             |                                  |             |                             |              |                                 |             |
|--------------------------------|------------|-----------------------------------|------------|-------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------|-----------|----------------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|----------------------------------|--------------|------------------------------|-------------|----------------------------------|-------------|-----------------------------|--------------|---------------------------------|-------------|
|                                |            | Verfügbare Daten in der Literatur |            |             |                | Kohlenteerpech |                |                              |           | Ausgangsmaterial ohne Fluxöl     |             |                             |             | Angeblasenes Bitumen ohne Fluxöl |              |                              |             | Ausgangsmaterial mit Fluxöl      |             |                             |              | Angeblasenes Bitumen mit Fluxöl |             |
| 31                             |            | 12                                |            | 3           |                | 6              |                | 6                            |           | 6                                |             | 6                           |             | 6                                |              | 6                            |             | 6                                |             | 6                           |              | 6                               |             |
| Min                            |            | Max                               |            | Min         |                | Max            |                | Min                          |           | Max                              |             | Min                         |             | Max                              |              | Min                          |             | Max                              |             | Min                         |              | Max                             |             |
| Paving Grade                   |            | Roofing Grade                     |            |             |                |                |                | Ausgangsmaterial ohne Fluxöl |           | Angeblasenes Bitumen ohne Fluxöl |             | Ausgangsmaterial mit Fluxöl |             | Angeblasenes Bitumen mit Fluxöl  |              | Ausgangsmaterial ohne Fluxöl |             | Angeblasenes Bitumen ohne Fluxöl |             | Ausgangsmaterial mit Fluxöl |              | Angeblasenes Bitumen mit Fluxöl |             |
| Naphthalin                     | 0,1        | 0,8                               | 0,4        | 3,7         | 70 000         | 70 000         | 70 000         | 0,1                          | 39,7      | 0,1                              | 12,6        | 0,1                         | 12,6        | 0,2                              | 44,9         | 0,1                          | 12,6        | 0,1                              | 12,6        | 0,1                         | 1,6          | 0,1                             | 33,6        |
| Acenaphthalen                  | 0,0        | 0,7                               | 0,0        | 0,4         | n. a.          | n. a.          | n. a.          | <0,1                         | <0,1      | <0,1                             | <0,1        | <0,1                        | <0,1        | <0,1                             | 1,6          | <0,1                         | <0,1        | <0,1                             | <0,1        | <0,1                        | <0,1         | <0,1                            | <0,1        |
| Acenaphthen                    | 0,0        | 0,4                               | 0,0        | 0,7         | 12 000         | 12 000         | 12 000         | <0,1                         | 1,9       | <0,1                             | 0,1         | <0,1                        | 0,1         | 0,4                              | 0,1          | 0,4                          | <0,1        | 0,1                              | 0,1         | 0,1                         | 0,4          | <0,1                            | 1,8         |
| Fluoren                        | 0,0        | 2,1                               | 0,8        | 3,4         | 15 000         | 15 000         | 15 000         | <0,1                         | 1,8       | 0,2                              | 2,3         | 0,1                         | 4,6         | 0,1                              | 4,6          | 0,1                          | 4,6         | 0,1                              | 4,6         | 0,1                         | 4,6          | 0,1                             | 2,5         |
| Phenanthren                    | 0,2        | 7,3                               | 0,3        | 22,8        | 19 800         | 50 000         | 50 000         | 0,1                          | 6,2       | 0,4                              | 5,4         | 0,4                         | 37          | 0,4                              | 37           | 0,4                          | 37          | 0,4                              | 37          | 0,4                         | 37           | 0,4                             | 16          |
| Anthanthren                    | 0,0        | 0,4                               | 0,0        | 6,0         | 18 000         | 76 000         | 76 000         | <0,1                         | 1,4       | <0,1                             | 0,5         | <0,1                        | 0,5         | 0,1                              | 1,7          | <0,1                         | 0,5         | <0,1                             | 0,5         | <0,1                        | 1,7          | <0,1                            | 0,7         |
| Fluoranthren                   | 0,0        | 1,0                               | 0,2        | 8,6         | 22 000         | 36 000         | 36 000         | <0,1                         | 2,2       | 0,1                              | 2,7         | 0,1                         | 2,7         | 0,1                              | 7,9          | 0,1                          | 2,7         | 0,1                              | 2,7         | 0,1                         | 7,9          | 0,2                             | 5,2         |
| Pyren                          | 0,1        | 2,6                               | 0,2        | 11,0        | 5000           | 27 200         | 27 200         | 0,1                          | 2         | 0,1                              | 3,8         | 0,2                         | 17          | 0,2                              | 17           | 0,2                          | 17          | 0,2                              | 17          | 0,2                         | 17           | 0,2                             | 11,4        |
| Benzo[a]anthracen              | 0,1        | 10,1                              | 0,2        | 8,6         | 20 400         | 24 500         | 24 500         | <0,1                         | 1,0       | 0,1                              | 4           | 0,1                         | 10          | 0,1                              | 10           | 0,1                          | 10          | 0,1                              | 10          | 0,1                         | 10           | 0,2                             | 5,9         |
| Chrysen                        | 0,2        | 8,6                               | 0,5        | 10,8        | 11 200         | 22 700         | 22 700         | <0,1                         | 1,2       | 1                                | 10          | <0,1                        | 19,6        | <0,1                             | 19,6         | <0,1                         | 19,6        | <0,1                             | 19,6        | <0,1                        | 19,6         | <0,1                            | 27          |
| Benzo[b]fluoranthren           | 0,4        | 7,5                               | 1,8        | 11,7        | 5250           | 60 010         | 60 010         | n. a.                        | n. a.     | n. a.                            | n. a.       | n. a.                       | n. a.       | n. a.                            | n. a.        | n. a.                        | n. a.       | n. a.                            | n. a.       | n. a.                       | n. a.        | n. a.                           | n. a.       |
| Benzo[k]fluoranthren           | n. a.      | n. a.                             | n. a.      | n. a.       | n. a.          | n. a.          | n. a.          | <0,1                         | <0,1      | <0,1                             | 0,8         | <0,1                        | 0,8         | n. a.                            | 2,9          | <0,1                         | 0,8         | <0,1                             | 0,8         | <0,1                        | 2,9          | n. a.                           | 2,5         |
| Benzo[a]pyren                  | 0,2        | 3,4                               | 0,4        | 4,2         | 11 400         | 15 200         | 15 200         | <0,1                         | 1,3       | 0,1                              | 3,8         | 0,1                         | 3,8         | 0,3                              | 8,3          | 0,1                          | 3,8         | 0,1                              | 3,8         | 0,3                         | 8,3          | 0,2                             | 9,1         |
| Indeno[1,2,3- <i>cd</i> ]pyren | 0,1        | 2,0                               | 0,3        | 2,4         | n. a.          | n. a.          | n. a.          | <0,1                         | 0,6       | 0,2                              | 1           | 0,3                         | 4,4         | 0,3                              | 4,4          | 0,3                          | 4,4         | 0,3                              | 4,4         | 0,3                         | 4,4          | 0,3                             | 3           |
| Dibenzo[ <i>ah</i> ]anthracen  | 0,3        | 3,6                               | 1,1        | 3,3         | 3430           | 3530           | 3530           | <0,1                         | 0,6       | 0,1                              | 0,5         | 0,2                         | 5,1         | 0,2                              | 5,1          | 0,2                          | 5,1         | 0,2                              | 5,1         | 0,2                         | 5,1          | 0,1                             | 1           |
| Benzo[ <i>ghi, j</i> ]perylene | 1,1        | 9,8                               | 1,2        | 9,4         | n. a.          | n. a.          | n. a.          | 0,2                          | 21        | 0,7                              | 3,4         | 1                           | 12,3        | 1                                | 12,3         | 1                            | 12,3        | 1                                | 12,3        | 1                           | 12,3         | 1                               | 9           |
| <b>Summe 16 EPA-PAK</b>        | <b>4,4</b> | <b>37,9</b>                       | <b>3,7</b> | <b>69,7</b> | <b>185 780</b> | <b>290 840</b> | <b>290 840</b> | <b>0</b>                     | <b>46</b> | <b>0</b>                         | <b>28,1</b> | <b>0</b>                    | <b>28,1</b> | <b>2</b>                         | <b>111,6</b> | <b>0</b>                     | <b>28,1</b> | <b>0</b>                         | <b>28,1</b> | <b>2</b>                    | <b>111,6</b> | <b>0,8</b>                      | <b>82,7</b> |

n. a.: nicht angegeben

## 1270 MAK Value Documentations

Für eine internationale epidemiologische Kohortenstudie wurde eine Expositionsmatrix für Beschäftigte in der Asphaltindustrie unter Einbeziehung der Daten aus mehreren europäischen Ländern erstellt. Die Daten decken insgesamt einen Zeitraum von vor 1960 bis 1996 ab. Die Daten des Zeitraums zwischen den Jahren 1990 und 1996 für „Pavers“ (Asphaltierer) stimmen gut mit den Daten für Gussasphalt-Exponierte aus der deutschen Humanstudie „Bitumen“ überein. In der Studie wurde ein Maximum von 403 ng/m<sup>3</sup> Benzo[a]pyren ermittelt. Das arithmetische Mittel lag bei 24 ng/m<sup>3</sup> (Burstyn et al. 2003).

In Boston wurde zwischen den Jahren 1999 und 2000 die dermale und inhalative Exposition bei 20 „Paving“-Arbeitern, zwölf Fräsarbeitern und sechs Straßenbauarbeitern untersucht. Letztere hatten keine direkte Exposition bei der Heißverarbeitung von Bitumen. Bei den Arbeiten kam auch recyceltes Bitumen bei höherer Verarbeitungstemperatur zum Einsatz. Die Analytik wurde optimiert auf PAK mit 4 oder mehr Ringen. Die ermittelten inhalativen PAK-Expositionen lagen im geometrischen Mittel bei 4,1 µg/m<sup>3</sup> für „Paving“-Arbeiter (Asphaltierer) und 1,4 µg/m<sup>3</sup> für Fräsarbeiter (Höchstwerte 40 µg/m<sup>3</sup> bzw. 6,7 µg/m<sup>3</sup>). Als maximale Konzentration von Benzo[a]pyren wurde 30 ng/m<sup>3</sup> gemessen (McClean et al. 2004 a). Die Luftkonzentrationen von Pyren für Asphaltierer lagen im arithmetischen Mittel bei 0,3 µg/m<sup>3</sup> (Median 0,2 µg/m<sup>3</sup>) und maximal bei 1,7 µg/m<sup>3</sup> (McClean et al. 2004 b).

Messungen der Expositionen von PAK bei verschiedenen Tätigkeiten der Heißverarbeitung von „Paving-Bitumen“ in den USA zeigten die stark expositionsmindernde Wirkung der Absenkung der Verarbeitungstemperatur von 149 °C auf 127 °C sowie der Substitution von petrostämmigem Diesel durch Biodiesel als Reinigungs- bzw. Trennmittel (Cavallari et al. 2012).

PAK sind in der Umwelt ubiquitär verbreitet. Nach § 20 der 39. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes werden Luftkonzentrationen von Benzo[a]pyren und anderen relevanten PAK durch die Probenahmestellen des deutschen Umweltbundesamtes überwacht. Für das Jahr 2014 liegen 9156 Messwerte für Benzo[a]pyren (bestimmt in PM<sub>10</sub>) von 113 Messstellen der Bundesländer vor. Die Jahresmittelwerte der einzelnen Messstellen (ländliche bis industrielle Gebiete) betragen zwischen 0,02 und 1,49 ng/m<sup>3</sup>, der höchste gemessene Wert war 29,5 ng/m<sup>3</sup>.

### **Bewertung der PAK-Expositionen: Vergleichsbetrachtungen**

In Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen bei der Heißverarbeitung sind PAK enthalten. In der deutschen Humanstudie „Bitumen“ (Raulf-Heimsoth et al. 2011 c) wurden an 15 verschiedenen Baustellen stationäre Messungen für Benzo[a]pyren vorgenommen, die eine orientierende Abschätzung der Exposition erlauben (Breuer et al. 2011). Die Luftkonzentrationen von Benzo[a]pyren lagen bei diesen Messungen im Median bei 45 ng/m<sup>3</sup>. Zur Beurteilung einer potenziell daraus resultierenden gesundheitsschädigenden Wirkung wird dieser Wert der vom deutschen Ausschuss für Gefahrstoffe abgeleiteten Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) für die durch Benzo[a]pyren verursachte Entstehung von Lungenkrebs (AGS 2011) vergleichend gegenübergestellt.

Auf Basis dieser ERB ist bei linearer Extrapolation bei einer Exposition gegen 45 ng Benzo[a]pyren/m<sup>3</sup> über eine Lebensarbeitszeit von 40 Jahren mit einem Exzess-Risiko für Lungenkrebs von 26 : 100 000 (statistische Wahrscheinlichkeit: 26 zusätzliche

Krebserkrankungen pro 100 000 Beschäftigte bei einer 40-jährigen arbeitstäglichen Exposition) zu rechnen. Der Median ist eine geeignete Bezugsgröße, weil für die Entstehung von Lungenkrebs die kumulative Langzeit-Exposition als maßgeblich angesehen werden kann.

Im Rahmen der Humanstudie wurden auch Messungen der Summe von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen vorgenommen. Der Median der personenbezogenen Messungen lag bei 5,08 mg/m<sup>3</sup> bezogen auf Bitumenkondensatstandard. Unter der Annahme, es bestünde ein linearer Zusammenhang zwischen den Expositionshöhen von Benzo[*a*]pyren und Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen, würde die Benzo[*a*]pyren-Konzentration bei einer Exposition gegen Dämpfe und Aerosole in Höhe des MAK-Wertes von 1,5 mg/m<sup>3</sup> (gegen Bitumenkondensatstandard) einem Exzess-Risiko von etwa 8 : 100 000 entsprechen.

Um Krebsrisiken für Dacharbeiter abzuschätzen, nehmen Rhomberg et al. (2015) verschiedene Vergleichsbetrachtungen vor, bei denen beispielsweise Toxizitätsdaten von Benzo[*a*]pyren, aber auch die unten beschriebenen Tierversuchstudien (Clark et al. 2011; Fuhst et al. 2007) berücksichtigt werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass sich das Krebsrisiko durch dermale und inhalative Expositionen gegen Dämpfe und Aerosole aus Dachbitumen („Built-up roofing Asphalt“, BURAs) in einem Bereich bewegt, der im rechtlichen Rahmen als akzeptabel erachtet wird (10<sup>-4</sup> bis 10<sup>-6</sup>) (Rhomberg et al. 2015).

### **Flüchtige organische Verbindungen (VOC)**

Neben PAK enthalten Bitumen zahlreiche verschiedene VOC. Mit dynamischer Headspace-GC-MS-Methode wurde das VOC-Emissionsprofil von vier unterschiedlichen Bitumen (bezeichnet als Vacuum Residue, 160/220, 50/70 bzw. 35/50) untersucht. Dabei wurden die Proben auf 180 °C erhitzt, die Dämpfe und Aerosole mit einem Trägergas (Helium) durch eine Adsorptionsfalle bei 30 °C geleitet und anschließend desorbiert (260–270 °C). Es zeigte sich, dass sich der Gehalt der meisten der analysierten VOC in den Emissionen vom „Vacuum Residue“ über das 160/220- und 50/70- bis hin zum 35/50-Bitumen vervielfacht. Manche Substanzen wurden nur in oxidierten Bitumensorten nachgewiesen, z. B. Benzol oder 2-Propanon. Weitere mengenmäßig bedeutende Verbindungen waren z. B. Octan, alkylierte Benzole, Toluol, Essigsäure oder verschiedene Aldehyde wie 2-Hexenal, Butanal oder Methylbenzaldehyd (Boczkaj et al. 2014).

### **Metalle**

Für die Elementkonzentrationen von Metallen in Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen bei der Heißverarbeitung liegen keine Daten vor. Die Gehalte der relevanten Metalle Vanadium, Nickel und Eisen wurden im Bitumenmaterial gemessen, wobei die maximalen Konzentrationen für Vanadium 1600 mg/kg, für Nickel 140 mg/kg und für Eisen 150 mg/kg betragen (Goodrich et al. 1986). Die Metalle können als Kolloide, Salze oder in komplexierter Form (z. B. als Porphyrinkomplexe) vorliegen.

Bei einer konservativen Schätzung unter der Annahme, dass die Massenanteile von Vanadium und Nickel in den Emissionen denjenigen im Bitumenmaterial entsprechen, ergeben sich bei einer Luftkonzentration von 1,5 mg/m<sup>3</sup> (Bitumenkondensatstandard) 0,21 µg Nickel/m<sup>3</sup> und 2,4 µg Vanadium/m<sup>3</sup>. Die „Akzeptanz-

## 1272 MAK Value Documentations

konzentration“ beträgt nach der Technischen Regel TRGS 910 (AGS 2017) für Nickelverbindungen  $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Somit liegt die berechnete theoretische Emissionskonzentration von ca.  $0,21 \mu\text{g Nickel}/\text{m}^3$  unterhalb der Akzeptanzkonzentration. Die entsprechende Emissionskonzentration von ca.  $2,4 \mu\text{g Vanadium}/\text{m}^3$  ist deutlich unterhalb des Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW) von  $30 \mu\text{g Vanadium}/\text{m}^3$  (E-Staub) bzw.  $5 \mu\text{g Vanadium}/\text{m}^3$  (A-Staub) für Vanadiumverbindungen nach TRGS 900 (AGS 2015).

Für Eisen liegt der entsprechend errechnete Wert von  $0,23 \mu\text{g}/\text{m}^3$  unterhalb der derzeit niedrigsten internationalen Grenzwerte für Eisensalze von  $1 \text{mg}/\text{m}^3$  (IFA 2018). Deutsche Grenzwerte für Eisensalze (MAK-Werte, AGW oder risikobasierte Toleranz- bzw. Akzeptanzkonzentrationen) gibt es nicht.

### Messmethoden zur Bestimmung von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen

Die Heißverarbeitung von Bitumen führt zur Emission einer Vielzahl von flüchtigen Verbindungen (siehe oben). Sie werden als Dämpfe freigesetzt und kondensieren in der Luft teilweise zu Aerosolen (Breuer et al. 2011). Dämpfe und Aerosole beinhalten die Gesamtheit der Emissionen von erhitzten Bitumen und werden als Summenparameter der Exposition ermittelt. Es gibt verschiedene Messverfahren. Nachfolgend werden die Methoden beschrieben, die in den in dieser Begründung aufgeführten Studien verwendet wurden.

#### IFA-Methode

Messungen von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen nach der IFA-Standardmethode Nr. 6305/2 (Breuer 2008 a) werden sowohl stationär als auch personengetragen mit dem deutschen GGP-Probenahmekopf durchgeführt. Dazu wird ein definiertes Luftvolumen mit einer geeigneten Pumpe mit einem konstanten Volumenstrom von  $3,5 \text{l}/\text{min}$  durch das Probenahmesystem gesaugt. Dieses ist mit einem  $37\text{-mm}$ -Glasfaserfilter ausgestattet, auf dem Aerosole zurückgehalten werden. Dämpfe binden an einen nachgeschalteten XAD-2-Adsorber. Nach Extraktion des Filters und des Adsorbens mit Tetrachlorethen erfolgt die getrennte quantitative, infrarotspektroskopische Auswertung in einem Wellenzahlbereich von  $2800$  bis  $3000 \text{cm}^{-1}$  mittels Kalibrierkurven. Bei der Bestimmung werden alle organischen Verbindungen erfasst, die aliphatische C-H-Gruppen aufweisen. Eine Differenzierung nach Substanzklassen ist nicht möglich. Bis zum Ende des Jahres 2006 wurde der Messwert auf Basis des Kalibrierstandards „Mineralöl für die Spektroskopie“ ermittelt (Breuer 2008 b; IFA-Standardmethode Nr. 6305/1). Seit dem 01.01.2007 wird in der IFA-Analytik der Kalibrierstandard „Bitumenkondensat“ eingesetzt. Um die Messwerte beider Verfahren vergleichbar zu machen, müssen Messwerte nach Mineralölstandard mit dem Faktor  $1,4689$  (gerundet  $1,5$ ) multipliziert werden.

#### NIOSH-Methode

Die NIOSH-Methode 5042 dient zur Bestimmung von Aerosolen und Stäuben. Dämpfe werden nicht erfasst. Ein definiertes Luftvolumen wird mit einer geeigneten Pumpe mit einem Volumenstrom von  $2 \text{l}/\text{min}$  durch eine Filterkassette gesaugt, in der Stäube und Aerosole auf einem  $37\text{-mm}$ -Polytetrafluorethylen-Filter (PTFE) abgeschieden werden. Die gravimetrische Analyse des Filters liefert die Gesamtpar-

tikelmasse „Total Particulate Matter“ (TPM). Anschließend erfolgt die Extraktion des Filters mit Benzol. Die in Benzol löslichen Bestandteile werden nach Abdampfen des Lösungsmittels gravimetrisch bestimmt und als benzollösliche Fraktion („Benzene Soluble Fraction“ (BSF)) bezeichnet.

**Heritage-Methode**

Die Heritage-Methode erweitert die NIOSH-Methode um einen dem Polytetrafluoräthylen-Filter nachgeschalteten XAD-2-Adsorber, um neben der benzollöslichen Fraktion auch flüchtige Bestandteile der Bitumen-Emissionen zu erfassen. Das Adsorbens wird mit Dichlormethan extrahiert. Nach Vereinigung des Extrakts mit der benzollöslichen Fraktion erfolgt die quantitative Bestimmung mittels Flammenionisations-Detektor gegen einen Kerosinstandard als Gesamtgehalt an organischer Substanz „Total Organic Matter“ (TOM).

**Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der IFA-, der NIOSH- und der Heritage-Methode**

In Feldversuchen wurden die drei Bestimmungsmethoden von Dämpfen und Aerosolen durch parallele Probenahme an verschiedenen Arbeitsbereichen der Verarbeitung von Bitumen verglichen (Kriech et al. 2010). Aus ihren Untersuchungen leiten die Autoren Faktoren zur Umrechnung von Expositionsdaten aus den unterschiedlichen Methoden ab. Die Anwendung dieser Faktoren sollte jedoch auf große Datenkollektive beschränkt und nicht zur Umrechnung von Einzelwerten verwendet werden.

„Paving“:

$$[BSF_{(NIOSH)}] = 0,60 \times [Aerosol_{(IFA)}] \quad R^2 = 0,88$$

$$[TPM_{(NIOSH)}] = 1,01 \times [Aerosol_{(IFA)}] \quad R^2 = 0,83$$

$$[TOM_{(Heritage)}] = 0,44 \times [Aerosol_{(IFA)} + Dampff_{(IFA)}] \quad R^2 = 0,72$$

„Roofing“:

$$[TOM_{(Heritage)}] = 0,74 \times [Aerosol_{(IFA)} + Dampff_{(IFA)}] \quad R^2 = 0,91$$

**Produktionsvolumen**

Destillationsbitumen, polymermodifizierte Bitumen sowie die oxidierten Bitumen werden in Europa am häufigsten eingesetzt. Im Jahr 2016 wurden in Deutschland rund 3,94 Millionen Tonnen Bitumen hergestellt, darunter rund 287 000 Tonnen Wiedereinsatz. Von den etwa 2,1 Millionen Tonnen Bitumen, die in Deutschland im Jahr 2016 abgesetzt wurden (ca. 1,8 Millionen Tonnen wurden exportiert, BAFA 2018), wurden ca. 1,6 Millionen Tonnen im Straßenbau (ca. 75 %), etwa 348 000 Tonnen für den Bereich Bitumen-Dach- und -Dichtungsbahnen (16 %) und knapp 198 000 Tonnen für sonstige Anwendungen (9 %) verwendet. Der Anteil polymermodifizierter Bitumen liegt im Straßenbau in Deutschland bei über 29 % (Eurobitume 2018).

**IARC-Klassifizierung**

Zur toxikologischen Bewertung von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen teilt die International Agency for Research on Cancer (IARC) die verschiedenen Bitumen in Klassen ein (IARC 2013). Auf diese Klassen wird in der Literatur oftmals Bezug genommen (siehe Tabelle 6). Bei der differenzierten Bewertung von Destillations-/

**Tab. 6** Klasseneinteilung von Bitumen nach IARC (2013)

| IARC-Klasse | Beschreibung                                |
|-------------|---|
| 1           | Destillationsbitumen                        |
| 2           | Oxidationsbitumen                           |
| 3           | verschnittene oder gefluxte Bitumenprodukte |
| 4           | Bitumenemulsionen                           |
| 5           | modifizierte Bitumen                        |
| 6           | thermisch gecrackte Bitumen                 |

Air-Rectified-Bitumen einerseits und Oxidationsbitumen andererseits im Rahmen dieser Begründung spielt diese Klasseneinteilung keine Rolle.

### 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Bitumen sind Produkte aus Erdöl und bestehen aus sehr vielen Einzelverbindungen. Die biologische Wirkung von Dämpfen und Aerosolen bei der Heißverarbeitung von Bitumen hängt in hohem Maße von seiner Herstellung, seiner genauen chemischen Zusammensetzung und damit von dem verwendeten Ausgangsprodukt (Rohöl), den je nach Anwendungsbereich (u. a. Straßenbau, Abdichtungsarbeiten etc.) spezifischen Herstellungsverfahren (z. B. bezüglich Oxidationsgrad) und Anwendungsbedingungen (z. B. Verarbeitungstemperatur), möglichen Additiven sowie dem Aufnahmepfad ab.

Dämpfe und Aerosole bei der Heißverarbeitung von Bitumen verursachen allgemein eine irritative und entzündliche Wirkung in der Lunge nach Inhalation, wobei sich das Ausmaß der Wirkung je nach Arbeitsplatz und -tätigkeit unterscheiden kann. Nach inhalativer Exposition gegen Dämpfe und Aerosole werden entzündliche Effekte in den oberen und unteren Atemwegen von Ratten und in der Lunge von Menschen beobachtet. Die epidermale Applikation von Bitumen-Dampfkondensat führt zu Keratosen und Hyperplasien bei Versuchstieren. Ein Zusammenhang mit spezifischen Gefahrstoffen bzw. Gefahrstoffgruppen, die in Bitumen enthalten sind, lässt sich vor dem Hintergrund der Komplexität der Zusammensetzung unterschiedlicher Bitumen nicht herstellen. Es fehlen zu den meisten gesundheitsgefährdenden Inhaltstoffen unterschiedlicher Bitumen – mit Ausnahme von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen – hinreichend detaillierte und differenzierte Untersuchungen, unter anderem zu möglichen Kombinationswirkungen.

Auf Basis neuerer epidemiologischer Studien lassen sich keine konsistenten Hinweise auf eine generell erhöhte Krebsmortalität erkennen. Inkonsistent leicht erhöhte Risiken für Lungenkrebs können keiner bestimmten Bitumenart oder Tätigkeit zugeordnet werden. Tierexperimentelle und In-vitro-Untersuchungen zeigen jedoch, dass Oxidationsbitumen kanzerogen und genotoxisch wirken können. Kondensate

von Dämpfen und Aerosolen aus Oxidationsbitumen sind in Hautpinselungsstudien kanzerogen, für entsprechende Kondensate von Destillations-/Air-Rectified-Bitumen ist dies nicht gefunden worden. Auch erweist sich die Inhalation von Dämpfen und Aerosolen eines Gemisches von Destillationsbitumen mit einem 70%igen Anteil an Air-Rectified-Bitumen, generiert aus Kondensaten, als nicht kanzerogen im Tierversuch. In Humanstudien treten erhöhte DNA-Strangbruchraten bei Beschäftigten im Dachabdichtungsbereich, jedoch nicht oder nur in deutlich geringerem Ausmaß bei Beschäftigten im Straßenbau auf. Die vorliegenden Untersuchungen sprechen dafür, dass die in Dämpfen und Aerosolen vorhandenen PAK, aber auch andere Substanzen, die bei der Heißverarbeitung von Oxidationsbitumen entstehen, für dessen kanzerogene Wirkung in Frage kommen. Veröffentlichte Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität fehlen. Zur Sensibilisierung liegen keine positiven Daten beim Tier und keine Befunde beim Menschen vor.

## **2 Wirkungsmechanismus**

Relevante Wirkungen von Bitumen sind entzündliche Effekte im Respirationstrakt von Ratte und Mensch, Genotoxizität und ein krebserzeugendes Potenzial bei dermalen Exposition im Versuchstier für Oxidationsbitumen, nicht aber für Destillations- und Air-Rectified-Bitumen.

Die genaue chemische Zusammensetzung von Bitumen variiert mit Herkunft des Rohöls sowie den einzelnen Schritten des Herstellungsprozesses. Chemisch-analytische Untersuchungen mit Bezug auf potentielle Gefahrstoffe in verschiedenen Bitumen konzentrierten sich auf PAK und auf Metalle. Die Gehalte an PAK im Bitumenmaterial und in den Emissionen bei der Heißverarbeitung sind, verglichen mit Steinkohlenteer, gering.

In den Tierversuchen mit dermalen Exposition enthielten die für die Pinselung verwendeten Kondensate von Emissionen von erhitztem Oxidationsbitumen mehr PAK als die von erhitztem Destillationsbitumen. Jedoch unterscheiden sich einerseits die Herstellungsverfahren dieser Bitumensorten per se und andererseits die Generierungstemperaturen der untersuchten Kondensate. Folglich können auch unterschiedliche Konzentrationen weiterer, nicht identifizierter Substanzen in den Kondensaten einen Beitrag zur schädigenden Wirkung liefern. So bleibt offen, ob differierende Gehalte an PAK oder anderer Inhaltsstoffe Ursache für die klaren Unterschiede bezüglich der dermalen Kanzerogenität der verwendeten Kondensate von Destillations- und Oxidationsbitumen sind. Für die Reizwirkung auf die Lunge ist die Datenlage vergleichbar, sodass ebenso unklar ist, welche Stoffe einen Beitrag zur Wirkung liefern.

Für die kanzerogene Wirkung von Oxidationsbitumen können aufgrund der enthaltenen PAK direkt genotoxische Effekte eine Rolle spielen. Das Auftreten von Entzündungseffekten im Atemtrakt könnte auch auf oxidativen Stress zurückzuführen sein, der indirekte genotoxische Wirkungen zur Folge haben kann.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass für Dämpfe und Aerosole aus Destillations- und Air-Rectified-Bitumen entzündliche Wirkungen im Atemtrakt im Vordergrund stehen und aus Oxidationsbitumen kanzerogene Wirkungen. Der

Wirkungsmechanismus insgesamt ist aber ungeklärt, ebenso, welche Inhaltsstoffe für die Effekte verantwortlich sind.

### 3 Toxikokinetik und Metabolismus

Seit der Begründung aus dem Jahr 2001 wurden weitere Studien speziell zu Aufnahme, Metabolismus und Ausscheidung von PAK nach Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen durchgeführt. Untersuchungen zu anderen Gefahrstoffen bzw. Gefahrstoffklassen (Epoxide, Thioether etc.), die in den komplexen Bitumen-Gemischen vorkommen können, fehlen weiterhin. Die in unterschiedlichen Mengen in den verschiedenen Bitumenarten enthaltenen PAK können dabei, wie von anderen PAK-Arbeitsplätzen bekannt, sowohl über die Lunge als auch über die Haut aufgenommen (Serdar et al. 2012) und in Form hydroxylierter Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden werden.

Zehn männliche Nichtraucher wurden unter Verwendung einer Atemschutzmaske acht Stunden lang in Ruhe gegen  $20 \text{ mg/m}^3$  an Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen (Bitumen B65, 88 % Dampfanteil, Bitumenkondensatstandard) exponiert. Damit sollte die ausschließliche Aufnahme von Bitumen über die Haut bestimmt werden. Zwei dieser Probanden wurden auch ohne Atemmaske exponiert. Der Urin wurde auf Metaboliten von Chrysen, Phenanthren und Pyren vor, während und bis zu 24 Stunden nach der Exposition untersucht. Somit konnten die dermal und inhalativ resorbierten Anteile über die Metaboliten-Ausscheidung mit dem Urin gemessen werden. Der über die Haut resorbierte Anteil von Chrysen, Phenanthren und Pyren an der Gesamtaufnahme nach Exposition über die Luft betrug etwa 50 bis 60 % (Walter und Knecht 2007).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

### 4.1 Einmalige Exposition

Zehn männliche Nichtraucher wurden unter Verwendung einer Atemschutzmaske acht Stunden gegen  $20 \text{ mg/m}^3$  von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen (Bitumen B65, 88 % Dampfanteil, Bitumenkondensatstandard) bei Temperaturen bis zu  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  exponiert. Sie waren lediglich mit kurzen Hosen und Schuhen bekleidet. Zwei dieser Probanden wurden auch ohne Atemmaske exponiert. Irritationen der Haut und der oberen Atemwege wurden nicht beobachtet. Weitere Untersuchungen wurden nicht durchgeführt, da bei dieser Studie die Bestimmung der dermalen und inhalativen Resorption im Vordergrund stand (Walter und Knecht 2007).

### 4.2 Wiederholte Exposition

An einer Umfrage nahmen 859 gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen exponierte Gussasphalt-Arbeiter, von denen viele auch Arbeiten mit anderen Asphaltformen

durchführten, und 517 nicht exponierte Tiefbauarbeiter als Kontrollgruppe teil. Die Umfrage wurde in Form eines Interviews, das auf einem Fragebogen basierte, während der arbeitsmedizinischen Routineuntersuchung durchgeführt. Hierbei wurden Fragen zu Beschwerden (laufende Nase, Schwierigkeiten beim Atmen, Niesen, Hautirritationen und Augenreizungen) gestellt und eine Gesamtbeurteilung durch den untersuchenden Arzt vorgenommen. Mit 40,6 Jahren (SD 11 Jahre) war das Alter der Gussasphalt-Arbeiter ähnlich mit dem Durchschnittsalter der Kontrollgruppe (42,6 Jahre, SD 10,9 Jahre). Der Raucheranteil war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich: Während 60 % der exponierten Gruppe Raucher und 40 % Nichtraucher, Exraucher oder Zigarrenraucher waren, waren 57 % der Kontrollgruppe Raucher und 43 % Nicht-, Ex- oder Zigarrenraucher. Die Aufzeichnungen der Daten von 142 exponierten Personen waren nur begrenzt auswertbar, da Daten im Hinblick auf die Exposition bzw. zu der Untersuchung durch den Arzt fehlten (Rumler et al. 2007).

Exponierte Arbeiter klagten signifikant häufiger (11,2 %) über Schwierigkeiten beim Atmen als Nichtexponierte (1,7 %). Die anderen spezifischen Beschwerden (laufende Nase, Niesen, Hautirritationen, Augenreizungen) traten ebenfalls signifikant häufiger unter den exponierten Arbeitern auf. Die Anzahl der betroffenen Arbeiter mit Beschwerden nahm mit zunehmender Expositionsdauer zu: Während Gussasphalt-Arbeiter ohne Beschwerden ca. 64 % ihrer Arbeitszeit gegen Dämpfe und Aerosole aus Gussasphalt exponiert waren, war der Arbeitszeitanteil derjenigen Arbeiter mit Beschwerden bei 72,2 %. Spezifische Beschwerden der Atemwege lagen bei Arbeitern vor, die 65,4 % ihrer Arbeitszeit gegen Dämpfe und Aerosole aus Gussasphalt exponiert waren. Keine Beschwerden der Atemwege wurden von Gussasphalt-Arbeitern, die 36,5 % ihrer Arbeitszeit gegen Dämpfe und Aerosole aus Gussasphalt exponiert waren, angegeben. Exponierte Raucher berichteten über signifikant weniger Beschwerden im Vergleich zu exponierten Nichtrauchern (21,2 % versus 29,7 %,  $p = 0,007$ ). Nicht exponierte Raucher hatten weniger Beschwerden als nicht exponierte Nichtraucher (3,1 % versus 11,2 %,  $p = 0,001$ ). In Bezug auf die Atemwege hatten exponierte Raucher weniger Probleme im Vergleich zu den exponierten Nichtrauchern (9,4 % versus 14,2 %,  $p = 0,035$ ). Dieser Effekt war auch bei der Kontrollgruppe zu beobachten (0,89 % versus 3,6 %,  $p = 0,034$ ). Für 14,3 % der Gussasphalt-Arbeiter wurden durch den Arzt Bedenken geäußert und Restriktionen in Bezug auf die Fortsetzung der Arbeit empfohlen, bei den Kontrollen waren davon 8,5 % betroffen (Rumler et al. 2007).

Im Rahmen der deutschen Humanstudie „Bitumen“ (Raulf-Heimsoth et al. 2011 c) wurden mit nichtinvasiven Methoden irritative Effekte der oberen und tieferen Atemwege bei Beschäftigten untersucht, die bei der Heißverarbeitung von Gussasphalt gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen exponiert waren.

Von einem Teilkollektiv mit insgesamt 123 Beschäftigten, von denen 74 gegen im Median  $6,4 \text{ mg/m}^3$  (Mineralölstandard, Median:  $0,1\text{--}41,7 \text{ mg/m}^3$ ) von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen ( $9,6 \text{ mg/m}^3$  Bitumenkondensatstandard, Median:  $0,15\text{--}62,55 \text{ mg/m}^3$  Bitumenkondensatstandard) exponiert waren, lagen auch Angaben zu akuten Effekten vor. Als Kontrollgruppe dienten 49 Straßenbauarbeiter, die während der letzten fünf Jahre nicht gegen Aerosole oder Dämpfe von Bitumen ausgesetzt waren. Die Expositionsmessung erfolgte sowohl personenbezogen als auch stationär.

Die Expositionsdauer während der Schicht betrug sechseinhalb bis acht Stunden. Die Gruppe der 28 hochexponierten Beschäftigten ( $> 10 \text{ mg/m}^3$  Mineralölstandard,  $> 15 \text{ mg/m}^3$  Bitumenkondensatstandard) war im Median neun Jahre, die der 46 Niedrigexponierten ( $< 10 \text{ mg/m}^3$  Mineralölstandard,  $< 15 \text{ mg/m}^3$  Bitumenkondensatstandard) im Median fünfeinhalb Jahre und die Kontrollgruppe im Median sechseinhalb Jahre in der Firma beschäftigt. Untersucht wurde an den Tagen Dienstag bis Donnerstag. In einem Fragebogen wurden potenzielle Confounder, chronische und akute Beschwerden sowie berufliche Vorgeschichten erhoben. Vor, während und nach der Schicht wurden die Beschäftigten nach akuten Symptomen der unteren Atemwege, der Nase und der Augen befragt. Vor und nach der Schicht wurde eine Spirometrie durchgeführt und die nasale Lavage, induziertes Sputum und Urinproben (hydroxylierte Metabolite von Phenanthren und Pyren) untersucht. Von den Hochexponierten klagten 70 % über Husten während der Schicht im Vergleich zu 15 % bei den Niedrigexponierten und 8 % bei den Kontrollpersonen. Auch Irritationen und Brennen der Augen traten mit 33 % und 13 % bei den Hoch- bzw. Niedrigexponierten signifikant häufiger auf als bei den Kontrollpersonen (0 %). Irritationen in der Nase waren nicht signifikant häufiger. Eine signifikante Zunahme an chronischen Symptomen wie Keuchen und Kurzatmigkeit wurde weder vor noch nach der Schicht berichtet (Raulf-Heimsoth et al. 2007). Die Auswertungen zu den Lungenfunktionsparametern und zur Nasallavage werden insgesamt bei der Humanstudie „Bitumen“ aufgeführt (Raulf-Heimsoth et al. 2011 b).

In der umfangreichen Humanstudie „Bitumen“ wurden zusätzlich zu den 320 Exponierten auch 118 nicht in den letzten fünf Jahren gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen exponierte Straßenbauarbeiter ähnlichen Alters als Referenzgruppe untersucht. Die Expositionserfassung erfolgte personenbezogen. Der Median der Konzentration der Dämpfe und Aerosole aus Bitumen betrug für die Exponierten  $5,08 \text{ mg/m}^3$  (bezogen auf Bitumenkondensatstandard, Interquartilsabstand  $2,64\text{--}8,67 \text{ mg/m}^3$ ) und für die Nichtexponierten  $0,29$  ( $0,10\text{--}0,44 \text{ mg/m}^3$ ). Die maximale Expositionskonzentration wurde mit bis zu  $61,22 \text{ mg/m}^3$  (bezogen auf Bitumenkondensatstandard) angegeben (Breuer et al. 2011). Sowohl vor als auch nach der Schicht wurden Lungenfunktionsmessungen durchgeführt und Nasallavageflüssigkeit (NALF) sowie induziertes Sputum (IS) gesammelt. In den NALF- und IS-Proben wurden Biomarker für Entzündungsreaktionen quantifiziert. Die Lungenfunktionsparameter forcierte Vitalkapazität (FVC) und Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; FEV1) lagen sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei den Exponierten vor und nach der Schicht im Normbereich. Während der Schicht war ein leichter Abfall von FEV1 und FVC zu beobachten. Bei den Nichtrauchern der Referenzgruppe war der Abfall der FEV1 nicht festzustellen. An den oberen Atemwegen ließen sich mittels Analyse der zellulären Zusammensetzung und der löslichen Entzündungsmediatoren in der NALF keine signifikanten entzündlichen Veränderungen bei den Bitumen-exponierten Arbeitern im Vergleich zur Referenzgruppe nachweisen. Es gab auch keinen signifikanten Schichteffekt. Im Gegensatz dazu waren Entzündungsmarker wie Interleukin-8 (IL-8), Gesamtprotein und auch die Matrix-Metallo-Protease 9 (MMP9) im IS bei den Bitumenexponierten signifikant höher als bei den Nichtexponierten, sowohl vor als auch nach der Schicht. IL-8 und Gesamtprotein waren weniger als verdoppelt, MMP9 knapp vierfach höher bei den

exponierten Nichtraucher gegenüber den Kontroll-Nichtrauchern. Rauchen alleine führte zu einer Verdreifachung des IL-8-Wertes, also deutlich mehr als die Bitumenexposition; die nichtrauchenden Bitumenexponierten hatten gleich hohe Gesamtproteinwerte und etwa doppelt so hohe MMP-9-Konzentrationen wie rauchende Kontrollpersonen. Die Gesamtzellzahl, Zahl der Neutrophilen und TNF- $\alpha$  nach der Schicht korrelierten bei den Nichtrauchern positiv mit der Bitumenexposition. Die mittels IS nachgewiesenen irritativ-entzündlichen Veränderungen wurden wegen des fehlenden Bezugs zur aktuellen Arbeitsschichtkonzentration als Hinweis auf (sub-)chronische Effekte in den unteren Atemwegen angesehen, während sich an den oberen Atemwegen keine signifikanten entzündlichen Veränderungen nachweisen ließen. Zwischen der Höhe der Bitumenexposition am Untersuchungstag und der Konzentration der Entzündungsmarker bestand kein Zusammenhang. Mögliche Zusammenhänge zwischen der wiederholten bzw. kumulativen Exposition und der Konzentration der Entzündungsmarker können im Cross-shift-Design nicht ermittelt werden (Raulf-Heimsoth et al. 2011 b).

Effekte auf die Atemwege wurden in einer Studie an 72 Asphaltierern, 32 Beschäftigten in Asphaltmischwerken (geringere PAK-Exposition als Asphaltierer) und Straßenbauingenieuren (geringste PAK-Exposition der drei Gruppen) kurz vor Beginn und am Ende einer Asphaltiersaison untersucht (Ellingsen et al. 2010). Biomarker für Veränderungen des Lungenepithels, proinflammatorische Zytokine, Akut-Phase-Proteine und Proteine für endotheliale Aktivierung und Adhäsion im Blut wurden verglichen mit Daten zu Lungenfunktion (Spirometrie), selbst berichteten Beschwerden der Atemwege, Rauchverhalten und Fettleibigkeit. Rauchen und selbst berichtete Atemwegsbeschwerden („Wheezing“) haben einen Einfluss auf die untersuchten Biomarker. In allen Gruppen wurde während der Saison ein signifikanter Anstieg des Clara-Zell-Proteins 16 (CC-16) beobachtet, der bei den Asphaltierern am stärksten ausfiel. Erhöhte CC-16-Konzentrationen im Blut werden als Folge einer Störung der alveolar-endothelialen Barriere im Sinne einer Schädigung des Lungenepithels interpretiert. Bei symptomatischen Rauchern mit „Wheezing“ wurden im Vergleich zu Rauchern ohne „Wheezing“ verringerte CC-16-Konzentrationen gemessen, die eine Folge einer verstärkten Schädigung der Clara-Zellen durch das Rauchen sein könnten. Ein Abfall von Cholesterin, P-Selectin und ICAM-1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül) wurde mit der vermehrten körperlichen Aktivität während der Saison in Verbindung gebracht. Insgesamt folgern die Autoren, dass im Saisonverlauf keine erhöhte systemische Entzündung oder endotheliale Aktivierung gemessen werden kann.

In einer norwegischen Querschnittsstudie (Randem et al. 2004 b) wurden ebenfalls spirometrische Messungen durchgeführt. Hierbei wurden 64 Asphaltarbeiter mit 195 „Outdoor Construction Workers“ als Kontrollgruppe verglichen. Der Zeitpunkt der Messungen (vor oder nach der Schicht) wurde nicht angegeben. Entzündungsmarker wurden nicht gemessen. Die Probanden mussten einen Fragebogen mit Angaben zu Symptomen, die die unteren Atemwege betrafen, und zu Allergien, diagnostiziertem Asthma und Rauchverhalten ausfüllen. Die Asphaltarbeiter und die Kontrollgruppe unterschieden sich im durchschnittlichen Alter nur gering (37 versus 40 Jahre). Die Asphaltbeschäftigten hatten jedoch durchschnittlich deutlich kürzer in ihrem gegenwärtigen Beruf gearbeitet als die Arbeiter der Kontrollgruppe (11 versus

16 Jahre). Der Raucheranteil lag in beiden Gruppen bei 53 %. Die Asphaltarbeiter berichteten im Vergleich zu den Arbeitern der Kontrollgruppe signifikant häufiger über respiratorische Symptome wie bereits diagnostiziertes Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen und Augenirritationen. Der Quotient aus forciertem expiratorischen Volumen und expiratorischer Vitalkapazität war bei den Asphaltarbeitern im Vergleich zu der Kontrollgruppe nach Angabe der Autoren signifikant erniedrigt (78,1 (SD 7,2) versus 80,0 (SD 7,0),  $p = 0,01$ ).

In einer Querschnittsstudie wurden bei 74 iranischen Asphaltierern und 110 nicht gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen exponierten Kontrollpersonen aus Regierungsbehörden Atemwegsbeschwerden mittels Fragebogen erhoben. Die Lungenfunktionsparameter Vitalkapazität (VC), FVC, FEV1 und expiratorischer Spitzenfluss (PEF) wurden mittels Spirometrie bei Exponierten vor der Schicht nach einem expositionsfreien Intervall von 72 Stunden und nach der Schicht gemessen. In der Referenzgruppe wurde die Lungenfunktion nur einmal bestimmt. Die Gesamtpartikelmasse und die benzollösliche Fraktion der Emissionen aus Bitumen wurden mit der NIOSH-Methode 542 einmalig bestimmt. Die mittleren Expositionskonzentrationen waren mit  $0,9 \pm 0,2$  mg TPM/m<sup>3</sup> und  $0,3 \pm 0,1$  mg BSF/m<sup>3</sup> niedrig. Exponierte Beschäftigte berichteten über Atemwegsbeschwerden wie Husten, Schleimbildung, Keuchen, Kurzatmigkeit und Brustenge signifikant häufiger als Beschäftigte aus der Kontrollgruppe. Der Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) und der Quotient FEV1/VC waren in der Gruppe der Exponierten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. VC, FVC, FEV1 und FEV1/FVC waren bei den Exponierten nach der Schicht signifikant niedriger als vor der Schicht. Ein Einfluss der Exposition auf die vorgenannten Lungenfunktionsparameter fand sich auch in einer multiplen linearen Regressionsanalyse, der allerdings nur für FEV1/FVC und FEV1/VC signifikant war. Ein Abfall des Tiffeneau-Indexes spricht für eine Obstruktion der Atemwege (Neghab et al. 2015). Ein direkter Vergleich der Expositionshöhe (TPM und BSF) mit Grenzwerten für Dämpfe und Aerosole, gemessen mit der IFA-Methode, ist nicht möglich, da mit der NIOSH-Methode keine Dämpfe gemessen werden. Weiter muss berücksichtigt werden, dass die Expositionen in dieser Studie im Winter gemessen wurden und davon auszugehen ist, dass die Asphaltierer im Sommer einer wesentlich höheren Exposition ausgesetzt sind und die kumulative Belastung zumindest für den Vergleich mit der Kontrollgruppe eine Rolle spielen könnte.

In einer Längsschnittstudie wurde in den Jahren von 2005 bis 2010 die Lungenfunktion von 75 männlichen Straßenasphaltierern und 71 nicht gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen exponierten Beschäftigten, die Wartungsarbeiten an Straßen durchführten, mittels Spirometrie untersucht. Die Ausgangswerte für FVC und FEV1 wurden im Jahr 2005 bestimmt; weitere Messungen erfolgten zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in unterschiedlicher Häufigkeit. Bei gemischt linearer Modellierung und nach Adjustierung für Alter, Body-Mass-Index und Zahl gerauchter Zigaretten (als Packungsjahre) zeigte sich, dass die auf das Quadrat der mittleren Körpergröße bezogenen Werte für FVC und FEV1 ( $FVC/h^2$  und  $FEV1/h^2$ ) bei Asphaltierern stärker abnahmen als bei den Kontrollpersonen. Der Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) stieg bei Asphaltierern stärker an als bei den Kontrollpersonen. Zusätzlich wurde die Subgruppe der Bohlenführer, bei denen aufgrund ihrer Tätigkeit von der höchsten Exposition auszugehen ist, mit den übrigen Asphaltierern und mit den Kontroll-

personen verglichen. Der Abfall der körpergrößenbezogenen FVC und FEV1 sowie der Anstieg von FEV1/FVC waren bei den Bohlenführern stärker ausgeprägt als bei den restlichen Asphaltierern und bei diesen wiederum stärker als bei den Kontrollpersonen. Als Expositionsparameter wurden Gesamtstaub, Ölnebel, Öldampf, PAK und NO<sub>2</sub> personenbezogen bestimmt und zusätzlich stationär ultrafeine Partikel. Die Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen wurde nicht gemessen. Die Ergebnisse dieser Studie unterscheiden sich von denen anderer Studien, die, wenn Effekte auf die Lungenfunktion gefunden wurden, eher Hinweise auf einen Abfall des Tiffeneau-Indexes (z. B. Randem et al. 2004 b) im Sinne einer obstruktiven Ventilationsstörung ergaben, während in dieser Studie ein Anstieg zu beobachten ist, der eher mit einer restriktiven Ventilationsstörung verknüpft ist. Pathophysiologisch lässt sich der Befund nicht erklären. Am Ende des Beobachtungszeitraums wurde den exponierten Beschäftigten eine High-Resolution-Computertomographie-Untersuchung (HRCT) angeboten. Bei drei von 75 untersuchten Personen wurde ein retikuläres Muster mit sub-pleuraler Verteilung gefunden, das auf eine interstitielle Fibrose hinweist. Bei diesen Personen lag eine Koexposition gegen Quarz vor. Weitere HRCT-Befunde konnten nicht mit der Asphalt-Exposition in Zusammenhang gebracht werden (Ulvestad et al. 2017).

Die Frage einer möglichen Toxizität der Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen für Leber, Niere oder Blut wurde an 80 exponierten Personen und 130 Referenzpersonen untersucht. Die äußere Exposition wurde aus 30 personenbezogenen Luftproben mit der NIOSH-Methode 5042 bestimmt. Auf der Effektseite wurden klinisch-chemische Parameter in Blut und Urin gemessen. Die mittlere Konzentration der Emissionen aus Bitumen war gering und lag bei  $0,9 \pm 0,2$  mg Gesamtpartikelmasse/m<sup>3</sup> und bei  $0,32 \pm 0,09$  mg benzollösliche Fraktion/m<sup>3</sup>. Bei Messung der für die Leberfunktion relevanten Parameter stellten die Autoren fest, dass die Mittelwerte für Serum-Albumin, Gesamtprotein, direktes- und Gesamt-Bilirubin und die Aktivitäten der Alanin-Aminotransferase sowie der Aspartat-Aminotransferase in der Gruppe der Exponierten signifikant höher waren und die Aktivität der alkalischen Phosphatase signifikant niedriger als in der Gruppe der Referenzpersonen. Alle Werte waren aber im Normbereich. In Bezug auf die Niere war der mittlere Wert für Blut-Harnstoff-Stickstoff bei den Exponierten signifikant höher als bei den Referenzpersonen. Auch hier waren die Werte aber im Normbereich (Neghab et al. 2016). Die Bedeutung der beobachteten Veränderungen kann nur schwer eingeschätzt werden, da relevante Einflussgrößen auf das Auftreten von Leber- oder Nierenschäden nicht dargestellt und die Befunde nicht durch Ergebnisse anderer Studien gestützt werden.

### 4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Außer über Hyperkeratose, Xerodermie und nicht näher beschriebene Kontaktdermatitiden sowie Haut- und Schleimhautreizung (siehe Begründung 2001) wurde vereinzelt auch über vermutlich phototoxische Effekte nach Exposition gegen Bitumenstaub berichtet, ohne dass jedoch eine abschließende Klärung der Kausalität erfolgte.

Drei Beschäftigte, die bei Renovierungsarbeiten eine Schalldämmung aus Kork und Bitumen mittels Sandstrahlen entfernten, trugen bei der stark staubenden Tätig-

## 1282 MAK Value Documentations

keit einen Overall sowie Neoprenhandschuhe und legten bei heißem und sonnigem Wetter mehrfach Pausen in der Sonne ein. Nach einem Tag zeigten sich bei ihnen auf den Hautpartien, die nicht von der unter dem Overall getragenen Kleidung bedeckt waren (Hände, Unterarme, Nacken), zunächst erythematöse und später zum Teil schuppige Hautveränderungen. Nur einer der drei Beschäftigten wurde zu einem späteren Zeitpunkt, als keine Hautveränderungen mehr bestanden, näher untersucht, ohne dass sich Hinweise auf eine frühere erhöhte Lichtempfindlichkeit oder die Einnahme phototoxischer Medikamente fanden (Lindberg et al. 2015).

Auch 28 Dockarbeiter, die bei Reinigungsarbeiten nach dem Sandstrahlen einer Bitumen-haltigen Farbe gegen den entstandenen Staub exponiert waren, zeigten nach drei bis acht Stunden auf den Konjunktiven und auf anderen lichtexponierten Hautflächen erythematöse, zum Teil ödematöse Hautveränderungen, die innerhalb von sieben bis zehn Tagen abheilten (Davies 1996; siehe auch Begründung 2001). Außerdem wurden bei einigen von 50 israelischen Arbeitern, die mindestens sechs Monate ohne Unterbrechung acht Stunden täglich „Bitumen-Asphalt-Dämpfen“ beim Herstellungsprozess oder bei Straßen- und Dacharbeiten ausgesetzt waren, Dermatitis infolge Photosensibilität beobachtet. Nähere Angaben zur möglichen Ursächlichkeit der Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen fehlen jedoch (Schaffer et al. 1985; siehe auch Begründung 2001).

### 4.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 4.6 Genotoxizität

In der Tabelle 7 sind die Ergebnisse zur Genotoxizität bei Beschäftigten nach Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen dargestellt.

#### 4.6.1 DNA-Addukte

In verschiedenen Studien wurden anti-Benzo[*a*]pyren-7,8-diol-9,10-epoxid-DNA-Addukte (BPDE-DNA-Addukte) mit chemisch-analytischen Verfahren oder mittels <sup>32</sup>P-Postlabeling im Blut von Beschäftigten untersucht, die gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen exponiert waren. Chemisch-analytische Verfahren besitzen im Vergleich zu <sup>32</sup>P-Postlabeling eine hohe Spezifität, dafür eine geringere Sensitivität.

#### Untersuchungen an Straßenasphalterern und Gussasphalterern

Bei 49 Straßenasphalterern, die „Hot Mix Asphalt“ verarbeiteten, und bei 36 Bauarbeitern („Construction Workers: Millers and Roadside Workers“) ohne Bitumen-

Exposition wurden innerhalb eines Jahres möglichst jeweils vier Blutproben auf DNA-Addukte untersucht, davon drei Proben (Frühjahr, Sommer, Herbst) während der Saison, in der die Straßenasphaltierer mit Bitumen arbeiteten, und eine Probe (Winter) während der expositionsfreien Zeit. Die DNA-Adduktraten wurden mittels  $^{32}\text{P}$ -Postlabeling in mononukleären Zellen des peripheren Blutes bestimmt. In 60 % der insgesamt 169 Proben von Straßenasphaltierern konnten Adduktraten oberhalb der Nachweisgrenze von einem Addukt/ $10^{10}$  Nukleotide bestimmt werden. Der Median lag bei 11 Addukten/ $10^{10}$  Nukleotide und unterschied sich nicht von dem in der Referenzgruppe, in der der Median von insgesamt 103 Proben (davon 61 % oberhalb der Nachweisgrenze) bei 12 Addukten/ $10^{10}$  Nukleotide lag. Die Mittelwerte unterschieden sich deutlicher (23 Addukte/ $10^{10}$  Nukleotide bei den Straßenasphaltierern gegenüber 29 Addukten/ $10^{10}$  Nukleotide in der Referenzgruppe) aufgrund einiger extrem hoher Werte in der Referenzgruppe. Bei der statistischen Auswertung mit linearen Regressionsmodellen unter Einbeziehung von Wochentag und Tätigkeit wurde das Rauchverhalten kontinuierlich als Anzahl der gerauchten Zigaretten oder kategorial (früher, nie oder gegenwärtiger Raucher, gegenwärtiger Nichtraucher) und der Body-Mass-Index berücksichtigt. Es fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen Anzahl der gerauchten Zigaretten und DNA-Adduktraten, der aber nicht statistisch signifikant war. Bei der Einbeziehung des Rauchverhaltens in zwei Kategorien (aktuell Raucher, aktuell Nichtraucher) übte das Rauchverhalten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Adduktraten aus. Während der Arbeitssaison stiegen die adjustierten Mittelwerte bei den Straßenasphaltierern von Montag (Mittelwert: drei Addukte/ $10^{10}$  Nukleotide) bis Freitag (46 Addukte/ $10^{10}$  Nukleotide) kontinuierlich an. Dieser Trend wurde weder bei den Straßenasphaltierern außerhalb der Saison (Proben im Winter) noch in der Referenzgruppe beobachtet. Walzenfahrer wiesen während der Arbeitssaison die niedrigsten adjustierten mittleren Adduktraten (sieben Addukte/ $10^{10}$  Nukleotide) auf und Bohlenführer die höchsten (23 Addukte/ $10^{10}$  Nukleotide). Im Winter wurde kein Unterschied der DNA-Adduktraten für Straßenasphaltierer mit unterschiedlichen Arbeitsaufgaben gefunden. Die Autoren verweisen darauf, dass diese Ergebnisse konsistent zur inneren Exposition sind, gemessen als 1-Hydroxypyren im Urin, erhoben an einem Subkollektiv dieser Gruppe und dargestellt in einer früheren Publikation (McClellan et al. 2004 b). In einem Regressionsmodell zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Jahreszeit auf die DNA-Adduktraten mit höchsten Werten im Winter (45 Addukte/ $10^{10}$  Nukleotide) und niedrigsten im Sommer (13 Addukte/ $10^{10}$  Nukleotide) (McClellan et al. 2007 b).

Zusammengefasst finden die Autoren einen signifikanten kontinuierlichen Anstieg der Adduktraten in den Exponierten während der Arbeitswoche um den Faktor 14, der in der arbeitsfreien Zeit (Winter) und in der Kontrollgruppe nicht beobachtet wurde. Beschäftigte mit unterschiedlichen Tätigkeitsbereichen wiesen unterschiedliche Adduktraten auf; diese Unterschiede waren nicht signifikant. Insgesamt schwankten aber auch die Adduktraten in der Gruppe der Kontrollpersonen von einem zum anderen Arbeitstag bis um den Faktor 11. Auch waren die Adduktraten im Median bei Exponierten und Kontrollpersonen in der gleichen Größenordnung, der Mittelwert bei Exponierten war geringer als bei den Kontrollpersonen. Insofern kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden, dass die Bitumen-Exposition zu erhöhten Adduktraten führte.

Im Rahmen der Humanstudie „Bitumen“ (Raulf-Heimsoth et al. 2011 c) wurden anti-Benzo[a]pyren-7,8-diol-9,10-epoxid-DNA-Addukte mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie gekoppelt mit der Fluoreszenzdetektion (HPLC-FLD) bei 320 gegen Dämpfe und Aerosole aus Gussasphalt bei der Heißverarbeitung exponierten Beschäftigten und bei 118 nicht exponierten Straßenbauarbeitern als Referenzgruppe untersucht. In der Gruppe der Bitumenarbeiter betrug die Exposition gegen Dämpfe und Aerosole  $5,08 \text{ mg/m}^3$  (Median, bezogen auf Bitumenkondensatstandard, Interquartilsabstand  $2,64\text{--}8,67 \text{ mg/m}^3$ ). Insgesamt waren die BPDE-DNA-Adduktraten bei den Exponierten niedrig (Median < Nachweisgrenze von  $0,5 \text{ Addukte}/10^8 \text{ Nukleotide}$ ), und es wurde kein Unterschied zwischen den Adduktraten vor und nach der Schicht sowie zwischen den Gruppen festgestellt (Marczynski et al. 2011).

Bei sechs Beschäftigten, die an einer Tunnelbaustelle in aufeinander folgenden Wochen Walzasphalt und Gussasphalt verarbeiteten, wurden BPDE-DNA-Addukte in weißen Blutzellen ebenfalls mit HPLC-FLD jeweils vor und nach der Schicht bestimmt. Es ergab sich für keine der Asphaltarten ein klarer Trend für den Verlauf der Adduktraten während der Schicht und kein klarer Unterschied zwischen den Messungen für die beiden Asphaltarten. Bei der Verarbeitung von Walzasphalt wurden im Median  $2,0 \text{ Addukte}/10^8 \text{ Nukleotide}$  gemessen, bei der Verarbeitung von Gussasphalt  $3,6 \text{ Addukte}/10^8 \text{ Nukleotide}$  (Raulf-Heimsoth et al. 2011 a). Damit waren die BPDE-DNA-Adduktraten bei den Beschäftigten für beide Asphaltarten im Median höher als in der obigen Studie, in der der Median unter der Bestimmungsgrenze von  $0,5 \text{ Addukten}/10^8 \text{ Nukleotiden}$  lag. Die Studie kann aufgrund der geringen Fallzahlen ( $n = 6$ ) nicht als bewertungsrelevant angesehen werden, gibt jedoch Hinweise auf mögliche maximal beobachtbare BPDE-DNA-Adduktraten und damit die mögliche Spannbreite einer Adduktbildung.

### Untersuchungen an Dachdeckern

In Studien aus dem Jahr 1990 (siehe Begründung 2001), die auf einem identischen Datensatz beruhen (Herbert et al. 1990 a, b), konnten bei 10 von 12 exponierten Dachdeckern PAK-DNA-Addukte mittels  $^{32}\text{P}$ -Postlabeling detektiert werden, während dies nur bei zwei von 17 Kontrollpersonen der Fall war. Die PAK-Exposition in der Luft war bei den Dachdeckern mit den DNA-Adduktmengen positiv assoziiert. Die PAK-Albumin-Addukte wurden bei denselben Personen auch immunologisch quantifiziert (Lee et al. 1991). Es bestand jedoch Koexposition gegen Kohlenteer, so dass die DNA- und Protein-Addukte nicht eindeutig der Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Oxidationsbitumen zugeordnet werden können.

In einer methodisch orientierten älteren Studie wurden Benzo[a]pyren-DNA-Addukte mit immunologischen Methoden (ELISA und USERIA) bei Dachdeckern, Gießereiarbeitern und Referenzpersonen bestimmt. In sieben von 28 Proben von Dachdeckern waren diese Addukte nachweisbar. Da diese Studie primär die Bildung von Addukten des Benzo[a]pyrens im Menschen zeigen sollte, fehlen in der Publikation nähere Angaben zur Exposition der Dachdecker. Das Rauchverhalten der beruflich Exponierten wurde ebenfalls nicht dargestellt, aber darauf hingewiesen, dass auch bei Rauchern aus der Referenzgruppe Addukte nachgewiesen werden konnten (Shamsuddin et al. 1985). Aufgrund der fehlenden Angaben kann diese Studie keinen spezifischen Beitrag zur Bewertung von genotoxischen Effekten bei Dachdeckern liefern.

#### 4.6.2 Oxidativer Stress

Neben der Bildung von BPDE-DNA-Addukten wird die Induktion von oxidativem Stress und die damit assoziierte Bildung des unspezifischen 8-Oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosin (8-OxodGuo) als weiterer relevanter Mechanismus einer möglichen Krebsentstehung durch Bitumen oder die in ihm enthaltenen potenziell kanzerogenen Verbindungen (u. a. PAK) angesehen. Deshalb wurde in verschiedenen Studien 8-OxodGuo in Exponierten bestimmt. Bei der Bewertung dieser Daten ist jedoch zu berücksichtigen, dass oxidativer Stress und die damit verbundene oxidative Basenmodifikation 8-OxodGuo sowohl durch exogene Quellen als auch durch endogene Faktoren beeinflusst werden. Endogen werden reaktive Sauerstoffspezies nicht nur als natürliches Nebenprodukt der Atmung gebildet, sondern entstehen auch bei Entzündungsprozessen. Somit sind sie nicht nur im Sinne einer genotoxischen oder mutagenen Wirkung eines Gefahrstoffes zu interpretieren.

#### Untersuchungen an Straßenasphaltierern und Gussasphaltarbeitern

Im Rahmen der deutschen Humanstudie „Bitumen“ (Raulf-Heimsoth et al. 2011 c) wurden bei 320 gegen Dämpfe und Aerosole aus Gussasphalt Exponierte (Exposition: Median 5,08 mg/m<sup>3</sup>, bezogen auf Bitumenkondensatstandard, Interquartilsabstand 2,64–8,67 mg/m<sup>3</sup>) vor und nach der Schicht im Vergleich zur Referenzgruppe (118 Straßenbauarbeiter) höhere 8-OxodGuo-Adduktraten nachgewiesen. Sowohl bei den Exponierten stiegen die 8-OxodGuo/10<sup>6</sup> dGuo-Werte (Median 3,72 vor vs. 4,13 nach Schicht) als auch in der Referenzgruppe (Median 2,93 vor vs. 3,28 nach Schicht) während der Schicht signifikant an ( $p < 0,001$ ). Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen am Untersuchungstag oder den Konzentrationen der PAK-Metaboliten im Urin (1-Hydroxypyren, Summe der Hydroxyphenanthrene, Summe der Hydroxynaphthaline) und der 8-OxodGuo-Adduktrate festgestellt werden. Die Unterschiede zwischen Exponierten und Referenzpersonen auf Gruppenbasis werden von den Autoren als Hinweis auf erhöhte oxidative Schäden in der Gruppe der Exponierten angesehen, die sowohl im Sinne eines genotoxischen als auch eines inflammatorischen Effekts interpretiert werden können. Aufgrund der fehlenden Konzentrations-Wirkungs-Beziehung kann der Effekt nicht eindeutig der Exposition gegen Bitumen-Dämpfe und -Aerosole zugeschrieben werden (Marczynski et al. 2011).

Über die Ergebnisse eines Teilkollektivs dieser Studie (66 Exponierte, 49 Referenzpersonen) wurde bereits im Jahr 2006 berichtet (siehe Tabelle 7) (Marczynski et al. 2006). Die Ergebnisse stimmten im Wesentlichen mit denen der später publizierten Gesamtstudie (Marczynski et al. 2011) überein.

In einem Teilprojekt der deutschen Humanstudie „Bitumen“ wurde eine kleine Gruppe von sechs Beschäftigten, die an einer Tunnelbaustelle an aufeinander folgenden Wochen zunächst Walzasphalt und dann Gussasphalt eingebaut haben, in beiden Wochen vor und nach der Schicht untersucht. Die Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen war beim Einbau von Walzasphalt (Median 2,64 mg/m<sup>3</sup>, bezogen auf Bitumenkondensatstandard, personenbezogene Messungen) niedriger als beim Einbau von Gussasphalt (Median 11,6 mg/m<sup>3</sup>). Dies galt auch, allerdings bezogen auf stationäre Messungen, für die Summe der EPA-PAK und die meisten

gemessenen PAK-Einzelverbindungen (Ausnahme: Phenanthren). Die 8-OxodGuo-Adduktraten stiegen bei den Beschäftigten nach Einbau beider Asphaltarten von im Median vergleichbaren Ausgangswerten auf wiederum vergleichbare Nachschichtwerte an. Allerdings stiegen die Einzelwerte bei fünf von sechs Beschäftigten beim Einbau von Walzasphalt und nur bei zwei von sechs Beschäftigten bei Einbau von Gussasphalt an (Raulf-Heimsoth et al. 2011 a). Aufgrund der kleinen Fallzahl und der geringen Unterschiede der Befunde lässt sich keine verallgemeinerbare Aussage zum Vergleich der Belastungen beim Einbau von Gussasphalt und Walzasphalt ableiten. Ebenfalls aufgrund der Fallzahl und des fehlenden Vergleichs mit einer spezifischen Kontrollgruppe lässt diese Studie auch keine Aussage über genotoxische oder inflammatorische Veränderungen durch Expositionen beim Einbau von Asphalt allgemein zu.

In einer Studie an 19 Straßenasphaltierern („Paving Workers“) und 22 Referenzpersonen in Italien wurden die Konzentrationen von 1-Hydroxypyren im Urin als Marker der inneren Exposition sowie oxidative Schäden an der DNA aus Lymphozyten bestimmt. Die Straßenasphaltierer verwendeten Asphaltbeton („Concrete Asphalt“) mit einer Temperatur von 160 °C. Die Bestimmung der Strangbruchraten erfolgte mittels Formamidopyrimidin-DNA-Glycosylase (FPG) modifiziertem Comet-Assay (Einzelzell-Gelelektrophorese), so dass diese DNA-Strangbrüche eher im Sinne von oxidativem Stress zu werten sind. Bei den Straßenasphaltierern wurden zusätzlich Luftproben, die über die gesamte Arbeitsschicht an drei aufeinander folgenden Tagen in der Atemzone gesammelt wurden, auf PAK untersucht. Urinproben wurden bei den Straßenasphaltierern montags vor der Schicht und an den drei ersten Arbeitstagen jeweils nach der Schicht genommen. Bei den Referenzpersonen wurde nur eine Urinprobe untersucht, die montags vor der Schicht gewonnen wurde. Die Blutproben der Straßenasphaltierer wurden am dritten Arbeitstag der Woche entnommen. Die 1-Hydroxypyren-Konzentration im Urin war jeweils am Ende der Arbeitstage höher als Montag vor der Schicht und die mittlere Konzentration bei den Straßenasphaltierern signifikant höher als bei den Referenzpersonen. Ein Effekt der äußeren Exposition auf die Ergebnisse der inneren Exposition wurde auch dann noch gefunden, wenn die Ergebnisse für Rauchen statistisch kontrolliert wurden. Im Comet-Assay wurden bei den Straßenasphaltierern signifikant höhere Tail-Momente in den FPG-behandelten Zellen als bei den Referenzpersonen gefunden, während der Unterschied zwischen den Gruppen in den nicht mit FPG-behandelten Zellen gering und nicht signifikant war. Der Anteil der Zellen, die einen sichtbaren Schweif aufwiesen, war – sowohl für die FPG-behandelten als auch für die unbehandelten Zellen – in der Gruppe der Straßenasphaltierer signifikant höher als in der Gruppe der Referenzpersonen. Die Autoren legten als Kriterium für oxidative Schäden ein Verhältnis von Tail-Moment in FPG-behandelten Zellen zu Tail-Moment in unbehandelten Zellen von 2,0 fest. Bei Zugrundelegung dieses Kriteriums waren in der Gruppe der Asphaltarbeiter 37 % der Probanden geschädigt, in der Gruppe der Referenzpersonen niemand (Cavallo et al. 2006). Dieses Ergebnis weist insgesamt eher auf höhere DNA-Strangbruchraten aufgrund von indirektem oxidativem Stress hin als auf einen direkt schädigenden Einfluss auf die DNA.

In einer Studie an 34 nichtrauchenden Asphaltierern und 35 nichtrauchenden Referenzpersonen wurde die Disulfid/Thiol-Homöostase im Serum als Marker für

oxidativen Stress am Ende der Arbeitswoche untersucht (Yilmaz et al. 2016). Potenzielle Einflussfaktoren auf den oxidativen Status (Lebensstil-Faktoren, Ernährung) und die Exposition (persönliche Schutzausrüstung, Tätigkeiten am Untersuchungstag) wurden mittels Fragebogen erfasst. Die 1-Hydroxypyren-Konzentration im Urin diente als Maß für die Exposition. Das Disulfid/Thiol-Verhältnis wie auch die 1-Hydroxypyren-Konzentration waren in der Gruppe der Exponierten signifikant höher als in der Gruppe der Referenzpersonen. Es bestand eine positive Korrelation zwischen Disulfid-Thiol-Verhältnis und 1-Hydroxypyren-Konzentration im Urin. Detaillierte Angaben zur Exposition, außer der Konzentration des Pyren-Metaboliten im Urin, zur Expositionsdauer sowie zu Tätigkeiten und Anwendungstemperatur des Asphalts, lagen nicht vor. Auch die Referenzgruppe wurde nicht so umfassend beschrieben, dass geklärt werden kann, ob sie hinsichtlich weiterer Einflussfaktoren, zum Beispiel der körperlichen Belastung, mit der Expositionsgruppe vergleichbar ist.

### **Untersuchungen an Dachdeckern**

In einer Studie an 26 Dachdeckern wurden verschiedene Parameter zur Ermittlung von oxidativen Schädigungen (8-OxodGuo mittels HPLC/ECD sowohl in Leukozyten als auch im Urin, 8-Epi-Prostaglandin<sub>2α</sub> im Urin) und der inneren Exposition (1-Hydroxypyren im Urin) bestimmt. Die Probenahme erfolgte jeweils montags vor und mittwochs oder donnerstags nach der Schicht. Von den Dachdeckern waren 19 auch gegen Stäube von Kohlentee („Coal-Tar Pitch Dust“) bei der Entfernung alter teerhaltiger Dachbeläge exponiert. Als Referenzgruppe dienten 15 Bauarbeiter, die während der letzten fünf Jahre nicht exponiert waren. Bei 23 Dachdeckern konnten in der Atemzone Luftproben gesammelt werden, die mittels NIOSH-Methode 5042 auf Gesamtpartikel und die benzollösliche Fraktion der Gesamtpartikel untersucht wurden. Die Bestimmung von PAK in der Luft erfolgte mittels NIOSH-Methode 5800. Nach mehrtägiger Exposition waren die Adduktraten in Leukozyten am höchsten in der Referenzgruppe und am niedrigsten in der Gruppe der auch gegen Kohlentee exponierten Dachdecker. Die Gruppe der nur gegen Bitumendämpfe und -aerosole exponierten Dachdecker lag dazwischen. Im Laufe der Arbeitswoche stiegen die Adduktraten bei den nur gegen Bitumendämpfe und -aerosole exponierten Dachdeckern leicht an, blieben in der Referenzgruppe etwa gleich und fielen bei den auch gegen Kohlentee exponierten Dachdeckern ab. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtraucher. Insgesamt fanden sich hinsichtlich der Gehalte an 8-OxodGuo im Urin keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dachdeckern ohne zusätzliche Kohlenteeexposition, denen mit Kohlenteeexposition und der Referenzgruppe. Auch hinsichtlich der 8-Epi-Prostaglandin<sub>2α</sub>-Konzentrationen im Urin konnten in keiner der drei Gruppen signifikante Unterschiede zwischen den Werten am Beginn der Arbeitswoche und denen am Ende der Arbeitswoche bzw. zwischen den Gruppen festgestellt werden (Toraason et al. 2001), so dass sich aus dieser Studie keine Hinweise auf Bitumen- oder PAK-assoziierten oxidativen Stress ableiten lassen.

In einer Querschnitts-Pilotstudie an 19 Dachdeckern aus Florida wurden die Metaboliten verschiedener PAK, unter anderem 1-Hydroxypyren und 9-Hydroxyphenanthren, mittels HPLC-MS vor und nach einer Sechs-Stunden-Arbeitsschicht im Urin bestimmt. Als Marker einer oxidativen DNA-Schädigung wurde 8-OxodGuo

im Urin ebenfalls vor und nach der Schicht mittels ELISA bestimmt. Die äußere Exposition in der Atemluft wurde nicht gemessen. Mit einem Fragebogen wurden personenbezogene oder Lebensstil-Faktoren erhoben, die entweder auf 8-OxodGuo im Urin oder auf die innere PAK-Exposition einen Einfluss haben könnten. An arbeitsbezogenen Angaben wurden die Tätigkeiten, persönliche Schutzausrüstung und Hautkontakt zu Bitumen abgefragt. Die Exposition resultierte in einem Anstieg der PAK-Metaboliten-Konzentrationen im Urin während der Schicht. Die 8-OxodGuo-Raten waren bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern und stiegen sowohl für diese beiden Subgruppen als auch für das Gesamtkollektiv während der Schicht an. Die Angaben wurden nicht auf Kreatinin bezogen, obwohl der Kreatiningehalt während der Schicht anstieg. Für die Nachschicht-8-OxodGuo-Werte waren die Hydroxypyren-Konzentrationen im Urin nach der Schicht und die Nutzung von Schutzhandschuhen die wichtigsten Prädiktoren. Sie erklärten 86,8 % der Varianz der Werte (Serdar et al. 2012). Die Studie liefert Hinweise auf die Bedeutung der dermalen Exposition und auf die Notwendigkeit einer entsprechenden Prävention. Die Untersuchten waren alle bis auf einen auch mit der Entfernung alter kohlenbeerhaltiger Dachbeläge befasst, so dass die erhöhte 8-OxodGuo-Ausscheidung nicht eindeutig auf die Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Oxidationsbitumen zurückgeführt werden kann.

### 4.6.3 DNA-Strangbrüche

#### Untersuchungen an Straßenasphaltierern und Gussasphaltarbeitern

In einer Studie an 36 Straßenasphaltierern („Mixing and Paving“, k. w. A.) und 37 Kontrollpersonen in Indien wurden neben Mikronuklei (siehe unten) auch DNA-Schädigungen in peripheren Lymphozyten mittels Einzelzell-Gelelektrophorese (Comet-Assay, ohne FPG) bestimmt. Als Parameter wurde die mittlere Schweiflänge angegeben. Die Exposition wurde durch die Bestimmung von 1-Hydroxypyren im Urin charakterisiert. In der Gruppe der Exponierten wurden signifikant höhere mittlere Schweiflängen gemessen. Bei einer Stratifizierung der Gruppe nach Rauchverhalten und nach Alkoholkonsum zeigte sich, dass die exponierten Raucher (> 5 Zigaretten/Tag) und Personen mit Alkoholkonsum (> 120 g/Tag) höhere mittlere Schweiflängen als Nichtraucher bzw. Personen mit geringerem Alkoholkonsum aufwiesen. Auch wenn Rauchen und Alkoholkonsum einen Einfluss auf die Strangbruchraten zeigen, so findet sich doch nach Stratifikation für Rauchen und Alkohol in allen Subgruppen konsistent in der Gruppe der Exponierten eine signifikant erhöhte mittlere Strangbruchrate im Vergleich zu den Kontrollen (Sellappa et al. 2011). Eine Regressionsanalyse wurde – wohl auch wegen der kleinen Untersuchungsgruppen – nicht durchgeführt.

Innerhalb der Humanstudie „Bitumen“ (Raulf-Heimsoth et al. 2011 c) wurden bei 320 gegen Dämpfe und Aerosole bei der Heißverarbeitung von Gussasphalt exponierten Beschäftigten und 118 nicht gegen Bitumen exponierten Straßenbauarbeitern als Kontrollgruppe DNA-Strangbrüche in peripheren Lymphozyten mittels Einzelzell-Gelelektrophorese (Comet-Assay, ohne FPG) vor und nach einer einzelnen Arbeitsschicht bestimmt (Marczynski et al. 2011). Die Exposition in der Gruppe der Exponierten betrug im Median 5,08 mg/m<sup>3</sup> von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen, bezogen auf Bitumenkondensatstandard (Interquartilsabstand 2,64–8,67 mg/m<sup>3</sup>).

Auf Gruppenebene wurden sowohl vor der Schicht als auch nach der Schicht höhere DNA-Strangbruchraten, gemessen als Olive Tail Moment, bei Exponierten im Vergleich zur Kontrollgruppe bestimmt. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen der Strangbruchrate und der äußeren Exposition (Dämpfe und Aerosole aus Bitumen) oder der inneren Exposition gegen ausgewählte PAK (1-Hydroxypyren, Summe aus 1-, 2-, 3-, 4- und 9-Hydroxyphenanthren, 1- und 2-Hydroxynaphthalin im Urin). Auch mit den anderen in dieser Studie untersuchten Biomarkern der Genotoxizität (8-OxodGuo und anti-BPDE) fand sich kein statistischer Zusammenhang. Die bei bitumenexponierten Beschäftigten auf Gruppenbasis erhöhten DNA-Strangbruchraten bewegten sich in dem Bereich, der in anderen Studien bei gesunden, nicht spezifisch gegen genotoxische Substanzen exponierten Beschäftigten gefunden wurde. Wegen des Fehlens eines Zusammenhangs zwischen oxidativen DNA-Schäden und der Expositionshöhe schreiben die Autoren die beobachteten Effekte nicht der Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen oder den in ihm enthaltenen PAK zu.

Die Daten zu einem Teilkollektiv der oben dargestellten Studie wurden bereits im Jahr 2006 publiziert (Marczynski et al. 2006). Die Ergebnisse entsprechen im Wesentlichen denen der Auswertung des Gesamtkollektivs im Jahre 2011. Allerdings wurden im Teilkollektiv auf der Basis einer einfachen Korrelationsrechnung Assoziationen zwischen der DNA-Strangbruchrate, gemessen als Olive Tail Moment im Comet-Assay, und den Nachschichtwerten für 1-Hydroxypyren ( $r_s = 0,32$ ,  $p = 0,001$ ) und der Summe der Hydroxyphenanthrene ( $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,004$ ) im Urin festgestellt, die sich im Gesamtkollektiv nicht bestätigten.

Bei sechs Beschäftigten, die in einer Arbeitswoche Walzasphalt und in der darauffolgenden Woche Gussasphalt in einer Tunnelbaustelle verarbeiteten, wurden nach der Schicht sehr ähnliche DNA-Strangbruchraten mittels Comet-Assay in peripheren Lymphozyten für beide Asphaltarten ermittelt, die etwas geringer waren als in der Humanstudie „Bitumen“. Die DNA-Strangbruchraten in Vorschichtproben wiesen eine hohe Variabilität auf (Raulf-Heimsoth et al. 2011 a). Aufgrund der geringen Probandenzahl kann diese Studie keine Hinweise bezüglich des Vergleichs zwischen Walzasphalt und Gussasphalt liefern.

In einer weiteren Studie wurden 15 Straßenasphaltierer, die gegen Dämpfe und Aerosole aus unterschiedlichen u. a. mit Kunststoff-Abfall („Waste Plastic“) und Tallöl-Pech („Tall Oil Pitch“) versetzten Asphaltmischungen exponiert waren, hinsichtlich DNA-Strangbrüchen mittels Comet-Assay an Lymphozyten aus der Mundschleimhaut untersucht. Die Ergebnisse wurden den Werten von fünf Referenzpersonen (Wissenschaftler ohne Exposition gegen Bitumendämpfe und -aerosole) vergleichend gegenübergestellt. Die Probenahme erfolgte vor und nach der Arbeitsschicht. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vor- und Nachschichtproben, bezogen auf „% DNA“ im Schweif im Comet-Assay. Dies galt für alle untersuchten Expositionsszenarien (Asphaltmischungen), so dass keine Unterschiede für unterschiedlich modifizierte Asphaltarten festgestellt werden konnten. Das Verhältnis von Nachschicht- zu den Vorschichtwerten war für fast alle exponierten Beschäftigten in dem Bereich, in dem auch die Werte der kleinen Referenzgruppe lagen. Allerdings stellten die Autoren einen signifikanten Zusammenhang der DNA-Schädigung nach der Schicht mit den PAK-Metaboliten Naphthol und 1-Hydroxypyren im Urin fest. Dieser Zusammenhang konnte jedoch für

## 1290 MAK Value Documentations

die Vorschichtproben nicht gezeigt werden, so dass er sich nicht zweifelsfrei auf die PAK-Exposition zurückführen lässt. Die Autoren weisen darauf hin, dass die PAK-Konzentrationen in der Atemluft der Beschäftigten in dieser Studie gering waren (siehe Tabelle 7) (Lindberg et al. 2008).

Bei 42 während der Heißverarbeitung von Gussasphalt gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen exponierten Beschäftigten wurden DNA-Strangbrüche in Lymphozyten aus induziertem Sputum und Blut untersucht. Die DNA-Strangbruchraten in Lymphozyten aus induziertem Sputum waren vor und nach der Schicht vergleichbar hoch und wiesen eine hohe Variabilität auf. Es wurde keine Assoziation zwischen den Werten für induziertes Sputum und denen für Blut festgestellt. Die DNA-Strangbruchraten in Lymphozyten aus induziertem Sputum korrelierten vor und nach der Schicht mit der Gesamtzellzahl, mit der Zahl der Neutrophilen und mit der Interleukin-8-Konzentration. Die Autoren interpretierten dies als Hinweis auf eine entzündlich verursachte Erhöhung der DNA-Strangbruchraten in den unteren Atemwegen (Marczynski et al. 2010). Da keine nichtexponierten Referenzpersonen untersucht wurden und keine Auswertung hinsichtlich der Höhe der Exposition gegen Dämpfe und Aerosole gemacht wurde, kann keine Aussage über einen Einfluss der Bitumen-Exposition auf die DNA-Strangbruchraten in Lymphozyten aus induziertem Sputum getroffen werden.

### Untersuchungen an Dachdeckern

In einer US-amerikanischen Studie an 26 Dachdeckern, die entsprechende Bitumen-Produkte verarbeitet haben, und 15 Bauarbeitern als Referenzpersonen, die während der letzten fünf Jahre nicht gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen exponiert waren, wurden DNA-Strangbrüche in Leukozyten mittels Comet-Assay (ohne FPG) untersucht. Zusätzlich waren 19 der 26 Dachdecker gegen Stäube aus Kohlenteer („Coal-Tar Pitch Dust“) bei der Entfernung alter teerhaltiger Dachbeläge exponiert. In der Gruppe der sieben Dachdecker ohne zusätzliche Kohlenteer-Exposition stiegen die DNA-Strangbrüche, gemessen als „% DNA“ im Schweiß, vom Anfang bis zum Ende der Arbeitswoche leicht, aber signifikant an (von  $13,6 \pm 1,9$  auf  $16,7 \pm 1,4$ ). Die Werte zu Beginn der Arbeitswoche entsprachen etwa denen der nicht exponierten Referenzpersonen. Die Nachschichtwerte nach drei bzw. vier Tagen waren denen der Dachdecker vergleichbar, die auch kohlenteerhaltige Beläge entfernt hatten (Toraason et al. 2001), so dass unter den genannten Studienbedingungen ein Effekt des eingesetzten Bitumens auf die DNA-Strangbruchraten nicht ausgeschlossen werden kann.

### Untersuchungen ohne Angaben zur Art des Bitumens

In einer Studie an 30 männlichen Beschäftigten aus der Türkei, die gegen Emissionen aus Bitumen exponiert waren, und 30 nichtexponierten Referenzpersonen wurden DNA-Schäden in peripheren Lymphozyten mittels alkalischer Einzelzellgelelektrophorese (Comet-Assay) bestimmt. In der Gruppe der Exponierten wurden signifikant höhere Werte ( $24,34 \pm 2,72$ ; Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) im Vergleich zur Referenzgruppe ( $20,04 \pm 2,75$ ) für den Parameter „% DNA“ im Schweiß gefunden (Bacaksiz et al. 2014). Angaben zur Art des Bitumens, zur Tätigkeit oder zur Dauer und Höhe der Exposition werden nicht gemacht.

#### 4.6.4 Chromosomale Veränderungen

Seit der Begründung 2001 sind eine Vielzahl weiterer Studien erschienen, die sich mit der Entstehung von Chromosomenschäden nach Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen bzw. die in ihnen enthaltenen kanzerogenen Verbindungen (u. a. PAK) befassen. Dies betrifft in erster Linie den Nachweis von Schwesterchromatidaustauschraten, Chromosomenaberrationen und Mikronuklei. Die bis zum Jahr 2001 publizierten Ergebnisse waren uneinheitlich und wurden durch die Kommission hinsichtlich potenzieller Koexpositionen oder ungenügender statistischer Aussagekraft kritisch bewertet (Burgaz et al. 1998; Järholm et al. 1999). Hier werden diejenigen Studien dargestellt, die seit der Begründung von 2001 veröffentlicht wurden.

##### Untersuchungen an Straßenasphaltierern und Gussasphalтарbeitern

In einer Studie aus Australien, deren Hauptziel der Vergleich von genotoxischen Effekten in Lymphozyten und exfoliierten Urothelzellen war, wurden unter anderem Mikronukleusraten in Lymphozyten von 12 Beschäftigten, die Straßenbauasphalt einbauten, im Vergleich zu 18 Beschäftigten aus einem „Hospital Store“ untersucht. Die bitumenexponierten Beschäftigten waren jünger als die Personen der Referenzgruppe ( $30,8 \pm 2,0$  Jahre vs.  $39,8 \pm 2,8$  Jahre). In der Gruppe der Bitumenexponierten wurden höhere Mikronukleusraten ( $16,24 \pm 0,63$  Mikronuklei/1000 binukleäre Zellen (BNC);  $10,65 \pm 0,24$  mikronukleushaltige Zellen/1000 BNC) als in der Referenzgruppe ( $9,24 \pm 0,29$  Mikronuklei/1000 BNC;  $5,93 \pm 0,13$  mikronukleushaltige Zellen/1000 BNC) gefunden. Dies kann auf Gruppenbasis zunächst als Effekt der Bitumenexposition gewertet werden, der den bei Mikronuklei bekannten Einfluss des Alters übersteigt (Murray und Edwards 2005). Allerdings wurden Expositionsdauer und Expositionshöhe sowie die verwendeten Bitumen in dieser Studie nicht charakterisiert, da das Hauptziel der Untersuchungen einem methodischen Vergleich von Mikronukleusraten zwischen Lymphozyten und Urothelzellen galt und nicht der Untersuchung des Einflusses von Bitumen auf die Mikronukleusraten. Auffällig ist an der Studie zudem, dass relativ viele mikronukleushaltige Zellen mehr als einen Mikronukleus enthielten, wie sich aus der Differenz von Mikronuklei/1000 BNC und mikronukleushaltigen Zellen/1000 BNC aus den Angaben in der Publikation ergibt.

In einer Studie in der Türkei mit 26 Asphaltarbeitern, die Asphaltbeton („Concrete Asphalt“) einbauten, der bei ca.  $170\text{ °C}$  verarbeitet wurde, und 26 Verwaltungsangestellten als Referenzgruppe, wurden sowohl Mikronukleusraten als auch Schwesterchromatidaustauschraten (SCE-Austauschraten) in peripheren Lymphozyten untersucht. Die Asphaltarbeiter waren im Mittel  $11,2$  Jahre (Standardabweichung  $8,9$  Jahre; Bereich 3–22 Jahre) exponiert. Die Autoren fanden bei den Asphaltarbeitern vor der Schicht signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Mikronukleusraten ( $1,98 \pm 0,21\text{ ‰}$ ) als bei den Verwaltungsangestellten ( $1,53 \pm 0,14\text{ ‰}$ ). Ähnliche Effekte wurden auch für die SCE-Austauschraten beobachtet. So wurden vor der Schicht signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Raten an SCE-Austauschen in peripheren Lymphozyten der Asphaltarbeiter ( $7,22 \pm 1,63$  pro Zelle) im Vergleich zu den Verwaltungsangestellten ( $5,45 \pm 1,09$  pro Zelle) ermittelt. Auch ein Anstieg der Mikronukleusraten und der SCE-Austauschraten mit der Expositionsdauer wurde beobachtet. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der Mikronukleusrate bzw. der SCE-Austauschraten zwischen den

Werten vor und nach der Schicht beobachtet. Bei den Asphaltarbeitern stiegen die 1-Hydroxypyren-Konzentrationen im Urin als Marker der inneren Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen im Verlauf der Arbeitswoche an, aber es wurde auf individueller Ebene kein Zusammenhang zwischen dieser und der Mikronukleusrate beobachtet. Analog konnte kein Zusammenhang zwischen SCE-Austauschraten und 1-Hydroxypyren-Konzentrationen im Urin beobachtet werden (Karaman und Pirim 2009). Ob der Anstieg der Mikronukleusraten tatsächlich eine Folge der kumulativen Exposition ist oder nur den aus vielen Studien bekannten Anstieg der Mikronukleusraten mit dem Alter widerspiegelt, kann nicht entschieden werden, da Expositionsdauer und Alter gewöhnlich assoziiert sind.

In einer Studie an 36 Straßenasphaltierern („Mixing and Paving“, k. w. A.) und 37 Kontrollpersonen in Indien wurden neben DNA-Schädigungen (siehe oben) auch Mikronuklei in peripheren Lymphozyten bestimmt. Die Exposition wurde durch die Bestimmung von 1-Hydroxypyren im Urin charakterisiert. In der Gruppe der Exponierten wurden signifikant höhere Mikronukleusraten gemessen. Bei einer Stratifizierung der Gruppe nach Rauchverhalten und nach Alkoholkonsum zeigte sich, dass sowohl in der Gruppe der Exponierten als auch in der Gruppe der Kontrollpersonen Raucher (> 5 Zigaretten/Tag) und Personen mit Alkoholkonsum (> 120 g/Tag) höhere Mikronukleusraten als Nichtraucher bzw. Personen mit geringerem Alkoholkonsum aufwiesen. Bitumenexponierte mit einer Expositionsdauer von mehr als 10 Jahren hatten eine geringfügig höhere Mikronukleusrate als Beschäftigte mit kürzerer Expositionsdauer (Sellappa et al. 2011).

Innerhalb der deutschen Humanstudie „Bitumen“ (Raulf-Heimsoth et al. 2011 c) wurden bei 225 Gussasphaltarbeitern und bei 69 Straßenbauarbeitern, die nicht gegen Emissionen aus Bitumen exponiert waren, die Mikronukleusraten in peripheren Lymphozyten vor und nach einer Arbeitsschicht bestimmt (Welge et al. 2011). Die Exposition in der Gruppe der Exponierten betrug im Median 4,41 mg/m<sup>3</sup> von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen, bezogen auf Bitumenkondensatstandard (Interquartilsabstand 2,64–7,34 mg/m<sup>3</sup>). Beide Gruppen wiesen eine vergleichbare Altersstruktur und einen vergleichbaren Anteil von Rauchern unter den Teilnehmern auf. Die medianen Mikronukleusraten betragen in beiden Gruppen 6,0 Mikronuklei pro 1000 zweikernige Lymphozyten (MN/1000 BNC; Interquartilsabstände: Referenzgruppe 4,0–8,3 MN/1000 BNC, Gussasphaltarbeiter 4,0–8,5 MN/1000 BNC). Nach der Schicht fanden sich in beiden Gruppen im Median 6,5 MN/1000 BNC (Interquartilsabstände: Referenzgruppe 4,0–9,0 MN/1000 BNC, Gussasphaltarbeiter 4,4–9,3 MN/1000 BNC). Um den Einfluss der Bitumen-Exposition und möglicher anderer Einflussfaktoren zu untersuchen, wurden lineare Regressionsmodelle unter Berücksichtigung möglicher Confounder wie Raucherstatus und Alter eingesetzt. Hier erwies sich das Alter der Untersuchten in beiden Gruppen als stärkster Einflussfaktor und bestätigte vorangegangene Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen (Bonassi et al. 2001). Es fand sich kein Zusammenhang zwischen den Mikronukleusraten und der Höhe der Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen. Obwohl beide Gruppen ähnliche Mikronukleusraten aufwiesen, fand sich bei der Modellierung der Nachschicht-Mikronukleusraten ein schwacher Einfluss der Gruppenzugehörigkeit (Gussasphaltarbeiter vs. nichtexponierte Referenzpersonen) auf die Mikronukleusraten ( $\exp(\beta) = 1,24$ ; 95%-KI: 1,02–1,51;  $p = 0,032$ ). Dieser

Effekt wurde jedoch, trotz der Lebensdauer der Lymphozyten, bei der Modellierung der Vorschicht-Mikronukleusraten nicht gefunden, obwohl er – sofern biologisch relevant und gruppen- bzw. expositionsassoziiert – auch dort hätte zu finden sein müssen. Insofern wurde der Effekt von den Autoren als nicht relevant für die Bewertung der Wirkung der Exposition eingeschätzt, auch weil er bei Betrachtung der nicht-modellierten Daten nicht auftrat. Zusammengefasst lässt sich aus den Daten der deutschen Humanstudie „Bitumen“ kein Einfluss der Exposition auf die Mikronukleusraten in peripheren Lymphozyten von Gussasphaltarbeitern ableiten.

**Fazit zu Mikronukleus-Untersuchungen:** In zwei Studien aus der Türkei (Burgaz et al. 1998; Karaman und Pirim 2009) und einer Studie aus Australien (Murray und Edwards 2005) fanden sich erhöhte Mikronukleusraten in peripheren Lymphozyten von bitumenexponierten Beschäftigten, in einer kleineren Studie aus Schweden (Järholm et al. 1999) und einer großen Studie aus Deutschland (Welge et al. 2011) allerdings nicht. Die Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse kann nicht abschließend bewertet werden. Angaben insbesondere zur Höhe der Exposition, den verwendeten Asphaltarten und zur Verarbeitungstemperatur, sowie eine Alters- und Raucherstatus-Adjustierung liegen nicht zu allen Studien vor.

In einer Studie in der Türkei an 40 gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen exponierten Straßenbauarbeitern und 40 Referenzpersonen aus dem administrativen und akademischen Bereich (in beiden Gruppen jeweils 20 Raucher und 20 Nichtraucher) wurden Mundschleimhautzellen mit dem „Buccal Micronucleus Cytome Assay“ untersucht. In diesem Test sind neben der Bestimmung von Mikronuklei andere zytogenetische Parameter sowie Parameter für Zytotoxizität und Apoptose eingeschlossen. In der Gruppe der Exponierten wurden im Mittel signifikant mehr Mikronuklei als in der Gruppe der Referenzpersonen gefunden ( $10,4 \pm 0,70$  % vs.  $4,48 \pm 0,45$  %). Die mittlere Beschäftigungsdauer lag bei knapp 9 Jahren. Zur Höhe und Art der Exposition gegen Bitumendämpfe und -aerosole liegen keine Angaben vor (Celik et al. 2013).

In einer Interventionsstudie wurden acht Beschäftigte, die beim manuellen Einbau von Straßenbauasphalt exponiert waren („Hand Pavers“), und 22 Fertigerfahrer („Finishers“), die in geschlossenen Kabinen arbeiteten, jeweils jährlich von 1996 bis 1999 untersucht. Nur im Jahr 1996 wurden zusätzlich acht Raffineriearbeiter aus der Bitumenproduktion („Positive Controls“) und 24 weitere Straßenasphaltierer („Road Pavers“) untersucht. Als Referenzgruppen dienten eine Gruppe von sechs nicht gegen Bitumendämpfe und -aerosole exponierten Büroangestellten („White Collar Workers“) und eine Gruppe aus 87 Referenzpersonen aus der Industrie („Industrial Controls“, k. w. A.). Verschiedene hinsichtlich Genotoxizität relevante Endpunkte wurden in peripheren Lymphozyten untersucht: Strukturelle und numerische Chromosomenaberrationen (CA), Schwesterchromatidaustausche, Hochfrequenz-SCE und HPRT-Mutationsraten sowie UV-Licht-induzierte außerplanmäßige DNA-Synthese (UDS). Mittels eines Fragebogens wurden Daten zu Tabak- und Alkoholkonsum, Exposition gegen ionisierende Strahlung oder genotoxischen Chemikalien, Erkrankungen und Arbeitsgeschichte erhoben. Zu Beginn des Untersuchungszeitraums wurden signifikant erhöhte Raten von strukturellen CA bei den manuell arbeitenden Straßenasphaltierern und Fertigerfahrern im Vergleich zu den Referenzgruppen gefunden. Im Laufe des Untersuchungszeitraumes sanken die Häufig-

keiten und lagen im Jahr 1999 bei der letzten Untersuchung unterhalb derer in den beiden Referenzgruppen. Das Absinken der Gesamtrate an CA wird auf eine Verbesserung der Arbeitsbedingungen zurückgeführt, da bei den Straßenasphaltierern mit manuellem Asphalteinbau und den Fertigerfahrern Rohöl als Reinigungsmittel für die Ausrüstung durch Detergenzien ersetzt wurde. Zusätzlich wurde die Belüftung in den Fertigerkabinen verbessert, um eine Akkumulation von Dieselabgasen zu verhindern. Das eingesetzte Asphaltmaterial wurde nicht geändert. Hinsichtlich azentrischer Fragmente waren die Ergebnisse denen der Gesamt-Aberrationen vergleichbar und wurden auch in gleicher Weise interpretiert. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich bei Chromatidbrüchen, Chromatid-austauschen, dizentrischen Chromosomen und Ringchromosomen sowie bei Gaps (Major et al. 2001). Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass für die zu Beginn des Untersuchungszeitraumes erhöhten CA-Raten bei den Straßenasphaltierern mit manuellem Asphalteinbau kein Zusammenhang mit der Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen anzunehmen ist. In beiden Gruppen waren nach Einführung verbesserter Arbeitsbedingungen und bei Substitution anderer potenziell genotoxischer Substanzen (hier: Rohöl) keine erhöhten CA-Häufigkeiten feststellbar. Auch die signifikant höheren Gesamtraten an CA in einmalig im Jahr 1996 untersuchten acht Beschäftigten der Bitumen-Produktion können nicht als Hinweis auf eine genotoxische Wirkung des Bitumens interpretiert werden, da sie aufgrund einer bekannten PAK-Exposition, verursacht durch ihre Tätigkeit in einer Öl-Raffinerie, bewusst als Positivkontrollen ausgewählt wurden.

In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe (Tomba et al. 2007) wurde das Follow-up der vorgenannten Studie auf die Jahre 2003 bis 2006 ausgeweitet und eine Gruppe von Bitumen-Exponierten aus dem Management und eine Gruppe von Beschäftigten aus Asphaltmischwerken hinzugenommen. Insgesamt bestand das Kollektiv aus 33 Industrie-Kontrollen, 23 Management-Beschäftigten, 23 Personen, die manuell Asphalt verarbeitet hatten, 28 Fertigerfahrern und 15 Beschäftigten in Asphaltmischwerken. Im Wesentlichen entsprachen die Ergebnisse denen der vorgenannten Studie mit folgenden Ergänzungen: Die Management-Beschäftigten wiesen hohe Raten an chromosomalen Aberrationen auf, obwohl sie gemäß Arbeitsanamnese eine niedrige Exposition gegen Emissionen aus Bitumen hatten. Hier wurden Lebensstil-Faktoren als mögliche Ursache diskutiert. Nachdem in den Jahren von 1996 bis 1999 Verbesserungen der Arbeitsbedingungen zunächst zu einer Verringerung der CA-Häufigkeiten bei Beschäftigten mit manuellem Asphaltbau und Fertigerfahrern auf Kontrollniveau führten, wurden später dennoch auch wieder erhöhte CA-Werte beobachtet. Diese wurden damit in Zusammenhang gebracht, dass häufig wieder ein Einsatz von Rohöl als Reinigungsmittel und schlecht belüftete Fertigerkabinen beobachtet wurden. Alternativ können diese Veränderungen aber auch als normale Varianz im Auftreten von CA aufgrund Lebensstilfaktoren interpretiert werden, da es sich um eine reine Beobachtungsstudie mit keinem strikten Studiendesign handelte. Hinsichtlich der in dieser Studie wieder parallel analysierten SCE-Raten fanden sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Industriekontrollen und den exponierten Gruppen, so dass wie in der vorgenannten Publikation (Major et al. 2001) auch die in dieser Studie beobachteten Effekte nicht mit der Exposition gegen Emissionen aus Bitumen in Zusammenhang gebracht wurden.

In einer Studie an 19 Straßenasphaltierern („Paving Workers“) und 22 Referenzpersonen in Italien wurden Schwesterchromatidaustausche in Lymphozyten untersucht. Die Straßenasphaltierer verwendeten Asphaltbeton („Concrete Asphalt“) bei einer Verarbeitungstemperatur von 160 °C. Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Rate der Schwesterchromatidaustausche zwischen Exponierten und Referenzpersonen festgestellt (Cavallo et al. 2006).

### **Untersuchungen bei Exposition gegen Emissionen aus Bitumen in einer Raffinerie**

In einer Untersuchung mit dem Hauptparameter „frühzeitige Zentromerenteilung“ als möglicher Marker einer chromosomalen Instabilität wurden auch Chromosomenaberrationen bei neun Beschäftigten, die zwischen zwei und 26 Jahren in einer Raffinerie gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen exponiert waren, bestimmt. Die Zahl der Aberrationen insgesamt (außer Gaps) war in dieser kleinen Gruppe signifikant höher als bei 87 nicht gegen genotoxische Chemikalien exponierten Referenzpersonen aus der Umgebung von Gebieten mit chemischer Industrie. Allerdings waren in der Gruppe der Exponierten etwa drei Viertel Raucher, während in der Referenzgruppe nur die Hälfte Raucher waren (Major et al. 1999). Angaben zur Höhe der Exposition, zur genauen Tätigkeit und zu möglichen Koexpositionen gegen andere Erdöl-Produkte liegen nicht vor.

## **4.6.5 Weitere genotoxische Endpunkte**

### **Untersuchungen an Straßenasphaltierern**

In der vorgenannten Studie von Major et al. (2001) wurde auch die durch UV-Licht induzierte außerplanmäßige DNA-Synthese (UDS) an peripheren Lymphozyten untersucht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Beschäftigten mit manuellem Asphalteinbau und den Fertigerfahrern sowie den Kontrollgruppen festgestellt werden. Auch die HPRT-Mutationsraten in beiden exponierten Gruppen unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kontrollen.

In einer methodisch orientierten Studie sollte die Eignung von phosphoryliertem Histon ( $\gamma$ H2AX) als Kurzzeit-Marker für DNA-Schädigungen an Dachdeckern untersucht werden (Serdar et al. 2016). Bei 20 Dachdeckern wurde jeweils montags und donnerstags während der Schicht in einer Arbeitswoche die PAK-Exposition mittels personenbezogener Messungen bestimmt. Vor und nach der Schicht wurden Blutproben für die Bestimmung von  $\gamma$ H2AX in Lymphozyten und Urinproben für die Bestimmung von PAK-Metaboliten (1- und 2-Hydroxynaphthalin und 1-Hydroxypyren) und 8-OxodGuo (Vergleich mit  $\gamma$ H2AX) genommen. Während der Schicht stiegen die Konzentration von 8-OxodGuo deutlich und die von  $\gamma$ H2AX geringfügig an. Es wurden keine Zusammenhänge zwischen der äußeren und inneren Exposition einerseits und den beiden untersuchten Effektmarkern andererseits gefunden.

**Tab. 7** Daten zur Genotoxizität bei Beschäftigten nach Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen

| Beschäftigte  | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode  | Effekte  | Confounder,<br>Bemerkungen  | Literatur            |
|---|---|--|---|----------------------|
| <i>Oxidationsbitumen (Roofing)</i>  |   |  |   |                      |
| Oxidativer Stress (8-OxodGuo als Biomarker)   |   |  |   |                      |
| 19 Dachdecker (9 Raucher), keine Kontrollgruppe, USA, Florida, 4 verschiedene Baustellen  | PAK-Metaboliten (geometrischer Median ng/l vor der Schicht, ng/l nach der Schicht):<br>1-OH-Naphthalin (992, 2553)<br>9-OH-Phenanthren (441, 1033)<br>1-OH-Pyren (361, 692)   | Urin:<br>nach der Schicht signifikanter Anstieg von 8-OxodGuo<br>geometrisches Mittel: Vorsicht 9 µg/l, nach 6 h-Schicht 40 µg/l<br>strenge Korrelation zwischen 8-OxodGuo und PAK-Metaboliten, 2 Arbeiter mit Hautverbrennungen, die ohne Handschuhe gearbeitet haben: 105,6 µg/l 8-OxodGuo | 8-OxodGuo-Raten höher bei Rauchern als bei Nichtrauchern, Exposition auch gegen Staub aus Kohlenteeer | Serdar et al. 2012   |
| 26 Dachdecker (16 Raucher), 15 Kontrollen (3 Raucher), USA, „Hot Asphalt“, Trumbull, Type III Steep ASTM D-312-95A oder Type IV PA-100, 210/225 Extra Steep Roofing Asphalt ASTM DIN 312-84 (ERT =400/450 °C), „Asphalt Fume“ | personenbezogene Messung: Analyse der Gesamtpartikel und PAK nach NMAM Methode 5042 (NIOSH 1998 a) u. NMAM Methode 5800 (NIOSH 1998 c), Mediane der 1-OH-Pyren-Messung nach der Methode von Jongeneelen (Tolos et al. 1990)<br>Exponierte, Wochenanfang: 0,26 ± 0,13 µmol/mol Kreatinin<br>Ende der Arbeitswoche: 0,58 ± 0,29 µmol/mol Kreatinin (1740 ng/l)<br>Kontrollen, Wochenanfang: 0,08 ± 0,12 µmol/mol Kreatinin<br>Ende der Arbeitswoche: 0,12 ± 0,12 µmol/mol Kreatinin | Urin: kein signifikanter Anstieg von 1-OH-Pyren, 8-OxodGuo, 8-Epi-Prostaglandin <sub>2</sub> , Leukozyten: kein signifikanter Anstieg von 8-OxodGuo  | kein Rauchereffekt  | Toraason et al. 2001 |
| 19 Dachdecker auch gegen Staub aus Kohlenteeer exponiert  |   |  |   |                      |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Beschäftigte   | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode  | Effekte  | Confounder,<br>Bemerkungen | Literatur               |
|--|---|--|----------------------------|-------------------------|
| DNA-Strangbrüche in peripheren Blut-Leukozyten (Comet-Assay)     |   |  |                            |                         |
| 26 Dachdecker (16 Raucher),<br>15 Kontrollen (3 Raucher),<br>USA | siehe oben  | signifikant mehr DNA-Strang-<br>brüche bei 7 Dachdeckern, die<br>„Bitumen fume“ nicht aber Kohlen-<br>teer ausgesetzt gewesen waren als<br>bei Kontrollen (dabei waren Werte<br>am Ende der Arbeitswoche höher<br>als am Anfang)                         | kein Rauchereffekt         | Toraason<br>et al. 2001 |
| DNA-Strangbrüche (γH2AX)   |   |  |                            |                         |
| 20 Dachdecker,<br>keine Kontrollgruppe,<br>USA, Colorado         | personenbezogene Luftmessungen<br>während der Arbeitsschicht:<br>ng/m <sup>3</sup> ; Geometrisches Mittel ±<br>geometrische Standardabweichung,<br>Naphthalin 362 ± 2,9<br>Benzo[e]pyren 3,5 ± 8,9<br>PAK-Metaboliten (µg/g Kreatinin;<br>geometrischer Mittelwert ± geome-<br>trische Standardabweichung),<br>z. B. 1-OH-Pyren:<br>Montags vor Schicht: 706,3 ± 3,7<br>Montags nach Schicht: 2100,6 ± 3,0<br>Donnerstags vor Schicht:<br>1032,8 ± 4,5<br>Donnerstags nach Schicht:<br>1790,0 ± 3,7 | γH2AX in Lymphozyten stieg wäh-<br>rend der Schicht leicht an, dagegen<br>starker Anstieg von 8-OxodGuo.<br>Keine Zusammenhänge zwischen<br>der äußeren und inneren Exposition<br>einerseits und den beiden unter-<br>suchten Effektmakern andererseits. | keine Kontroll-<br>gruppe  | Serdar et al.<br>2016   |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Beschäftigte   | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode   | Effekte   | Confounder,<br>Bemerkungen                                      | Literatur                  |
|--|--|---|---|----------------------------|
| <i>Destillationsbitumen/Air-Rectified-Bitumen (Paving)</i>                               |  |   |   |                            |
| BPDE-DNA-Addukte ( <sup>32</sup> P-Postlabeling)   |  |   |   |                            |
| 49 Pavers „Hot mix asphalt“<br>(11 Raucher),<br>36 Kontrollen (13 Raucher),<br>USA       | k. A.  | mononukleäre Blutzellen:<br>Proben aus 4 Jahreszeiten:<br>kein signifikanter Unterschied zwischen Exponierten und Kontrollen, Anstieg der DNA-Addukte während der Arbeitswoche, nicht in der „off season“, nicht in Kontrollgruppe; signifikante Unterschiede beim Vergleich zwischen den Jahreszeiten die wenigsten DNA-Addukte bei Walzenfahrern, die meisten bei Bohlenführern | adjustiert nach<br>Rauchverhalten und<br>Körpergewicht          | McClellan<br>et al. 2007 b |
| 320 Gussasphaltarbeiter (199<br>Raucher),<br>118 Kontrollen (61 Raucher),<br>Deutschland | Einbautemperatur 230–270 °C,<br>meistens Tätigkeiten im Innenbereich oder Tiefgaragen, personenbezogene Messung Dämpfe/Aerosole, Bitumenkondensatstandard,<br>Median (Interquartilsabstand):<br>Exponierte: 5,08 mg/m <sup>3</sup> (2,64–8,67)<br>Kontrolle: 0,29 mg/m <sup>3</sup> (0,1–0,44)<br>Belastung nach Pesch et al. (2011):<br>Mediane ΣPAK; 1-OH-Pyren:<br>Exponierte: 2,47 µg/m <sup>3</sup> ;<br>0,7 µg/l Urin<br>Kontrolle: 0,21 µg/m <sup>3</sup> ; 0,3 µg/l Urin | keine Unterschiede der BPDE-Addukte zwischen Exponierten und Kontrollen, keine Unterschiede vor und nach der Schicht  | adjustiert nach<br>Alter, Rauchen und<br>deutscher Nationalität | Marczynski<br>et al. 2011  |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Beschäftigte   | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode   | Effekte   | Confounder,<br>Bemerkungen          | Literatur                           |
|--|--|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 6 Tunnelarbeiter (3 Raucher),<br>Deutschland   | Walzasphalt (RA), Gussasphalt<br>(GA), Einbautemperatur 180–<br>250 °C<br>Bitumenkondensatsstandard<br>(Median in mg/m <sup>3</sup> , Interquartils-<br>abstand):<br>personenbezogene Messung:<br>RA: 2,64 (1,32–3,53)<br>GA: 11,6 (7,2–17,48)<br>stationäre Messung:<br>RA: 2,64<br>GA: 51,26<br>Benzol[a]pyren, stationäre Messung<br>(ng/m <sup>3</sup> ):<br>RA: 2,4<br>GA: 45<br>PAK-Metabolite im Urin (1-OH-<br>Pyren, Median, ng/g Kreatinin):<br>RA: 530 (823 ng/l)<br>GA: 299 (466 ng/l) | weiße Blutzellen:<br>Anstieg der BPDE-DNA-Addukt-<br>rate während der Schicht unabhän-<br>gig von Asphaltapplikation                | Besonderheit:<br>„Tunnel-Baustelle“ | Raulf-<br>Heimsoth<br>et al. 2011 a |
| 8-OxodGuo als Biomarker für oxidative DNA-Schäden  |  |   |                                     |                                     |
| 320 Gussasphaltarbeiter (199<br>Raucher),<br>118 Kontrollen (61 Raucher),<br>Deutschland | siehe oben   | Vor- und Nachschicht: 8-OxodGuo-<br>Addukte signifikant erhöht, keine<br>positive Assoziation zwischen<br>Adduktrate und Exposition | siehe oben                          | Marczynski<br>et al. 2011           |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Beschäftigte   | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode   | Effekte   | Confounder,<br>Bemerkungen   | Literatur  |
|--|--|---|--|--|
| 202 Gussasphaltarbeiter (133<br>Raucher),<br>55 Kontrollen (Straßenbau-<br>arbeiter ohne Bitumen-Exposition)<br>(23 Raucher),<br>Deutschland | Einbautemperatur: 240–260 °C<br>personenbezogene Messung<br>Dämpfe/Aerosole, Bitumenkon-<br>densatstandard<br>Median (Interquartilsabstand):<br>Exponierte: 5,43 mg/m <sup>3</sup> (2,5–10,43)<br>Untergruppen:<br>3 hoch: ≥ 14,7 mg/m <sup>3</sup><br>172 gering: < 14,7 mg/m <sup>3</sup><br>PAK-Werte Luft:<br>Naphthalin 0,32–1,03 µg/m <sup>3</sup><br>Phenanthren 0,12–0,4 µg/m <sup>3</sup><br>Pyren 0,028–0,145 µg/m <sup>3</sup><br>Medianwerte im Urin:<br>1-OH-Pyren (ng/g Kreatinin):<br>Exponierte: vor der Schicht: 271,4<br>nach der Schicht: 482,2<br>Kontrolle: vor der Schicht: 196,9<br>nach der Schicht: 193,4<br>Σ OH-Phenanthrene<br>(ng/g Kreatinin):<br>Exponierte: vor der Schicht: 961,9<br>nach der Schicht: 1557,5<br>Kontrolle: vor der Schicht: 881,5<br>nach der Schicht: 995,4 | Exponierte: 8-OxodGuo-Addukte ↑<br>nach der Schicht (p < 0,014),<br>8-OxodGuo-Addukte sig. ↑ vor und<br>nach der Schicht im Vergleich zu<br>Kontrolle;<br>(+)-anti-BPDE-DNA-Addukte: kein<br>Effekt | adjustiert nach<br>Alter, Rauchen<br>und deutscher<br>Nationalität | Marczynski<br>et al. 2007<br>(Teilkol-<br>lektiv von<br>Marczynski<br>et al. 2011) |

**Tab. 7** (Fortsetzung)

| Beschäftigte   | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode   | Effekte  | Confounder,<br>Bemerkungen   | Literatur  |
|--|--|--|--|--|
| 66 Gussasphaltarbeiter (44 Raucher),<br>49 Kontrollen (20 Raucher),<br>Deutschland | Bitumenkondensatstandard<br>(Median in mg/m <sup>3</sup> , Interquartils-<br>abstand):<br>Exponierte: 7,79 (3,67–23,8)<br>Medianwerte im Urin:<br>1-OH-Pyren (ng/g Kreatinin):<br>Exponierte: vor der Schicht: 165<br>nach der Schicht: 296<br>Kontrolle: vor der Schicht: 148<br>nach der Schicht: 179<br>Σ OH-Phenanthrene (ng/g Kreatinin):<br>Exponierte: vor der Schicht: 850<br>nach der Schicht: 1556<br>Kontrolle: vor der Schicht: 894<br>nach der Schicht: 945<br>siehe oben | weiße Blutzellen:<br>Exponierte: 8-OxodGuo-Addukte<br>↑ im Vergleich zwischen Vor- und<br>Nachschichtwert (p = 0,01),<br>nach der Schicht: signifikanter<br>Anstieg nur bei Arbeitern mit nied-<br>riger Exposition (p = 0,02), nicht bei<br>Hoch-Exponierten, signifikant mehr<br>Addukte nach der Schicht nicht nur<br>bei den Asphaltarbeitern, sondern<br>auch in der Kontrollgruppe | adjustiert nach<br>Alter, Rauchen und<br>deutscher Na-<br>tionalität                                 | Marczynski<br>et al. 2006<br>(Teilkol-<br>lektiv von<br>Marczynski<br>et al. 2011) |
| 6 Tunnelarbeiter (3 Raucher),<br>Deutschland                                       | siehe oben   | weiße Blutzellen:<br>Anstieg der 8-OxodGuo-Addukte<br>während der Schicht unabhängig<br>von Asphaltapplikation   | aufgrund kleiner<br>Fallzahl Aussage-<br>kraft eingeschränkt,<br>Besonderheit:<br>„Tunnel-Baustelle“ | Raulf-<br>Heimsoth<br>et al. 2011 a  |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Beschäftigte   | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode  | Effekte   | Confounder,<br>Bemerkungen   | Literatur              |
|--|---|---|--|------------------------|
| 19 „Paving Workers“ (9 Raucher),<br>22 Kontrollen (11 Raucher),<br>Italien   | Einbautemperatur 160 °C per-<br>sonenbezogene Messung (NIOSH<br>1998 b), Analyse der Luftproben<br>von 3 Arbeitstagen im Hinblick auf<br>14 verschiedene PAK-Konz. nach<br>Perico et al. (2001):<br>Gesamt PAK Median: 2,843 µg/m <sup>3</sup><br>(0,434–15,858 µg/m <sup>3</sup> )<br>Benzo[ <i>a</i> ]pyren: 0,005 µg/m <sup>3</sup><br>(0,003–0,020 µg/m <sup>3</sup> )<br>PAK mit 4–6 Ringen:<br>0,150 µg/m <sup>3</sup> (0,033–0,945 µg/m <sup>3</sup> )<br>Urin 1-OH-Pyren:<br>Vorschicht: 0,27 µg/g Kreatinin<br>Nachschicht: 0,81 µg/g Kreatinin<br>(1260 ng/l) | Lymphozyten: oxidative DNA-<br>Schäden (Fpg-modifizierter Comet-<br>Assay) Exponierte: 7/19 (37 %),<br>Kontrolle: 0/22,<br>signifikante Zunahme der Häufig-<br>keit von Kometen bei Exponierten<br>im Vergleich zu Kontrollen (sowohl<br>bei Fpg-behandelten als auch bei<br>unbehandelten Zellen).<br>Urin 1-OH-Pyren nach 3 Arbeits-<br>tagen signifikant höher als zu<br>Beginn der Arbeitswoche | adjustiert nach<br>Rauchen   | Cavallo<br>et al. 2006 |
| Oxidativer Stress (Disulfid/Thiol-Homöostase)  |   |   |  |                        |
| 34 Asphaltenarbeiter (Nichtraucher,<br>Beschäftigungsdauer im Mittel<br>15,2 ± 6,8 Jahre, k. w. A.),<br>35 Kontrollen (gesunde Nicht-<br>raucher, „officers“),<br>Türkei | 1-OH-Pyren im Urin am Ende der<br>Arbeitswoche (ng/g Kreatinin:<br>Median (Spannweite):<br>Exponierte: 3328 (1000–370 845)<br>Kontrollen: 331 (65–1174)   | Disulfid/Thiol-Verhältnis im Serum<br>und 1-OH-Pyren-Konzentration im<br>Urin in der Gruppe der Exponierten<br>signifikant höher als in der Gruppe<br>der Kontrollen,<br>positive Korrelation zwischen Di-<br>sulfid-Thiol-Verhältnis und 1-OH-<br>Pyren-Konzentration im Urin  | keine detaillierten<br>Angaben zu Ex-<br>position und Tätig-<br>keit, k. w. A. zur<br>Referenzgruppe | Yilmaz et al.<br>2016  |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Beschäftigte   | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode  | Effekte   | Confounder,<br>Bemerkungen  | Literatur            |
|--|---|---|---|----------------------|
| DNA-Strangbrüche (Comet-Assay)   |   |   |   |                      |
| 30 Asphaltarbeiter (8 Raucher),<br>30 Kontrollen (8 Raucher),<br>Türkei    | k. A.   | signifikant mehr DNA-Strangbrüche<br>(% DNA im Schweiß“ bei Exponierten 24,34; bei Kontrollen 20,04) ( $p < 0,01$ ), nicht signifikanter Unterschied zwischen exponierten Rauchern und exponierten Nichtrauchern ( $p > 0,05$ )   | Rauchen und Alkoholkonsum wurden berücksichtigt                                 | Bacaksiz et al. 2014 |
| 36 Asphaltarbeiter (20 Raucher),<br>37 Kontrollen (19 Raucher),<br>Süddien | k. A. zur Expositionshöhe u. verwendeten Bitumen;<br>Expositionsdauer: $11,08 \pm 3,31$ Jahre<br>Urin 1-OH-Pyren (Median $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin $\pm$ Standardabweichung):<br>Exponierte: $1,68 \pm 0,93$ (5040 $\text{ng/l}$ )<br>Kontrolle: $0,55 \pm 0,42$  | periphere Lymphozyten: signifikant höhere mittlere Schweiflänge mit DNA-Bruchstücken ( $p < 0,05$ ), signifikanter Unterschied zwischen exponierten Rauchern und exponierten Nichtrauchern ( $p < 0,05$ )<br>und zwischen exponierten Alkohol- u. exponierten Nicht-Alkohol-Trinkern ( $p < 0,05$ )   | adjustiert nach Rauchen und Alkoholkonsum, keine Schutzkleidung                 | Sellappa et al. 2011 |
| 15 „Road Pavers“ (10 Raucher),<br>5 Kontrollen (kein Raucher),<br>Finnland | Conventional Asphalt (Split-Mastic-Asphalt, Asphalt-Concrete)<br>Asphalt modified with Waste Plastic und Tall Oil Pitch (145–165 °C) inhalierbare Partikel:<br>Bitumen „fumes“: $0,05\text{--}0,29 \text{ mg/m}^3$<br>Bitumen „vapour“: $0,4\text{--}1,9 \text{ mg/m}^3$<br>PAK: $0,5\text{--}3,5 \mu\text{g/m}^3$<br>Benzo[ <i>a</i> ]pyren: $< 0,01 \mu\text{g/m}^3$<br>Urin-1-OH-Pyren: siehe Väänänen et al. (2006) | lymphozyten der Mundschleimhaut:<br>kein signifikanter Unterschied zwischen Vorschicht und Nachschicht und zwischen Exponierten und Kontrollen;<br>positive Korrelation zwischen DNA-Strangbrüchen und Urin-1-OH-Pyren und -Naphthol nur bei Nachschicht- nicht bei Vorschichtproben. Effekt nicht allein auf PAK-Exposition zurückzuführen | Rauchen ohne Einfluss, gegrilltes Essen und heiße Getränke: erhöhte DNA-Schäden | Lindberg et al. 2008 |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Beschäftigte   | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode | Effekte  | Confounder,<br>Bemerkungen   | Literatur  |
|--|--|--|--|--|
| 6 Tunnelarbeiter (3 Raucher),<br>Deutschland   | siehe oben                                   | periphere Lymphozyten:<br>höhere DNA-Strangbruchrate<br>Nachschicht als Vorschicht, kein<br>Zusammenhang zwischen Strang-<br>bruchrate und Exposition, un-<br>abhängig von Asphaltapplikation  | Besonderheit:<br>„Tunnel-Baustelle“                                  | Raulf-<br>Heimsoth<br>et al. 2011 a  |
| 66 Gussasphaltarbeiter (44 Rau-<br>cher),<br>49 Kontrollen (20 Raucher),<br>Deutschland  | siehe oben                                   | weiße Blutzellen:<br>Exponierte: Vor- u. Nachschicht:<br>DNA-Strangbrüche ↑ ( $p < 0,0001$ ),<br>signifikante Korrelation mit 1-OH-<br>Pyren und OH-Phenanthrene im<br>Urin nach der Schicht ( $p = 0,001$ u.<br>$p = 0,004$ )   | adjustiert nach<br>Alter, Rauchen und<br>deutscher Na-<br>tionalität | Marczynski<br>et al. 2006<br>(Teilkol-<br>lektiv von<br>Marczynski<br>et al. 2011) |
| 202 Gussasphaltarbeiter (133<br>Raucher),<br>55 Kontrollen (Straßenbau-<br>arbeiter ohne Bitumen-Exposition)<br>(23 Raucher),<br>Deutschland | siehe oben                                   | weiße Blutzellen:<br>Exponierte: Nachschicht: DNA-<br>Strangbrüche ↓ ( $p < 0,05$ ),<br>signifikant mehr DNA-Strang-<br>brüche vor und nach der Schicht<br>bei Exponierten im Vergleich zu<br>Kontrollen, Assoziation zwischen<br>Anzahl der DNA-Strangbrüche<br>nach der Schicht und 1-OH-Pyren | adjustiert nach<br>Alter, Rauchen und<br>deutscher Na-<br>tionalität | Marczynski<br>et al. 2007<br>(Teilkol-<br>lektiv von<br>Marczynski<br>et al. 2011) |

**Tab. 7** (Fortsetzung)

| Beschäftigte  | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode   | Effekte  | Confounder,<br>Bemerkungen  | Literatur              |
|---|--|--|---|------------------------|
| 42 Gussasphaltarbeiter (27 Raucher),<br>keine Kontrollgruppe,<br>Deutschland          | meistens Arbeiten im Innenbereich, Tiefgaragen, Einbautemperatur 230–260 °C, Expositionsdauer: 96 Monate (72–180)<br>Exposition: Median: 2,4 mg/m <sup>3</sup> (1,5–4,1 Mineralölstandard); 3,6 (2,25–6,15 Bitumenkondensatstandard) | Leukozyten aus induziertem Sputum: keine Veränderung der DNA-Strangbrüche, Blut-Lymphozyten: DNA-Strangbrüche Vor-schicht höher als Nachschicht, signifikante Korrelation zwischen DNA-Strangbrüchen in Sputum-Leukozyten und IL-8-Konzentrationen vor und nach der Schicht, IL-8 ng/ml (Median):<br>Vorschicht: 5,6 (1,7–11,3),<br>Nachschicht: 3,0 (1,5–8,4) | adjustiert nach Alter, Rauchen und deutscher Nationalität, keine Kontrollgruppe, keine Aussage möglich                                    | Marczynski et al. 2010 |
| 320 Gussasphaltarbeiter (199 Raucher),<br>118 Kontrollen (61 Raucher),<br>Deutschland | siehe oben   | höhere DNA-Strangbruchraten bei Exponierten (Vorschicht und Nach-schicht),<br>keine positive Assoziation zwischen DNA-Schäden und Höhe der Luft-exposition sowie innerer Exposition  | Größenordnung der gemessenen erhöhten Strangbrüche bei Arbeitern immer noch im Bereich von früher gemessenen Werten von Nicht-exponierten | Marczynski et al. 2011 |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Beschäftigte   | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode  | Effekte   | Confounder,<br>Bemerkungen   | Literatur                    |
|--|---|---|--|------------------------------|
| <b>SCE und Chromosomenaberrationen</b>   |   |   |  |                              |
| 24 „Road Pavers“, 8 „Hand Pavers“,<br>22 „Finishers“ (26 Raucher),<br>6 Kontrollen (Büroangestellte) | keine Angaben zur Methode der<br>Expositionsmessung<br>Expositionen 1996:<br>Hand Pavers: 4,32–12,99 mg/m <sup>3</sup><br>Finishers: 0,15–5,6 mg/m <sup>3</sup><br>Kontrolle: k. A. | periphere Blut-Lymphozyten:<br>1996/1997:<br>signifikant höher bei Exponierten<br>im Vergleich zur Kontrolle<br>( $p < 0,05$ )<br>1999:<br>Abnahme der CA bei Exponierten,<br>Angleichung der Werte an Kontrolle<br>wahrscheinlich aufgrund verbes-<br>serter Arbeitsbedingungen,<br>keine signifikanten Unterschiede:<br>Chromatidbrüche, Chromatidaus-<br>tausche, dizentrische Chromoso-<br>men, Ringchromosomen, Gaps | adjustiert nach<br>Raucherstatus,<br>Alkohlkonsum, Ex-<br>position | Major et al.<br>2001         |
| 19 „Paving Workers“ (9 Raucher),<br>22 Kontrollen (11 Raucher),<br>Italien                           | siehe oben  | Lymphozyten:<br>SCE-Rate: keine signifikanten<br>Unterschiede   | adjustiert nach<br>Rauchen   | Cavallo<br>et al. 2006       |
| 26 Asphaltarbeiter (ein Raucher),<br>26 Kontrollen (ein Raucher),<br>Türkei                          | Expositionsdauer: 11,2 Jahre (SD<br>8,9 Jahre, Bereich 3–22 Jahre)<br>k. A. zur Expositionshöhe, ver-<br>wendete Bitumen  | periphere Lymphozyten:<br>SCE-Rate: Vorschicht signifikant<br>erhöht im Vergleich zur Kontrolle,<br>keine Assoziation zwischen SCE-<br>Rate und 1-OH-Pyren im Urin  | nicht nach Alter<br>adjustiert, Raucher-<br>status berücksichtigt  | Karaman<br>und Pirim<br>2009 |
| 89 Asphaltarbeiter (54 Raucher),<br>33 Kontrollen (15 Raucher),<br>Ungarn                            | keine Messungen<br>„Mixing Asphalt“, Einbautem-<br>peratur 150 °C   | periphere Blut-Lymphozyten:<br>CA: signifikant erhöht bei exponier-<br>ten Arbeitern ( $p < 0,05$ )<br>SCE: keine signifikanten Unter-<br>schiede   | Betrachtung<br>unterschiedlicher<br>Tätigkeiten im<br>Straßenbau   | Tomba<br>et al. 2007         |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Beschäftigte   | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode   | Effekte  | Confounder,<br>Bemerkungen  | Literatur              |
|--|--|--|---|------------------------|
| 28 „Road Pavers“ (Nichtraucher),<br>30 Kontrollen (Nichtraucher),<br>Norwegen            | personenbezogene Messung:<br>Gesamt-PAK-Gehalt: 0,2–24 µg/m <sup>3</sup> ;<br>Asphalt frei von Kohlensteer; Er-<br>hitzungstemperatur: 150–200 °C                          | 1-OH-Pyren-Ausscheidung Ex-<br>ponierte: 0,96 µmol/l, Kontrolle:<br>0,60 µmol/l (sign.), keine signifi-<br>kanten Unterschiede zwischen den<br>Werten vor und nach der Schicht,<br>periphere Lymphozyten:<br>SCE-Rate: keine signifikanten<br>Unterschiede |   | Järholm<br>et al. 1999 |
| <b>Mikronuklei</b>   |  |  |   |                        |
| 40 „Road Construction Workers“<br>(20 Raucher),<br>40 Kontrollen (20 Raucher),<br>Türkei | k. A. zur Expositionshöhe, ver-<br>wendete Bitumen,<br>Expositionsdauer: 9 Jahre   | Mundschleimhautzellen:<br>signifikanter Anstieg der MN<br>(p < 0,001)  | keine signifikanten<br>Unterschiede zw. ex-<br>ponierten Rauchern<br>und exponierten<br>Nichtrauchern | Celik et al.<br>2013   |
| 225 Gussasphaltarbeiter (139<br>Raucher),<br>69 Kontrollen (41 Raucher),<br>Deutschland  | Dämpfe und Aerosole,<br>Bitumenkondensatstandard<br>(Median in mg/m <sup>3</sup> ,<br>Interquartilsabstand):<br>Exponierte: 4,41 (2,64–7,34)<br>Kontrolle: 0,29 (0,1–0,44) | periphere Blut-Lymphozyten:<br>keine Unterschiede zwischen<br>Exponierten und Kontrollen (vor<br>und nach der Schicht)   | adjustiert nach<br>Raucherstatus und<br>Alter   | Welge et al.<br>2011   |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Beschäftigte  | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode  | Effekte  | Confounder,<br>Bemerkungen   | Literatur  |
|---|---|--|--|--|
| 36 Straßenasphaltierer (20 Raucher),<br>37 Kontrollen (19 Raucher),<br>Südinrien        | siehe oben  | periphere Lymphozyten:<br>signifikanter Anstieg der MN<br>( $p < 0,05$ ),<br>Anstieg der MN in der Kontroll-<br>gruppe/exponierten Gruppe<br>zwischen Rauchern und Nicht-<br>rauchern und zwischen Alkohol- u.<br>Nicht-Alkohol-Trinkern, Anstieg<br>der MN bei Arbeitern mit mehr als<br>10 Expositionsjahren | keine Schutzklei-<br>dung bis auf Sicher-<br>heitsschuhe           | Sellappa<br>et al. 2011  |
| 202 Gussasphaltarbeiter (133<br>Raucher),<br>55 Kontrollen (23 Raucher),<br>Deutschland | siehe oben  | periphere Lymphozyten:<br>keine erhöhten Mikronukleusraten   |  | Marczynski<br>et al. 2007<br>(Teilkol-<br>lektiv von<br>Marczynski<br>et al. 2011) |
| 12 „Road-Layers“ (6 Raucher),<br>18 Kontrollen (6 Raucher),<br>Australien               | k. A. zur Expositionshöhe, -dauer,<br>verwendete Bitumen  | Lymphozyten und abgelöste Zellen<br>aus Urin: signifikanter Anstieg der<br>Mikronukleusrate in beiden Zell-<br>typen ( $p < 0,01$ )  | kein Rauchereffekt   | Murray und<br>Edwards<br>2005  |
| 26 Asphaltarbeiter (ein Raucher),<br>26 Kontrollen (ein Raucher),<br>Türkei             | Expositionsdauer: 11,2 Jahre (SD<br>8,9 Jahre, Bereich 3–22 Jahre),<br>k. A. zur Expositionshöhe, ver-<br>wendete Bitumen | periphere Lymphozyten:<br>Mikronukleusrate: Vorschicht<br>signifikant erhöht im Vergleich zur<br>Kontrolle,<br>Anstieg der Mikronukleusrate mit<br>der Expositionsdauer,<br>Anstieg der 1-OH-Pyren-Ausschei-<br>dung im Urin   | nicht nach Alter<br>adjustiert,<br>Raucherstatus<br>berücksichtigt | Karaman<br>und Pirim<br>2009   |

Tab. 7 (Fortsetzung)

| Beschäftigte  | Exposition/Expositionsmarker/<br>Messmethode  | Effekte   | Confounder,<br>Bemerkungen | Literatur              |
|---|---|---|----------------------------|------------------------|
| 28 „Road Pavers“ (Nichtraucher),<br>30 Kontrollen (Nichtraucher),<br>Schweden   | personenbezogene Messung:<br>Gesamt-PAK-Gehalt: 0,2–24 µg/m <sup>3</sup> ;<br>Asphalt frei von Kohlenäure; Er-<br>hitzungstemperatur: 150–200 °C;<br>Bestimmung von 1-OH-Pyren, SCE,<br>Mikronuklei | 1-OH-Pyren-Ausscheidung Ex-<br>ponierte: 0,96 µmol/l, Kontrolle:<br>0,60 µmol/l (sign.), keine signifi-<br>kanten Unterschiede zwischen den<br>Werten vor und nach der Schicht,<br>periphere Lymphozyten:<br>Mikronuklei: keine signifikanten<br>Unterschiede |                            | Järholm<br>et al. 1999 |
| <b>HPRT-Mutationsraten und UDS</b>  |   |   |                            |                        |
| 24 „Road Pavers“, 8 „Hand Pavers“,<br>22 „Finishers“ (26 Raucher),<br>6 Kontrollen (Büroangestellte),<br>87 Industrie-Kontrollen<br>(46 Raucher),<br>Ungarn | k. A. zur Expositionsmessung,<br>Expositionen 1996:<br>„Hand Pavers“: 4,32–12,99 mg/m <sup>3</sup><br>„Finishers“: 0,15–5,6 mg/m <sup>3</sup><br>Kontrolle: k. A.                                   | periphere Blut-Lymphozyten:<br>keine signifikanten Unterschiede   |                            | Majör et al.<br>2001   |

CA: Chromosomenaberrationen; HPRT: Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase; MN: Mikronuklei; NMAM: NIOSH Manual of Analytical Methods; 8-OxodGuo: 8-Oxodesoxyguanosin; 1-OH-Pyren: 1-Hydroxypyren; PAK: polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe; SCE: Schwesterchromatidaustausch; UDS: außerplanmäßige DNA-Synthese

### 4.6.6 Zusammenfassung:

#### *Oxidationsbitumen.*

Bei Beschäftigten führte eine Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Oxidationsbitumen zu Hinweisen auf eine erhöhte DNA-Strangbruchrate (Toraason et al. 2001). PAK-DNA-Addukte, gemessen als Benzo[*a*]pyren-DNA-Addukte, sind nicht eindeutig dem Oxidationsbitumen zuzuordnen, da die Beschäftigten auch gegen Stäube aus Kohlenteer exponiert waren (Herbert et al. 1990 b).

Die Angaben zur 1-Hydroxypyrenausscheidung im Urin bei Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Oxidationsbitumen ohne Kohlenteerexposition liegen bei 1740 ng/l (Toraason et al. 2001) und 1500 ng/l (McClellan et al. 2007 a) (Originalangaben umgerechnet in ng/l nach Serdar et al. (2012)).

#### *Destillations-/Air-Rectified-Bitumen (Straßenbaubitumen und Gussasphalt).*

Für Destillations- und Air-Rectified-Bitumen wurden auch in neueren Studien seit dem Jahr 2001 bei exponierten Beschäftigten keine konsistenten Hinweise auf eine erhöhte Genotoxizität oder Mutagenität gefunden (Lindberg et al. 2008; Tompa et al. 2007). Insbesondere in Studien mit großer Fallzahl ( $n > 200$ ), wie die deutsche Humanstudie „Bitumen“ (Marczynski et al. 2011; Welge et al. 2011), und in Studien mit ausreichend hoher Anzahl an unterschiedlichen Genotoxizitäts- und Mutagenitätsmarkern (Major et al. 2001) konnten beim Menschen in vivo keine Hinweise auf eine erhöhte Genotoxizität oder Mutagenität von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen gefunden werden. Allerdings beschrieben andere Studien auch Erhöhungen einzelner Genotoxizitätsparameter in der Gruppe der Exponierten (Cavallo et al. 2006; Celik et al. 2013; Karaman und Pirim 2009; Murray und Edwards 2005; Sellappa et al. 2011). Aufgrund der gleichzeitigen Erfassung unterschiedlicher Endpunkte, des Umfangs des Studienkollektivs und der detaillierten Expositionsbeschreibung kommt den Fall-Kontroll-Studien beim Menschen von Welge et al. (2011), Marczynski et al. (2011) und Major et al. (2001) eine größere Bedeutung zu. Diese Studien zeigen keine bitumenassoziierten höheren Raten an Mikronuklei, Chromosomenaberrationen, HPRT-Mutationen, SCE-Austauschraten, DNA-Strangbrüchen oder oxidativen DNA-Basenschädigungen.

Die überwiegend negativen Daten zur Genotoxizität und Mutagenität werden ergänzt durch nicht erhöhte Raten an DNA-Addukten (Marczynski et al. 2011; McClellan et al. 2007 b). Ein Zusammenhang zwischen Exposition und PAK-assoziierten DNA-Addukten des kanzerogenen Benzo[*a*]pyren (Marczynski et al. 2011; McClellan et al. 2007 b) konnte trotz teilweiser Anwendung sehr sensitiver Verfahren wie dem <sup>32</sup>P-Postlabeling nicht festgestellt werden.

Die Exposition gegen PAK, gemessen als Ausscheidung von 1-Hydroxypyren mit dem Urin, liegt in der Mehrzahl der Studien unterhalb des Wertes von 2,5 µg 1-Hydroxypyren/l Urin. Dieser Wert wird vom BEI-Committee der ACGIH (ACGIH 2017) als Schwelle abgeleitet, unterhalb der nach derzeitigem Kenntnisstand keine relevante Genotoxizität durch PAK zu erwarten ist. Die mittlere Ausscheidung von 1-Hydroxypyren beträgt für bitumenexponierte Beschäftigte im Straßenbau – ggf. aus Gründen der Vergleichbarkeit gemäß Serdar et al. (2012) in ng/l umgerechnet – 1865 ng/l (McClellan et al. 2004 b), 700 ng/l (McClellan et al. 2012), 184 ng/l (Campo et al. 2011), 2110 ng/l (Sobus et al. 2009), 870 ng/l (Väänänen et al. 2003), 1980 ng/l

(Väänänen et al. 2006), 1260 ng/l (Cavallo et al. 2006), 460 bis 820 ng/l (Humanstudie „Bitumen“ Pesch et al. 2011), 5040 ng/l (Sellappa et al. 2011), 1170 ng/l (Karaman und Pirim 2009), so dass der Beitrag von PAK an einem theoretisch vorhandenen Genotoxizitätsrisiko bei den Beschäftigten als untergeordnet angesehen werden kann.

Da Destillations-/Air-Rectified-Bitumen, insbesondere Gussasphalt, trotz temperaturgeminderter Verfahren jedoch auch zukünftig noch unter besonders ungünstigen Expositionsbedingungen, z. B. in Tunnelanlagen ohne ausreichende Belüftung, eingebaut werden kann, ist in Ausnahmefällen eine höhere Exposition gegen kanzerogene Verbindungen, u. a. PAK, nicht auszuschließen.

## 4.7 Kanzerogenität

In diesem Abschnitt werden epidemiologische Studien zusammengefasst, die in der Begründung 2001 noch nicht beschrieben wurden und nach 2001 publiziert wurden.

### 4.7.1 Fall-Kontroll-Studien

Mehrere Fall-Kontroll-Studien (Jöckel et al. 1998; Richiardi et al. 2004; Watkins et al. 2002) zeigten keine signifikante Erhöhung der Odds Ratios (OR) für Lungenkrebs bei beruflichem Umgang mit Bitumen. Die Aussagekraft dieser Studien ist u. a. aufgrund einer wenig spezifischen Expositionsabschätzung bzw. einer geringen Fallzahl limitiert.

In einer Studie wurden 156 Männer mit Blasen Tumoren mit 336 Kontrollen mit Prostatakrebs in Deutschland verglichen. Für die Kategorie „Frequent Exposure to Bitumens“ ergab sich ein OR von 2,92 (95%-KI: 1,32–6,48) hinsichtlich Blasen Tumoren, wobei aber eine Kolinearität von Expositionen gegen Steinkohlenteer oder Pech nicht ausgeschlossen werden konnte (Geller et al. 2008). Eine entsprechende Adjustierung wurde von den Autoren nicht vorgenommen. Es liegen keine quantitativen Angaben zur Häufigkeit und Höhe der Exposition oder der ausgeübten Tätigkeit vor.

In Kanada wurden 1009 Personen mit malignen Hirntumoren 5039 Zufallskontrollen aus bevölkerungsbezogenen kanadischen Registern gegenübergestellt. Studieninformationen wurden mit einer Fragebogenaktion postalisch erhoben. Alle Auswertungen erfolgten mittels logistischer Regression, adjustiert für Alter, Landesteil, Geschlecht, Bildungsstand, Alkohol- und Tabakkonsum sowie Energiezufuhr über die Nahrung. Das OR für Hirntumoren nach Bitumenexposition („jemals länger als ein Jahr“) wurde mit 1,29 (95%-KI: 1,02–1,62) angegeben. Während das OR für Männer 1,20 (95%-KI: 0,93–1,54) war, lag es bei den Frauen mit 1,85 (95%-KI: 1,03–3,34) deutlich höher. Ein statistisch signifikanter Trend ( $p = 0,033$ ) ergab sich für die Dauer der Bitumenexposition; das OR für 1 bis unter 10 Jahre liegt bei 1,21 (95%-KI: 0,92–1,60; 77 Fälle, 274 Kontrollen), dasjenige für mindestens 10 Jahre Exposition bei 1,39 (95%-KI: 0,97–1,99; 43 Fälle, 162 Kontrollen) (Pan et al. 2005). Angaben zur Tätigkeit oder Bitumensorte werden in der Publikation nicht gemacht.

In eine Fall-Kontroll-Studie, die in Teile der IARC-Kohorte (38 296 männliche „Asphalt Workers“ aus Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Niederlande und Norwegen; siehe Abschnitt 4.7.2) eingebettet wurde, wurden Arbeiter ein-

## 1312 MAK Value Documentations

geschlossen, die mindestens zwei Saisons in der Bitumenindustrie gearbeitet hatten, am 1. Januar 1980 unter 75 Jahre alt waren und keine Krebserkrankung entwickelt hatten. Fälle waren 433 Arbeiter aus der Kohorte, die zwischen den Jahren 1980 und 2002 bis 2005 (unterschiedliches Ende des Follow-up-Zeitraums in den verschiedenen nationalen Subkohorten) einen Lungentumor entwickelt hatten. Nach dem Zufallsprinzip wurden aus der Kohorte 1253 Personen ohne eine Krebserkrankung der Atemwege als Kontrollgruppe ausgewählt. Mittels telefonischer Interviews wurden demografische, lebensstilbezogene und arbeitsbiografische Angaben erhoben. Da nur 2 % der Lungenkrebsfälle für ein Interview zur Verfügung standen, wurden bei fast allen Fällen Interviews mit Angehörigen und Arbeitskollegen durchgeführt, während in der Kontrollgruppe 66 % der Arbeiter persönlich befragt werden konnten. Die Teilnahmeraten unterschieden sich nicht nur erheblich zwischen den einzelnen Ländern, sondern auch zwischen Fällen (65 %) und Kontrollen (58 %). Die individuelle Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen, organische Dämpfe sowie 4- bis 6-Ring-PAK wurde semiquantitativ modelliert. Darüber hinaus wurde die dermale Belastung durch Bitumendampfkondensate geschätzt und für Arbeitszeit und Hygienegewohnheiten adjustiert. Mögliche Störgrößen (Asbest, Teer, Quarz, Dieselmotoremissionen) wurden nach Experteneinschätzung in die Kategorien „nein“, „niedrig“ und „hoch“ eingeteilt. Die Daten wurden mittels logistischer Regression analysiert mit Adjustierung für Alter, Land sowie Packungsjahre. Die Odds Ratios für Lungenkrebs betragen 1,12 (95%-KI: 0,84–1,49) bezüglich Bitumenexposition allgemein, 1,20 (95%-KI: 0,93–1,55) bezüglich organischer Dämpfe, ebenfalls 1,20 (95%-KI: 0,85–1,69) bezüglich PAK in der Atemluft und 1,17 (95%-KI: 0,88–1,56) bezüglich einer dermalen Exposition gegen Bitumendampfkondensat. Die adjustierten Odds Ratios für Dauer der Bitumenexposition, durchschnittliche Expositionshöhe und kumulative Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen waren gegenüber der Kategorie „niemals exponiert“ leicht erhöht und lagen zwischen 1,1 und 1,3, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Auch die lineare Trendanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesen Expositionsmaßen und der Lungenkrebshäufigkeit. Dieses galt sowohl für den inhalativen als auch für den dermalen Expositionspfad. Demgegenüber wurde für die kumulative Teerexposition ein OR von 1,60 (95%-KI: 1,09–2,36) ermittelt (Olsson et al. 2010). Die unterschiedlichen Teilnahmeraten und die Notwendigkeit, sich in den Interviews bei den Fällen fast ausschließlich auf Angehörige und Kollegen stützen zu müssen, können eine Verzerrung in unbekannte Richtung bewirkt haben. Trotz erheblicher Bemühungen der Autoren basiert ein Teil der Expositionsangaben gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen und evtl. Confoundern allein auf Schätzungen.

Die Studie von Olsson et al. (2010) wurde mit einer detaillierteren Expositionsabschätzung für Bitumen und Confounder reanalysiert. Die adjustierten OR für die Expositionsdauer, kumulative Exposition und mittlere Exposition gegen Bitumen lagen zwischen 0,6 und 1,2 und zeigten ebenfalls keinen linearen Trend zwischen den Expositionsmaßen und Lungenkrebshäufigkeit. Insofern ergaben sich aus der Reanalyse ebenfalls keine Hinweise auf eine Assoziation von Bitumendämpfen mit Lungenkrebs (Agostini et al. 2013).

#### 4.7.2 Kohortenstudien

Die multizentrische Kohortenstudie der IARC erfasste ein Kollektiv von knapp 80 000 Beschäftigten der Asphaltindustrie, Dachdecker und verwandte Berufe mit oder ohne Bitumen-Umgang aus Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, den Niederlanden, Norwegen und Schweden (Boffetta et al. 2001, 2003 a, b). Je nach Teilkohorte lag das erste Beschäftigungsjahr zwischen 1910 und 1965 und das letzte Beschäftigungsjahr zwischen 1992 und 1999. Die betrachteten Personen wurden nach einem Job-Kategorie-System unterteilt in solche, die gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen exponiert waren ( $n = 29\,820$ ) und Beschäftigte des Hoch- und Tiefbaugewerbes ohne Bitumen-Exposition ( $n = 32\,250$ ). Den Rest bildete eine Gruppe, über deren Bitumen-Exposition keine Aussage möglich war. Aufgrund von Firmenangaben wurde eine „kohlenteeerfreie“ Subkohorte gebildet, die aus 17 443 Bitumenarbeitern und 30 273 Beschäftigten im Hoch- oder Tiefbau bestand. Die Sterbedaten wurden über einen Zeitraum von 1953 bis 1979 (Anfang) und 1995 bis 2000 (Ende) erhoben und die relativen Risiken durch Abgleich mit der „WHO Mortality Data Base“ (spezifiziert nach Alter, Zeitraum, Land und Geschlecht) berechnet. Überlappungen der IARC-Multicenter-Studie mit epidemiologischen Untersuchungen, die bereits in der Begründung „Bitumen (Dampf und Aerosol)“ aus dem Jahr 2001 (Begründung 2001) beschrieben wurden, sind belegt (Pukkala 1995) bzw. wahrscheinlich (Engholm et al. 1991; Hansen 1989 a, b).

Insgesamt war sowohl die Gesamtmortalität als auch die Mortalität an malignen Neubildungen in der Gesamtkohorte bei Bitumenarbeitern leicht erniedrigt (SMR (standardisiertes Mortalitätsverhältnis) gesamt 0,96 (95%-KI: 0,93–0,99); maligne Neubildungen SMR 0,95 (95%-KI: 0,90–1,01); Boffetta et al. 2001). In der gepoolten Analyse von Boffetta et al. (2003 a) wurden tendenziell erhöhte SMR für Lungenkrebs beobachtet, die jedoch nur für Bitumenarbeiter insgesamt (1,17; 95%-KI: 1,04–1,3) und Straßenasphaltierer (1,17; 95%-KI: 1,01–1,35) statistische Signifikanz erreichten (siehe Tabelle 8). Eine kohorteninterne Analyse mittels Poisson-Regression mit Hoch- und Tiefbauarbeitern als Referenzgruppe ergab keine signifikant erhöhten Risiken für Lungenkrebs bei den einzelnen Berufsgruppen.

Anhand von Fragebögen wurde eine Job-Expositions-Matrix mit halbquantitativen Schätzwerten für die Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen, organische Dämpfe, PAK, Dieselmotoremissionen, Asbest, Quarz und Kohlenteeer entwickelt (Burstyn et al. 2000, 2003). Das SMR für Lungenkrebs bei bitumenexponierten (1,08; 95%-KI: 0,99–1,18) bzw. nicht bitumenexponierten Arbeitern (1,05; 95%-KI: 0,92–1,19) unterschieden sich kaum. Auch das SMR für die Gruppen mit Kohlenteeer-, Asbest- oder Quarzexposition lagen etwa bei 1, was aber evtl. durch im Mittel niedrige kumulative Expositionen erklärt werden könnte. In der „kohlenteeerfreien“ Subkohorte war das SMR für Lungenkrebs dagegen signifikant erhöht (1,23; 95%-KI: 1,02–1,48), jedoch ohne signifikante Assoziation bezüglich Expositionsdauer, kumulativer oder durchschnittlicher Expositionshöhe (Boffetta et al. 2003 b). In den Kohorten-Analysen der IARC-Multicenterstudie (Boffetta et al. 2003 a, b) wurde nicht für das Zigarettenrauchen adjustiert.

In der schwedischen (Bergdahl und Järholm 2003) und niederländischen Teilkohorte (Hooiveld et al. 2003) der IARC-Multicenter-Studie wurde eine Adjustierung

## 1314 MAK Value Documentations

**Tab. 8** Standardisierte Mortalitätsverhältnisse für Lungenkrebs (IARC-Multicenter-Studie (Boffetta et al. 2001, 2003 a))

| Subkohorte   | SMR  | 95-%-KI   | Todesfälle |
|--|------|-----------|------------|
| Bitumenarbeiter (gesamt)                                     | 1,17 | 1,04–1,30 | 330        |
| Straßenasphaltierer  | 1,17 | 1,01–1,35 | 189        |
| Gussasphaltarbeiter  | 2,39 | 0,78–5,57 | 5          |
| Beschäftigte in Asphaltmischwerken                           | 1,12 | 0,73–1,66 | 25         |
| Dachdecker und Beschäftigte in der Wasserabdichtung          | 1,33 | 0,73–2,23 | 14         |
| Hoch- und Tiefbau ohne Bitumen-Exposition (Vergleichsgruppe) | 1,01 | 0,89–1,15 | k. A.      |
| andere Berufsgruppen   | 1,01 | 0,88–1,15 | k. A.      |

für Rauchgewohnheiten unter Hinzuziehung von Sekundärdaten zur Rauchprävalenz in den entsprechenden Ländern versucht. Diese veränderte die Risikoschätzung bezüglich Lungenkrebs bei Bauarbeitern mit Bitumenexposition für die schwedische Kohorte nicht. Im Vergleich mit „Construction Workers“ ohne Bitumenexposition betrug das für Tabakrauchen adjustierte SMR 1,03 (95-%-KI: 0,70–1,45). Die Autoren schlussfolgern, dass Bitumenarbeiter kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko aufgrund von Expositionen gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen in einer Höhe haben, wie sie in den 1960er und 1970er Jahren in Schweden vorkamen. In der niederländischen Kohorte ergab sich nach Adjustierung für Rauchgewohnheiten eine Abschwächung aller relativen Lungenkrebsrisiken nach Bitumenexposition als Hinweis auf Confounding durch Rauchen.

Um Tumoren mit guter Überlebensprognose besser zu erfassen, wurde die Krebsinzidenz für verschiedene Tumoren in den IARC-Teilkohorten aus Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden untersucht. Es ergaben sich statistisch signifikant erhöhte standardisierte Inzidenzverhältnisse (SIR) für Lungenkrebs sowohl in der gesamten Teilkohorte (SIR 1,21; 95-%-KI: 1,07–1,36) als auch insbesondere bei Straßenbauarbeitern (SIR 1,26; 95-%-KI: 1,08–1,47) im Vergleich zu den Lungentumoraten, die aus nationalen Krebsregistern ermittelt wurden. Hingegen fand sich kein Trend bezüglich des Zeitraums seit der ersten Exposition. Für andere Untergruppen fanden sich keine signifikant erhöhten SIR, z. B. Dachdecker („Roofeer“) SIR 1,06 (95-%-KI: 0,53–1,90). Für Blasenkrebs ergaben sich keine Überhäufigkeiten; lediglich von einem nicht signifikanten Trend in Abhängigkeit von der Zeit seit der ersten Exposition wird berichtet (Randem et al. 2004 a). Alle Ergebnisse wurden nicht für Rauchen adjustiert.

In einer Untersuchung einer anderen Teilkohorte, mit männlichen Straßenasphaltierern aus Dänemark, Finnland, Norwegen und Israel, auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Blasenkrebsinzidenz und PAK-Exposition diente Benzo[*a*]pyren als Leitsubstanz. Dabei wurden Trends beobachtet, die sich aber als statistisch nicht signifikant erwiesen (Burstyn et al. 2007). Die berechneten Risiken wurden nicht für Rauchen oder eine Steinkohlenteerexposition adjustiert.

Für die deutsche Teilkohorte der IARC-Multicenter-Studie liegt ein Follow-up bis zum Jahr 2004 vor. Dabei ergaben sich signifikant erhöhte SMR für Neoplasien der Lunge (1,77; 95%-KI: 1,46–2,16), des Kehlkopfs, der Speiseröhre und der Blase sowie für Tumoren der Mund-Pharynx-Region. Allerdings wurde gleichzeitig ein überhäufiges Auftreten von Todesfällen durch Alkoholismus, Leberzirrhose und nicht maligne Atemwegserkrankungen (als Hinweis auf eine erhöhte Rauchprävalenz) registriert. Die beobachtete höhere Lungenkrebssterblichkeit unter den Asphaltarbeitern ist nach Angabe der Autoren vermutlich auf eine höhere Rauchprävalenz bzw. eine Exposition gegen Steinkohlenteer zurückzuführen (Behrens et al. 2009).

### 4.7.3 Metaanalysen

Im Rahmen einer Metaanalyse wurde die bis dahin verfügbare epidemiologische Literatur ausgewertet. Dabei wurden nur begutachtete Publikationen berücksichtigt sowie bei mehreren Veröffentlichungen zu einer Studie die jeweils aktuellste Publikation. Es wurden Studien mit relativen Risiken im Vergleich zu einer internen Kontrollpopulation gegenüber externen Kontrollgruppen bevorzugt. Zur Auswertung kamen 16 länderspezifische Studien mit Dachdeckern und 11 mit Straßenbauarbeitern. Nach Adjustierung für Steinkohlenteer fiel das relative Gesamt-Lungenkrebsrisiko für Dachdecker von 1,67 (95%-KI: 1,39–2,02) auf 1,10 (95%-KI: 0,91–1,33). Die Adjustierung für Steinkohlenteer änderte das Ergebnis dagegen für Straßenbauarbeiter praktisch nicht (0,98; 95%-KI: 0,81–1,18 auf 0,96; 95%-KI: 0,80–1,16) (Fayerweather 2007). Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass in die Metaanalyse auch Studien aufgenommen wurden, die bereits für Teer adjustiert waren, könnte für Dachdecker eine Überadjustierung erfolgt sein, die zu einer Abschwächung der Ergebnisse gegen 1 geführt haben könnte.

In einer weiteren Metaanalyse wurde unter Einbeziehung aller Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, ein leicht erhöhtes relatives Risiko (RR) von 1,33 (95%-KI: 1,20–1,47) für Lungenkrebs gefunden (Mundt et al. 2018). Dachdecker wiesen ein etwas höheres RR (1,79; 95%-KI: 1,46–2,19) als Asphaltierer (1,12; 95%-KI: 1,04–1,21) auf. Nach dem Ausschluss von Studien geringer Qualität, z. B. wegen schlechter Expositionsabschätzung, unzureichenden Angaben zu Beruf, Expositionsdauer oder zu Koexposition gegen Steinkohlenteer, errechneten die Autoren für Bitumen-Exponierte insgesamt kein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs (RR 0,94; 95%-KI: 0,74–1,20). Die Ergebnisse der zugrundeliegenden acht Studien zu Lungenkrebs sind unter anderem für Rauchen und mit einer Ausnahme auch für Teer-Exposition adjustiert. Hinsichtlich Kopf-Hals-Tumoren in Mundhöhle, Speiseröhre, Pharynx oder Larynx wurde insgesamt ein erhöhtes Risiko festgestellt, und zwar sowohl bei Betrachtung aller einbezogenen Studien (RR insgesamt 1,48; 95%-KI: 1,22–1,81; Dachdecker: RR 1,86; 95%-KI: 1,22–3,83; Asphaltierer: RR 1,37; 95%-KI: 0,97–1,93) als auch nach Ausschluss von Studien geringer Qualität (RR 1,31; 95%-KI: 1,03–1,67; keine Differenzierung nach Berufen angegeben). Das Risiko für Speiseröhrentumoren war ebenfalls erhöht (alle Studien 1,30; 95%-KI: 1,06–1,59; nach Ausschluss von Studien geringer Qualität RR 1,48; 95%-KI: 1,0–2,19). Wurden die Studien für Asphaltierer und Dachdecker getrennt ausgewertet, wurden für Dachdecker signifikant erhöhte Risiken gefunden (RR 1,34; 95%-KI: 1,07–1,67 für alle Studien). Die Ergebnisse der

## 1316 MAK Value Documentations

zugrundeliegenden Studien für Kopf-Hals-Tumoren basierten fast ausschließlich auf externen Vergleichen für Krebsinzidenz und Sterblichkeit und waren nicht für Rauchen und Kohlenteeer adjustiert.

Bei Ausschluss von Studien geringer Qualität fand sich ein leicht erhöhtes Risiko für Magenkrebs (RR 1,29; 95%-KI: 1,03–1,62). Dies wurde allerdings wesentlich durch eine einzige Studie bestimmt, die Befunde in anderen Studien waren unauffällig. Für Blasen- und Nierenkrebs sowie für Hautkrebs (Melanom und Nicht-Melanom) wurden keine erhöhten Risiken durch Bitumen-Exposition beobachtet.

Nach einer systematischen Qualitätsanalyse der Befunde der Metaanalyse schätzten die Autoren die Evidenz, dass bei Betrachtung der qualitativ höherwertigen Studien kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko besteht, als überzeugend ein, d. h. die Evidenz weist eine hohe Sicherheit auf. Als moderat schätzten die Autoren die Evidenz für den Befund ein, dass kein erhöhtes Nierenkrebsrisiko besteht. Die Ergebnisse für Lungenkrebs in allen Studien und für alle anderen Tumorlokalisationen – unabhängig davon, ob in der Metaanalyse ein erhöhtes Risiko gefunden wurde oder nicht – waren von geringer Sicherheit, d. h. die Evidenz war nicht überzeugend.

### Zusammenfassung

Insgesamt ergeben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Krebsmortalität (alle Krebsarten) bei Bitumenarbeitern. Für Lungenkrebs werden allerdings nicht konsistent leicht erhöhte Risiken beschrieben; eine eindeutige Zuordnung zu einer Bitumenart oder zu einer bestimmten Tätigkeit ist nicht möglich. Keine der vorliegenden Studien ist von hoher Aussagekraft, daher ist sowohl eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung möglicher Lungenkrebsrisiken denkbar. Aufgrund der Gesamtheit der Studien lassen sich aber deutlich erhöhte Lungenkrebsrisiken nahezu ausschließen. Im Vergleich zu anderen Studien kann aufgrund der relativ guten Expositionsabschätzung den eingebetteten Fall-Kontroll-Studien von Olsson et al. (2010) und Agostini et al. (2013) eine größere Bedeutung zukommen; beide zeigten bei relativ großer Fallzahl (433 bzw. 393) keine signifikant erhöhten Lungenkrebsrisiken.

Wesentliche Probleme der vorliegenden Studien einschließlich der IARC-Multicenter-Studie sind u. a.:

- unzureichende insbesondere quantitative Expositionsabschätzung gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen;
- unzureichende insbesondere quantitative Expositionsabschätzung gegen wichtige potenzielle berufliche und nicht-berufliche Confounder wie v. a. Steinkohlenteeer und Rauchen;
- fehlende Kenntnis über berufliche Expositionen vor bzw. nach der Tätigkeit mit Bitumen;
- in der IARC-Multicenter-Studie Heterogenität der landesspezifischen Expositionen, Repräsentativität der Bitumenarbeiter, Vergleichbarkeit der nationalen SMR.

## 4.8 Sonstige Wirkungen

Mögliche Tumorpromotor-Eigenschaften von Dämpfen und Aerosolen aus Bitumen wurden seit dem Jahr 2000 in drei Studien untersucht (Fenga et al. 2000; Loreto

et al. 2007; Rapisarda et al. 2009). Hierzu wurde die Expression bestimmter Proteine, die eine mögliche Funktion bei der zellulären Reaktion auf Stresssignale bzw. bei der Zellzyklusregulation/Apoptose haben, immunhistochemisch analysiert. Als Material dienten Hautbiopsien von chronisch gegen Bitumen exponierten Straßenbauarbeitern und nicht exponierten Kontrollpersonen. Auf diese Weise konnten im Vergleich zu den Kontrollproben veränderte Expressionen des Hitzeschockproteins HSP27 (Fenga et al. 2000) und der an der Regulation der Apoptose beteiligten Proteine Bax und Bcl-2 (Loreto et al. 2007) sowie TRAIL (Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand), DR5 (Death Receptor) und Caspase-3 (Rapisarda et al. 2009) gezeigt werden. Ebenfalls wurden signifikant mehr Zellkerne apoptotischer Zellen mit der TUNEL-Methode (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Mediated dUTP Nick End Labeling) in den Proben der exponierten Arbeiter nachgewiesen (Rapisarda et al. 2009).

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

### 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

#### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

##### *Destillationsbitumen, Air-Rectified-Bitumen.*

Weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Hla:(SD)CVF) wurden in einer US-amerikanischen Studie inhalativ gegen Dämpfe und Aerosole eines nicht näher spezifizierten, auf 150 °C erwärmten Straßenbaubitumens ganzkörperexponiert (Ma et al. 2003 b). Die Expositions-dauer der einzelnen Gruppen lag zwischen einmalig eine Stunde bis zu sechs Stunden an fünf aufeinander folgenden Tagen, wobei die Gruppenstärke nicht näher beschrieben wurde. Das Verfahren zur Erzeugung und Bestimmung der Exposition wurde in der Literatur beschrieben (Wang et al. 2001). Die kumulierten Expositionen lagen zwischen 53 und 1734 mg × h/m<sup>3</sup>, die Luftkonzentrationen zwischen 10,4 und 57,8 mg/m<sup>3</sup> Gesamtgehalt an organischer Substanz (TOM). Untersucht wurden die akute Reaktion der Lunge (Differenzialblutbild, azelluläre Lactatdehydrogenase-Aktivität und Proteingehalt in der durch bronchoalveoläre Lavage gewonnenen Flüssigkeit), die Aktivität der alveolären Makrophagen sowie Veränderungen der Aktivitäten von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen der Lunge. Anzeichen einer Schädigung oder Entzündung der Lunge konnten nicht festgestellt werden. Dafür aber waren die Konzentrationen von Cytochrom-P450-1A1 (CYP1A1) sowie zytosolischer Chinon-Oxidoreduktase erhöht und von CYP2B1 erniedrigt. Die Induktion von CYP1A1 wurde durch Immunfluoreszenz-Mikroskopie in nicht-geschädigten bronchiolären Epithelzellen (Clara-Zellen), Alveolarsepten und Endothelzellen lokalisiert. Diese Veränderungen beeinflussen den PAK-Metabolismus und könnten nach Ansicht der Autoren mutagen oder kanzerogen auf die Lunge wirken.

## 1318 MAK Value Documentations

Bei jeweils fünf männlichen Fischer-344-Ratten wurde nach inhalativer Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen nur über die Nase an fünf aufeinander folgenden Tagen für jeweils sechs Stunden das Lungengewebe untersucht (Gate et al. 2006). Zur Erzeugung der Dämpfe und Aerosole wurde 50/70 Bitumen aus Venezuela (CAS-Nr. 8052-42-4) auf 170 °C erhitzt. Die Gesamtpartikelmasse betrug  $114,6 \pm 16,8 \text{ mg/m}^3$ , bezüglich der PAK-Konzentrationen (Benzo[a]pyren:  $200 \text{ ng/m}^3$ ; Summe der 4–6-Ring-PAK:  $15\text{--}16 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ ) wird auf eine frühere Veröffentlichung verwiesen (Binet et al. 2002). Das PAK-Profil war vergleichbar mit einem bei „Paving“-Arbeiten ermittelten PAK-Profil. Die Präparation der Lungengewebe der fünf Ratten der Expositionsgruppe sowie der fünf Kontrolltiere erfolgte unmittelbar nach der letzten Exposition. In der bronchoalveolären Lavage (BAL) der exponierten Tiere war die Gesamtzellzahl verdoppelt sowie die Anzahl der Makrophagen, der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten signifikant erhöht. Weiterhin war die Expression von entzündungsfördernden Genen in den BAL-Zellen stark erhöht (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MIP2). Mit Mikroarray-Analyse konnte die veränderte Expression von 26 Genen, die an Entzündungs- und Immunreaktionen beteiligt sind, nachgewiesen werden. Unter den am stärksten hochregulierten Genen in den Lungengeweben waren die der Zytokine IL-6 und IL-18 sowie die der Chemokine CCL2/MCP1, CXCL1/CINC1 und CXCL2/MIP2. Die Genexpression der PAK-metabolisierenden Enzyme CYP1A1 und CYP1B1 war um das 800-Fache bzw. 27-Fache erhöht, CYP2F2 (Naphthalin-Metabolismus) dagegen um das 3,4-Fache erniedrigt. Ebenfalls wurden andere Gene, z. B. NQO1, ALDH3A1 und GSTA5, mit einer Ah-Rezeptor-Bindungsstelle im Promotor in exponiertem Lungengewebe signifikant hochreguliert. Bitumenexpositionen verursachten auch eine verstärkte Expression von Genen, die in die zelluläre Antwort auf oxidativen Stress involviert sind (SOD2, HSP1A1, HMOX1, GPX1, MT1A). Insgesamt war die Expression von 363 Genen oder EST (Expressed Sequence Tags) aufgrund der Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen verändert.

Jeweils 50 bis 86 männliche und weibliche Wistar-Ratten wurden 24 Monate lang gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen über die Nase exponiert (Fuhst et al. 2007). Die Erzeugung der Bitumen-Dampf-Aerosol-Atmosphäre nach dem Verfahren des Fraunhofer-ITEM (Pohlmann et al. 2006 a, b; Preiss et al. 2006) erfolgte durch Erhitzen eines Kondensats, das vor Studienbeginn aus der Dampf- und Aerosolphase von in einem Tank auf 175 °C erhitzten Straßenbaubitumen (B 50/70) gewonnen wurde. Der Einsatz dieser Sorte ist in Deutschland weit verbreitet. Das Kondensat enthielt ca.  $0,2 \text{ }\mu\text{g Benzo[a]pyren/g}$ . Die Bitumen-Dampf-Aerosol-Atmosphäre wurde durch Beimischung eines Luftstroms auf die gewünschte Expositionshöhe verdünnt und dann den Expositionseinheiten zugeleitet, wobei Volumenstrom, Temperatur und Luftfeuchte überwacht wurden. Die getesteten Dämpfe und Aerosole wurden unter arbeitsplatztypischem Szenario generiert und entsprachen in ihrer qualitativen Zusammensetzung Expositionen, die an realen Arbeitsplätzen auftreten können.

Durch regelmäßige analytische Überprüfung der Expositionsatmosphäre war gewährleistet, dass die Luftkonzentrationen für die Tiere konstant und identisch waren (Pohlmann et al. 2006 a). Die Ratten wurden gegen Bitumendämpfe und -aerosole in Luftkonzentrationen von gemittelt 0; 4,1; 20,7 oder  $103,9 \text{ mg THC/m}^3$  (Total Hydrocarbon Concentration: Gesamtkohlenwasserstoffe gegen Mineralölstandard) entsprechend 0; 6,0; 30,4 oder  $152,6 \text{ mg THC/m}^3$  gegen Bitumenkondensatstandard

jeweils sechs Stunden pro Tag exponiert. Die Verhältnisse von Dampf zu Partikel waren in den drei Konzentrationsgruppen 15 % zu 85 % bei  $6 \text{ mg/m}^3$ , 27 % zu 73 % bei  $30,4 \text{ mg/m}^3$  bzw. 50 % zu 50 % bei  $152,6 \text{ mg/m}^3$  (Bitumenkondensatstandard). Die Konzentrationen von Benzo[*a*]pyren lagen in der Niedrigkonzentrationsgruppe unterhalb der Bestimmungsgrenze, in der Mittel- und Hochkonzentrationsgruppe bei 5 bzw.  $30 \text{ ng/m}^3$ . Es verteilten sich insgesamt 272 männliche und 272 weibliche SPF-Wistar Ratten (CRL:WI(WU)BR) zu jeweils 86 Versuchstieren beider Geschlechter auf die Kontroll- und die Hochkonzentrationsgruppe und zu jeweils 50 Tieren beider Geschlechter auf die niedrige und mittlere Konzentrationsgruppe. Es fand eine tägliche Untersuchung aller Tiere auf klinische Symptome statt, ebenso eine regelmäßige Kontrolle des Gewichts sowie des Futterverbrauchs. Während der Studiendauer wurden an den Ratten keine Vergiftungsanzeichen festgestellt. Die Todesraten waren im Gruppenvergleich nicht signifikant unterschiedlich. Ratten der Mittel- und Hochkonzentrationsgruppe wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant verringerte Körpergewichte ( $\delta/\text{♀}$ :  $-3 \text{ \%}/-8 \text{ \%}$  und  $-7 \text{ \%}/-8 \text{ \%}$ ) auf. Während des Studienverlaufs wurden jeweils nach sieben bzw. 90 Tagen sowie 12 Monaten bei je sechs männlichen und sechs weiblichen Ratten der Kontroll- und der Hochkonzentrationsgruppe eine BAL durchgeführt. Die Ratten der Hochkonzentrationsgruppe wiesen leichte Anzeichen entzündlicher Effekte der bronchioalveolären Region der Lunge auf. Dabei handelte es sich um statistisch signifikant erhöhte Konzentrationen von Laktatdehydrogenase und  $\gamma$ -Glutamyltransferase in der BAL-Flüssigkeit. Untersuchungen der Zellproliferation (Nasenhöhle, terminale Bronchiolen und Lungenparenchym) sowie histopathologischer Veränderungen des Respirationstrakts erfolgten an weiteren sechs männlichen und sechs weiblichen Ratten nach identischen Zeiträumen. Nur bei den männlichen Ratten zeigte sich eine erhöhte Zellproliferation im Übergang des respiratorischen zum olfaktorischen Epithel (siehe Tabelle 9).

In den Lungen beider Geschlechter wurden ab  $30,4 \text{ mg/m}^3$  (Bitumenkondensatstandard) konzentrationsabhängig signifikant vermehrt bronchioalveoläre Hyperplasien vom bronchiolären Typ sehr geringer (38 % der Tiere der Expositionsgruppe) oder geringer Ausprägung (6 %) gefunden. In der höchsten Konzentrationsgruppe betrug der Anteil an sehr geringen und geringen Ausprägungen 66 % und 26 %. Der Anstieg der Effekte geringer Graduierung ist erst ab  $152,6 \text{ mg/m}^3$  (Bitumenkondensatstandard) signifikant. Zusätzlich wurde ab dieser Konzentration bei beiden Geschlechtern eine signifikant erhöhte Inzidenz der Infiltration von mononukleären Entzündungszellen beobachtet, vorwiegend sehr geringer und geringer Ausprägung. Der einzige Fall mit moderater Ausprägung war in der Kontrollgruppe. Ab  $30,4 \text{ mg/m}^3$  wurden bei männlichen und ab  $152,6 \text{ mg/m}^3$  bei weiblichen Tieren signifikant vermehrt alveoläre Histozytosen sehr geringer bis geringer Ausprägung beobachtet, wobei die Hintergrundrate 64 % betrug.

Im Nasenepithel wurden bei den männlichen Ratten ab  $6 \text{ mg/m}^3$  (Bitumenkondensatstandard) signifikant vermehrt Becherzellhyperplasien gefunden. Bei weiblichen Tieren war dieser Effekt bei  $6 \text{ mg/m}^3$  vergleichbar häufig, aber aufgrund einer hohen Inzidenz in der Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht. Dieser Effekt wird, weil nicht gleichzeitig degenerative Veränderungen oder Entzündungszeichen vorliegen, als adaptiv und nicht advers angesehen und bei der Ableitung eines MAK-Wertes

**Tab. 9** Histopathologische zeitabhängige Befunde nach Exposition von SPF-Wistar-Ratten gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen (152,6 mg/m<sup>3</sup> Bitumenkondensatstandard) (Fuhst et al. 2007)

|  | 7 Tage  | 90 Tage  | 12 Monate  |
|--|---|--|--|
| Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen   |   |  |  |
| Basalzell-Hyperplasie  | schwach bis mäßig<br>HK: 6/6 ♂, 6/6 ♀<br>K: 0/6 ♂, 0/6 ♀<br>(hauptsächlich am Übergang vom respiratorischen zum olfaktorischen Epithel) | schwach<br>HK: 6/6 ♂, 6/6 ♀<br>K: 0/6 ♂, 0/6 ♀<br>(hauptsächlich am Übergang vom respiratorischen zum olfaktorischen Epithel)                              | focal/multi-focal<br>sehr schwach bis schwach<br>HK: 2/6 ♂, 2/6 ♀<br>K: 0/6 ♂, 0/6 ♀           |
| multifokale Becherzell-Hyperplasie   | ohne Befund   | sehr schwach bis mäßig<br>HK: „trimming levels“ 1 bis 3<br>K: „trimming level“ 1<br>statistisch signifikanter Unterschied im Schweregrad                   | sehr schwach bis mäßig<br>HK: 6/6 ♂, 6/6 ♀<br>K: 1/6 ♂, 2/6 ♀                                  |
| eosinophile zytoplasmatische Einschlüsse   | ohne Befund   | sehr schwach bis schwach<br>HK: 6/6 ♂, 6/6 ♀<br>K: 0/6 ♂, 0/6 ♀<br>(multifokal; hauptsächlich am Übergang vom respiratorischen zum olfaktorischen Epithel) | sehr schwach bis mäßig<br>HK: 4/6 ♂, 6/6 ♀<br>K: 2/6 ♂, 1/6 ♀<br>(Hyalinose; in Epithelzellen) |
| fokale/multifokale Hyperplasie des respiratorischen Epithels   | ohne Befund   | ohne Befund  | sehr schwach bis schwach<br>HK: 4/6 ♂, 1/6 ♀<br>K: 0/6 ♂, 0/6 ♀                                |
| multifokale entzündliche Infiltration der Zellen des respiratorischen und/oder des olfaktorischen Epithels | ohne Befund   | ohne Befund  | sehr schwach bis schwach<br>HK: 5/6 ♂, 6/6 ♀<br>K: 1/6 ♂, 0/6 ♀                                |

Tab. 9 (Fortsetzung)

|  | 7 Tage  | 90 Tage  | 12 Monate   |
|--|---|--|---|
| Lunge  |   |  |   |
| fokale/multifokale bronchioalveoläre Hyperplasie des bronchiolären Typs (alveoläre Bronchiolisation) | ohne Befund   | ohne Befund  | sehr schwach bis schwach<br>HK: 5/6 ♂, 4/6 ♀<br>K: 0/6 ♂, 0/6 ♀ |
| histopathologische Veränderungen   | ohne Befund   | statistisch signifikant<br>HK: 0/6 ♂, 6/6 ♀<br>K: 0/6 ♂, 0/6 ♀ | k. A.   |
| multifokale bronchioläre Becherzell-Hyperplasie  | sehr schwach<br>HK: 1/6 ♂, 0/6 ♀<br>K: 0/6 ♂, 0/6 ♀             | k. A.  | sehr schwach<br>HK: 4/6 ♂, 2/6 ♀<br>K: 0/6 ♂, 0/6 ♀             |
| multifokale alveoläre Histiozytose (Anhäufung von Makrophagen)                                       | sehr schwach bis schwach<br>HK: 2/6 ♂, 2/6 ♀<br>K: 0/6 ♂, 0/6 ♀ | schwach bis mäßig<br>HK: 6/6 ♂, 6/6 ♀<br>K: 5/6 ♂, 1/6 ♀       | sehr schwach bis schwach<br>HK: 6/6 ♂, 6/6 ♀<br>K: 2/6 ♂, 0/6 ♀ |
| bronchioläre/alveoläre Hypertrophie  | ohne Befund   | HK: 3/6 ♂, 3/6 ♀<br>K: 1/6 ♂, 0/6 ♀                            | k. A.   |
| alveoläre/interstitielle (gemischt) entzündliche, mononukleäre Zellinfiltration                      | ohne Befund   | ohne Befund  | sehr schwach<br>HK: 2/6 ♂, 2/6 ♀<br>K: 0/6 ♂, 0/6 ♀             |
| multifokale interstitielle Fibrose   | ohne Befund   | ohne Befund  | schwach<br>HK: 0/6 ♂, 1/6 ♀<br>K: 0/6 ♂, 0/6 ♀                  |

K: Kontrollgruppe; HK: Hochkonzentrationsgruppe

## 1322 MAK Value Documentations

**Tab. 10** Nicht-neoplastische Effekte nach Exposition von SPF-Wistar Ratten gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen (Fuhst et al. 2007)

|  | Konzentration [Bitumenkondensatstandard/m <sup>3</sup> ] |                 |                     |                 |                        |                 |                         |                 |
|--|--|-----------------|---------------------|-----------------|------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
|  | 0 mg/m <sup>3</sup>                                      |                 | 6 mg/m <sup>3</sup> |                 | 30,4 mg/m <sup>3</sup> |                 | 152,6 mg/m <sup>3</sup> |                 |
|  | ♂ <sup>1)</sup>  | ♀ <sup>2)</sup> | ♂ <sup>1)</sup>     | ♀ <sup>2)</sup> | ♂ <sup>1)</sup>        | ♀ <sup>2)</sup> | ♂ <sup>1)</sup>         | ♀ <sup>2)</sup> |
| <b>Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen</b>  |  |                 |                     |                 |                        |                 |                         |                 |
| proliferative Läsionen:  |  |                 |                     |                 |                        |                 |                         |                 |
| multifokale Basalzell-Hyperplasie des olfaktorischen Epithels (überwiegend sehr schwach bis schwach)   | 0  | 0               | 1                   | 0               | 1                      | 3               | 20*                     | 27*             |
| Hyperplasie des respiratorischen Epithels (sehr schwach bis schwach)   | 0  | 0               | 3                   | 0               | 3                      | 2               | 13*                     | 20*             |
| adaptive Becherzell-Hyperplasie (sehr schwach bis mäßig)   | 1  | 7               | 11*                 | 10              | 25*                    | 37*             | 46*                     | 47*             |
| degenerative und entzündliche Läsionen:  |  |                 |                     |                 |                        |                 |                         |                 |
| multifokale bis diffuse eosinophile zytoplasmatische Einschlüsse (Hyalinose) (schwach bis schwer)  | 1  | 12              | 13*                 | 11              | 16*                    | 27*             | 31*                     | 38*             |
| multifokale respiratorische eosinophile zytoplasmatische Einschlüsse (Hyalinose) (sehr schwach bis mäßig)  | 2  | 7               | 5                   | 3               | 7                      | 21*             | 22*                     | 24*             |
| multifokale mononukleäre/entzündliche (gemischt) Zellinfiltration des respiratorischen und/oder olfaktorischen Epithels (sehr schwach bis schwach) | 2  | 11              | 8                   | 5               | 18*                    | 22*             | 27*                     | 34*             |
| <b>Lunge</b>   |  |                 |                     |                 |                        |                 |                         |                 |
| multifokale bronchioalveoläre (adaptive) Hyperplasie des bronchiolären Typs (alveolare Bronchiolisation) (sehr schwach bis schwach)                | 4  | 6               | 1                   | 7               | 22*                    | 21*             | 46*                     | 44*             |
| multifokale Histiozytose (Anhäufung von intraalveolären Makrophagen) (sehr schwach bis schwach)  | 32   | 39              | 31                  | 34              | 47*                    | 44              | 50*                     | 50*             |
| multifokale entzündliche, mononukleäre Zellinfiltration (überwiegend sehr schwach bis schwach)   | 7  | 2               | 2                   | 3               | 9                      | 8               | 37*                     | 39*             |
| <b>Lungen-assoziierte Lymphknoten (LALN)</b>   |  |                 |                     |                 |                        |                 |                         |                 |
| Anhäufung von Schaumzellen (Histiozytose) (sehr schwach bis schwach)   | 1  | 1               | 1                   | 2               | 0                      | 5               | 12*                     | 26*             |

<sup>1), 2)</sup> es wurden jeweils 50 Tiere eingesetzt,

\*p < 0,05

nicht berücksichtigt. Genauso werden die leichten zytoplasmatischen Einschlüsse als nicht advers bewertet. Sie sind ebenfalls bei den männlichen Tieren ab  $6 \text{ mg/m}^3$  signifikant erhöht, bei den weiblichen Tieren aufgrund der höheren Inzidenz in der Kontrollgruppe ab  $30,4 \text{ mg/m}^3$ . Ab  $30,4 \text{ mg/m}^3$  tritt bei beiden Geschlechtern signifikant vermehrt eine Infiltration von Entzündungszellen auf (siehe Tabelle 10).

Aufgrund des vermehrten Auftretens einer bronchio-alveolären Hyperplasie in der Lunge und von Entzündungszellen im nasalen Epithel kann aus der Studie eine NOAEC von  $6 \text{ mg/m}^3$  und eine LOAEC von  $30,4 \text{ mg/m}^3$  (Bitumenkondensatstandard) abgeleitet werden.

***Oxidationsbitumen.***

Zur subakuten Toxizität wurde eine Studie nach wiederholter, inhalativer Verabreichung an Wistar-Ratten (CrI:WU) mit Dämpfen und Aerosolen eines Kondensats durchgeführt (Parker et al. 2011). Dieses wurde aus der Dampfphase eines Tanks mit Dachbitumen (Typ III „Built-up Roofing Asphalt“, BURA) und bei einer Temperatur von  $201 \text{ }^\circ\text{C}$  mit der Methode des Fraunhofer-ITEM (Pohlmann et al. 2006 a, b; Preiss et al. 2006) gewonnen (s. u.). Das Kondensat enthielt  $4,1 \mu\text{g}$  Benzo[a]pyren/g. Die Versuchsanordnung bestand aus einer Verdampfer-Apparatur zur Erzeugung von definierten Expositionsatmosphären aus Dämpfen und Aerosolen und speziellen Expositionseinheiten, in der die Versuchstiere dem Luftstrom der erzeugten Atmosphäre ausgesetzt werden. Die Erzeugung der Bitumen-Dampf-Aerosol-Atmosphäre erfolgte durch Erhitzen des Kondensats. Die Bitumen-Dampf-Aerosol-Atmosphäre wurde durch Beimischung eines Luftstroms auf die gewünschte Expositionshöhe verdünnt und dann den Expositionseinheiten zugeleitet, wobei Volumenstrom, Temperatur und Luftfeuchte überwacht wurden. Die Expositionseinheiten bestanden aus Röhren, in denen je ein Versuchstier so fixiert wurde, dass die Exposition nur über die Nase erfolgte, wobei durch regelmäßige analytische Überprüfung der Expositionsatmosphäre gewährleistet wurde, dass die Luftkonzentrationen in jeder Expositionseinheit konstant und identisch waren. Mit Vorversuchen (Konzentrationsfindungsstudie mit Expositionen von  $100, 300$  oder  $1000 \text{ mg/m}^3$  Bitumendämpfen und -aerosolen) wurden die Expositionshöhen ermittelt. Die eingestellten Konzentrationen in den Gruppen betragen  $30, 100$  oder  $297 \text{ mg THC/m}^3$  (Total Hydrocarbon Concentration: Gesamtkohlenwasserstoffe; entsprechend ca.  $35, 117$  oder  $350 \text{ mg/m}^3$  gegen Bitumenkondensatstandard: Umrechnung nach den Angaben des Fraunhofer-ITEM (ITEM 2017)) an Bitumendämpfen und -aerosolen. Die Probenahme zur Überwachung der Exposition erfolgte mit einer Kombination aus Glasfaserfilter mit nachgeschaltetem XAD-Adsorber, die Analyse der Proben mit IR-Spektroskopie gegen einen nicht genannten Standard. Die Ratten wurden an sieben Tagen pro Woche für jeweils sechs Stunden pro Tag exponiert. Die Kontrollgruppe sowie die drei Konzentrationsgruppen bestanden aus je  $12$  männlichen und weiblichen Ratten. Die männlichen und weiblichen Ratten wurden  $28$  Tage exponiert. Die männlichen Ratten der höchsten Konzentrationsgruppe wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe in den ersten  $14$  Tagen der Studie eine geringere Zunahme des Körpergewichts bei reduzierter Nahrungsaufnahme auf, ebenso die männlichen Ratten bei  $300 \text{ mg THC/m}^3$  und alle Ratten bei  $1000 \text{ mg THC/m}^3$  der Konzentrationsfindungsstudie. Signifikant erhöhte absolute und relative Lungengewichte traten bei den weiblichen Tieren in der höchsten und

## 1324 MAK Value Documentations

mittleren Konzentrationsgruppe zur subakuten Toxizität auf. Die absoluten Lebergewichte zeigten eine konzentrationsabhängige Zunahme bei den weiblichen Ratten (bei 297 mg THC/m<sup>3</sup> signifikant). Ratten der Konzentrationsfindungsstudie hatten bei 1000 mg THC/m<sup>3</sup> statistisch signifikant verringerte Thymusgewichte. Die histopathologische Untersuchung der Nasenhöhlen lieferte widersprüchliche Ergebnisse: während bei den Ratten der höchsten Expositionsgruppe die entzündliche Zellinfiltration verringert war, wurden in der Konzentrationsfindungsstudie bei allen Versuchstieren einschließlich der Kontrollen eine Erhöhung beobachtet. In den Lungen zeigten sich geringe Effekte bei den Ratten der höchsten Expositionsgruppe, und zwar leicht gesteigerte Akkumulation von Alveolarmakrophagen in Verbindung mit minimaler mononukleärer/entzündlicher Zellinfiltration und minimale bis leichte bronchioläre Hyperplasie (alveoläre Bronchiolisation), die als adaptiv charakterisiert wurde. Aus diesen Ergebnissen leiten die Autoren eine systemische NOAEC von 100 mg THC/m<sup>3</sup> für männliche (erhöhte absolute und relative Lungengewichte, verringerte Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme sowie geringe Effekte der Lunge) und 30 mg THC/m<sup>3</sup> für weibliche Ratten ab (erhöhte relative Lungengewichte und geringe Effekte der Lunge).

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

### 5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

### 5.2.4 Intratracheale Instillation

Eine Studie mit intratrachealer Instillation von 0; 0,45; 2,22 oder 8,88 mg Bitumenkondensat/kg KG bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten (Hla:(SD)CVF) wurde an drei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt (Ma et al. 2002). Das Kondensat stammte aus Dämpfen und Aerosolen aus auf 160 °C erwärmten PG 64-22 Straßenbaubitumen. Bei der Untersuchung von Lungen-Mikrosomen wurde eine dosisabhängig signifikant erhöhte Aktivität von CYP1A1, nicht aber von CYP2B1 festgestellt. Die Bildung von Mikronuklei war in polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks bei Ratten der Hochdosisgruppe erhöht (siehe Abschnitt 5.6.2), was die Autoren auf die Veränderung des Cytochrom-P450-Metabolismus zurückführen.

### Zusammenfassung

Es liegen mehrere Studien zur inhalativen Exposition von Ratten gegen Dämpfe und Aerosole vor, die aus Kondensaten der jeweiligen Bitumenemissionen generiert wurden.

***Destillationsbitumen, Air-Rectified-Bitumen.***

In den Studien zur subakuten inhalativen Toxizität an Ratten wurden zahlreiche Veränderungen der Genexpression von Lungenzellen beobachtet, die beispielsweise im Zusammenhang mit dem PAK-Metabolismus (auch bei intratrachealer Instillation von Bitumenkondensaten), der Immunreaktion oder oxidativem Stress stehen. In Flüssigkeiten der BAL waren Gesamtzellzahlen, Anzahl der Makrophagen, der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten signifikant erhöht. Chronische Exposition führte zu histopathologischen nicht-neoplastischen Veränderungen der Nasenhaupt- und -nebenhöhlen, Lungen und der zugehörigen Lymphknoten als Anzeichen eines irritativen Effekts durch Dämpfe und Aerosole aus Bitumenkondensaten. Die chronische NOAEC betrug  $6 \text{ mg/m}^3$ , die LOAEC  $30,4 \text{ mg/m}^3$  (Bitumenkondensatstandard).

***Oxidationsbitumen.***

Die subakute inhalative Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Kondensaten von Oxidationsbitumen verursachte bei Ratten erhöhte Lungen- und Lebergewichte sowie mononukleäre/entzündliche Zellinfiltration in Nase und Lunge. Effekte auf die Lunge wie die Akkumulation von Alveolarmakrophagen und bronchioläre Hyperplasie können als adaptiv gewertet werden. Die NOAEC betrug  $30 \text{ mg THC/m}^3$ , die LOAEC  $100 \text{ mg THC/m}^3$  (entsprechend  $35$  und  $117 \text{ mg/m}^3$  gegen Bitumenkondensatstandard: Umrechnung nach den Angaben des Fraunhofer-ITEM) (ITEM 2017).

**5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute****5.3.1 Haut**

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

**5.3.2 Auge**

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

**5.4 Allergene Wirkung**

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

**5.5 Reproduktionstoxizität*****Oxidationsbitumen.***

Die in Abschnitt 5.2.1. beschriebene Studie von Parker et al. (2011) umfasste auch Untersuchungen zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität. Jeweils 12 weibliche und männliche Ratten wurden zunächst sechs Stunden lang pro Tag, sieben Tage pro Woche getrennt gegen  $0$ ,  $30$ ,  $100$  oder  $297 \text{ mg THC/m}^3$  (Total Hydrocarbon Concentration; entsprechend  $35$ ,  $117$  oder  $350 \text{ mg THC/m}^3$  gegen Bitumenkondensatstandard: Umrechnung nach den Angaben des Fraunhofer-ITEM (ITEM 2017)) eines Dachbaubitumenkondensates (BURA) exponiert und im Anschluss unter Beibehal-

tung der Expositionsbedingungen verpaart. Trächtige weibliche Ratten wurden bis zum 20. Gestationstag, männliche Ratten weitere 21 Tage exponiert. Die Gesamtexpositionszeit lag zwischen 35 und 42 Tagen. Die Fortpflanzungsfähigkeit der männlichen Elterntiere war nicht beeinträchtigt, alle Verpaarungen geschahen innerhalb der ersten acht Tage. Die Untersuchung der Fortpflanzungsorgane (nicht näher beschrieben) ergab keine Hinweise auf adverse histopathologische Veränderungen. Mit steigender Exposition zeigte sich ein kontinuierlicher Trend zu niedrigeren Spermienanzahlen ( $0 \text{ mg/m}^3$ : 38 125 Mio/Epididymis;  $297 \text{ mg THC/m}^3$ : 24 542 Mio/Epididymis), der von den Autoren unter Berücksichtigung der historischen Kontrollen als nicht signifikant interpretiert wurde. Zwischen den einzelnen Expositionsgruppen wurden keine BURA-assoziierten signifikanten Unterschiede in der Spermienmobilität sowie der prozentualen Anteile abnormaler Spermien beobachtet. Insgesamt wurde die NOAEC für die männlichen Tiere bezüglich der Fertilität seitens der Autoren zu  $297 \text{ mg THC/m}^3$  bestimmt. Effekte bei den weiblichen Elterntieren beschränkten sich auf eine Erniedrigung der Gewichtszunahme sowie des Futtermittelsverbrauches bei der höchsten Exposition ( $297 \text{ mg THC/m}^3$ ) während der Trächtigkeitsphase. Ein derartiger Effekt wurde in der zweiwöchigen Expositionsphase vor der Verpaarung nicht beobachtet. Insgesamt wurden in der Studie durch die Autoren keine BURA-assoziierten fortpflanzungs- oder entwicklungstoxischen Effekte beobachtet (u. a. Anzahl trächtiger Tiere bzw. Anzahl Nachkommen, Gelbkörper, Implantationsorte, Postimplantationsverluste, Verpaarungs- oder Fruchtbarkeitsindex, Dauer der Trächtigkeit und Geschlechterverhältnis der Nachkommen). Insgesamt wurde die NOAEC für die weiblichen Tiere bezüglich der Fertilität seitens der Autoren zu  $297 \text{ mg/m}^3$  bestimmt.

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

#### Bakterien

In Salmonella-Mutagenitätstests wurden Bitumenextrakte sowie Aerosole und Dämpfe unterschiedlicher Herkunft untersucht (siehe Tabelle 11).

#### *Direkter Vergleich Destillations-/Air-Rectified-Bitumen mit Oxidationsbitumen*

Der Einfluss der Oxidationsreaktion bei der Herstellung von Oxidationsbitumen auf dessen Mutagenitätspotenzial wurde getestet. Als Testmaterial dienten DMSO-Extrakte von Bitumenproben aus verschiedenen Rohölen, die durch Einblasen von Luft zu Produkten mit unterschiedlichen Erweichungspunkten und Penetrationsindices umgesetzt wurden, wie sie auch im Straßenbau und beim Dachdecken Verwendung finden. Die Testung erfolgte im Salmonella-Mutagenitätstest nach der Standard-ASTM-Methode E1687 (ASTM: American Society for Testing and Materials), wobei eine Reduktion des Mutagenitätsindex (MI) von 41–50 % im Vergleich zum Ausgangsbitumen beobachtet wurde. Die Autoren führen die schwächeren mutagenen Eigenschaften des oxidierten Bitumens auf den von ihnen gemessenen ebenfalls reduzierten PAK-Gehalt (39–71 %) gegenüber den Ausgangsproben zurück (Trumbore et al. 2011).

Modifizierte Salmonella-Mutagenitätstests mit der ASTM-Standard-Methode E 1687-04 wurden mit nach der Fraunhofer-Methode (Pohlmann et al. 2006 b)

gesammelten Kondensaten von Dämpfen und Aerosolen aus je 4 verschiedenen Sorten von – in Tanks erhitzten – Straßenbaubitumen (Straight-Run-Bitumen PG 64-22, 147 °C) und Dachbitumen (Typ III, 201 °C-Bitumen) durchgeführt. Eine zusätzliche, aus einem der Roofing-Oxidationsbitumen im Labor nach der Methode von Sivak et al. (1989) bei 232 °C gewonnene Kondensatprobe wurde ebenfalls getestet. Die Mutagenitätsindices der vier Straßenbaubitumen-Proben waren kleiner als 1, die der vier Dachbitumen-Proben lagen zwischen 0,9–1,6. Im Vergleich zur korrespondierenden Tankprobe (MI: 1,2) war der Mutagenitätsindex der Laborprobe aus dem Roofing-Bitumen mit 3,3 deutlich höher. Die im Labor bei einer höheren Temperatur (232 °C) gewonnene Probe aus Roofing-Bitumen war somit deutlich stärker mutagen als die bei 201 °C gewonnene Tankprobe desselben Materials (Kriech et al. 2007).

*Destillationsbitumen, Air-Rectified-Bitumen*

In einem Salmonella-Mutagenitätstest mit dem Stamm TA98 und Aktivierung durch Hamsterenzyme wurden DMSO-Extrakte aus „Asphalt Cement 20“ (AC-20, Asphaltbeton, CAS-Nr. 8052-42-4) und „Coastal Residuum“ (CR, CAS-Nr. 64741-56-6) in Konzentrationen bis zur Toxizitätsgrenze eingesetzt. Während die Exposition gegen die unterschiedlichen Konzentrationen der AC-20-Proben gar keinen Anstieg der Revertanten verursachten, war die mutagene Wirkung des CR im Vergleich zur Positivkontrolle (stark PAK-haltiges „Heavy Catalytically Cracked Gas Oil“, CAS-Nr. 64741-62-4) auch relativ gering (durchschnittliche Revertanzahl der Negativkontrolle: 22,7; Revertanzahl bei höchster eingesetzter Menge 35 µl/Platte: 42,7; Positivkontrolle: 291,7) (Goyak et al. 2011).

Mögliche toxische Auswirkungen von Emissionen, die von recyceltem Asphalt ausgehen könnten, wurden in Labor- und Arbeitsplatzproben von Bitumenemissionen untersucht. Die Probenahme erfolgte bei den Laborproben auf Teflon-Filtern (Aerosole) mit nachgeschaltetem XAD-2-Adsorber (Dämpfe), bei den Arbeitsplatzproben nur auf Teflon-Filtern. Die extrahierten und mit DMSO aufgenommenen Proben wurden in jeweils fünf unterschiedlichen Konzentrationen im Salmonella-Mutagenitätstest eingesetzt. Während bei den Laborproben ausreichend Material zur Testung mit den beiden Salmonella-Stämmen TA98 und YG1024 mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung mit einer Rattenleber-S9-Fraktion zur Verfügung stand, konnte nur ein Teil der Arbeitsplatzproben aufgrund geringer Probenmengen mit jeweils beiden Stämmen mit und ohne metabolischer Aktivierung getestet werden. Die Laborproben stammten von jeweils auf etwa 170 °C erhitztem B120-Bitumen, B80-Bitumen mit Kohleflugasche sowie B120-Bitumen mit Plastikabfällen. Die Arbeitsplatzproben wurden in der Atemzone der Arbeiter beim Einbau (SMA-Proben, „Stone Mastic Asphalt“, Splittmastixasphalt mit B80-Bitumen, mit Kalk oder Kohleflugasche als Füller) und Erneuern (im Remix-Verfahren) von Asphaltdecken (REM-SMA-Proben „Remixing“ von SMA mit Kalk oder Kohleflugasche als Füller; REM-AC-Proben, „Remixing“ von AC, „Asphalt Concrete“, Asphaltbeton) genommen. Im Salmonella-Mutagenitätstest waren alle Labor-Proben der Dämpfe negativ, die Aerosol-Fractionen im TA98-Stamm mit metabolischer Aktivierung und die Proben mit Kunststoffbestandteilen in den TA98- und YG1024-Stämmen ohne metabolische Aktivierung dagegen positiv. Alle Arbeitsplatzproben zeigten positive Ergebnisse mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung. Kohleflugasche als Zusatz führte nicht zu einer erhöhten Mutagenität im

Test. Einen sehr hohen Mutagenitätsindex erreichte die REM-AC-Fraktion mit dem Salmonella-Stamm TA98 und metabolischer Aktivierung (Heikkila et al. 2003).

Ein möglicher Einfluss von recycelten Zusätzen auf die Mutagenität in Bakterien war auch Gegenstand weiterer Untersuchungen von Labor- und Arbeitsplatzproben von Bitumenemissionen (Lindberg et al. 2008). Im Labor wurden Dämpfe und Aerosole durch Erhitzen von SMA („Stone Mastic Asphalt“, Splittmastixasphalt mit B80-Bitumen) sowie SMA-WPT („Stone Mastic modified with Waste Plastic and Tall Oil Pitch“, Splittmastixasphalt mit Kunststoffabfällen und Tallölpech: 70 % B200-Bitumen, 12 % Kunststoffabfälle (90 % Polyethylen, 10 % Polypropylen), 18 % Tallölpech) erzeugt. Die Probenahme erfolgte bei 150 °C auf Teflonfiltern, die Extraktion von je drei gepoolten Filtern mit 200 µl DMSO und 10 ml Dichlormethan in einem Ultraschallbad. Anschließend wurde das Dichlormethan aus zwei vereinigten Extrakten abgedampft. Die in der Atemzone der Arbeiter gesammelten Arbeitsplatzproben stammen von Tätigkeiten während der Straßenbeschichtung (Einbautemperaturen zwischen 154 °C und 165 °C) mit AC („Asphalt Concrete“, Asphaltbeton) sowie AC-WPT (Asphaltbeton modifiziert mit Kunststoffabfällen und Tallölpech) und der Asphaltierung mit SMA (mit 0,6 % Naturasphalt) und SMA-WPT. Die Aufarbeitung der Proben erfolgte analog zu den Laborproben. Im Salmonella-Mutagenitätstest mit den Stämmen TA98 und YG1024 mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung (S9-Fraktion aus Rattenleber) erzeugten die im Labor gewonnenen SMA bzw. SMA-WPT-Proben keinen signifikanten Anstieg der Revertanzahl. Auch die Arbeitsplatzproben von AC und AC-WPT wiesen keine mutagene Aktivität auf. Die SMA-Arbeitsplatzproben konnten aufgrund geringer Probenmengen nur mit dem Stamm TA98 und metabolischer Aktivierung getestet werden. Auch hierbei war das Ergebnis negativ (Lindberg et al. 2008).

### **Säugetierzellen** (siehe auch Tabelle 11)

#### *Destillations-/Air-Rectified-Bitumen*

Laborproben von Bitumenemissionen aus SMA und SMA-WPT- sowie Arbeitsplatzproben aus SMA, SMA-WPT sowie AC und AC-WPT wurden nicht nur im Salmonella-Mutagenitätstest (vgl. Abschnitt Bakterien) sondern auch mittels Comet-Assay und Mikronukleus-Test in Säugerzellen analysiert (Lindberg et al. 2008). Hierzu wurden kultivierte humane bronchiale Epithelzellen (BEAS 2B) mit sechs verschiedenen Konzentrationen (1,25–40 µg/ml ohne Zusatz metabolischer Aktivierung; 5–80 µg/ml mit Zusatz metabolischer Aktivierung) einer jeden Probe sechs Stunden inkubiert. Nach Durchführung des darauffolgenden Comet-Assays erfolgte die Zählung der geschädigten und ungeschädigten Zellkerne mit einem speziellen Computerprogramm. DNA-Schäden waren nur bei den im Labor erzeugten SMA-WPT-Proben (Splittmastixasphalt mit Kunststoffabfällen und Tallölpech) ohne metabolische Aktivierung nachzuweisen. In einem Mikronukleus-Test zur Testung auf Schädigungen von Chromosomen und des Spindelapparates wurden die Zellen sechs Stunden mit acht verschiedenen Probenkonzentrationen mit S9-Aktivierung (1,25–80 µg/ml) bzw. sechs Konzentrationen ohne metabolische Aktivierung (1,25–40 µg/ml) behandelt. Nach Zugabe von Cytochalasin B zur Hemmung der Zellteilung erfolgte die lichtmikroskopische Auswertung nach weiterer 48-Stunden-Kultivierung und anschließender Färbung von nur solchen Zellen, die zwei Zellkerne enthielten, aber noch unvollständig geteilt waren. Die im Labor erzeugten SMA-Proben (Splittmastixasphalt mit Kalk oder Kohlefluga-

sche) führten ohne metabolische Aktivierung bei der höchsten eingesetzten Konzentration von 40 µg/ml zu einem signifikanten Anstieg ( $p = 0,002$ , Fisher's Exact Test) der Mikronukleusbildung. Die SMA-WPT-Proben verursachten zwar ohne metabolische Aktivierung keine Zunahme der Mikronuklei, waren aber wesentlich toxischer als die SMA-Proben, so dass bereits mit mehr als 10 µg/ml die Analyse nicht mehr durchgeführt werden konnte. Mit metabolischer Aktivierung konnte weder bei den SMA- noch bei den SMA-WPT-Proben ein Anstieg festgestellt werden. Die gesammelten SMA-Arbeitsplatzproben führten bereits bei einer Konzentration von 20 µg/ml ohne metabolische Aktivierung zu einem signifikanten Anstieg der Mikronuklei ( $p = 0,047$ , Fisher's Exact Test). Die nächsthöhere Konzentration mit 40 µg/ml war wiederum so toxisch, dass keine angemessene Zellanzahl ausgezählt werden konnte. Die SMA-WPT-Arbeitsplatzproben induzierten ohne metabolische Aktivierung bei drei verschiedenen Konzentrationen eine signifikante Zunahme der Mikronuklei (10, 20 und 40 µg/ml;  $p = 0,006$ ; 0,014; 0,026, Fisher's Exact Test), wobei der Anstieg nicht konzentrationsabhängig war. Erfolgte eine metabolische Aktivierung, war kein signifikanter Effekt bei den SMA- bzw. SMA-WPT-Arbeitsplatzproben messbar. Weder unmodifizierte (AC) noch modifizierte (AC-WPT) Asphaltbeton-Proben verursachten messbare genotoxische Veränderungen (Lindberg et al. 2008).

#### *Nicht näher charakterisierte Bitumen*

Humane Osteosarkomzellen (HOS) wurden *in vitro* mit verschiedenen Bitumenextraktkonzentrationen (25, 50 und 100 µl/ml Kulturmedium, Konzentrationsangaben fehlen, je 3 ml Kulturmedium/Schale) behandelt. Die Prüfsbstanz wurde zuvor nach Extraktion von 5 g Bitumen mit 200 ml Dichlormethan und anschließender Gefrierdrying gewonnen, in 5 ml Dichlormethan aufgenommen und in dieser Form für die In-vitro- und In-vivo-Versuche eingesetzt. Über den Ursprung des eingesetzten Bitumens wurden keine Angaben gemacht. Nach Ende der Expositionsperiode von 12 Tagen betrug die Zelltodrate bei den behandelten Zellen 90 %, innerhalb der ersten 96 Stunden lag diese bei 50 %. Konkrete Toxizitätsangaben zu den unterschiedlichen Mengen, die eingesetzt wurden, fehlen. Über die Zelltodrate der unbehandelten Zellen gibt es keine Aussage. Die überlebenden proliferierenden Zellen zeigten nach dreifacher Bitumenexposition drei, sieben und zehn Tage nach Inkulturnahme mit jeweils 25 bzw. 50 µl/ml und darauffolgender weiterer Kultivierung Merkmale von Tumorzellen wie Wachstum in Weichagar und Proliferation in mehreren Schichten. Die mit 100 µl behandelte Zellkultur wies nach dreiwöchiger Inkubation keine proliferierenden Zellen mehr auf und wurde nicht weiter getestet. Die Parentalzellen proliferierten normal. Ein Vergleich der Karyotypen ergab, dass in den isolierten transformierten Klonen der behandelten Zellen 47 Chromosomen wegen einer Trisomie des Chromosoms 8 darstellbar waren, während die unbehandelten Zellen 46 Chromosomen hatten. Im Vergleich zur Kontrolle wurden nach zweidimensionaler Gelelektrophorese und massenspektrometrischer Analyse veränderte Proteomprofile detektiert. Sowohl eine verstärkte als auch eine reduzierte Expression bestimmter Proteine mit bekannten möglichen transformierenden bzw. tumorfördernden Eigenschaften fielen dabei auf. Injektionen der transformierten Zellen mit  $6 \times 10^6$  Zellen dorsal in Mäuse führten weder bei normalen Mäusen noch bei Mäusen mit Immundefizienz (SCID) innerhalb von 120 Tagen nach Injektion zu Tumoren. Mit der Positivkontrolle (KHOS-Zellen einer bekannten Tumorzelllinie) entstanden zwei Wochen nach Injektion in SCID-Mäuse Primärtumoren (Dhondge et al. 2012).

Tab. 11 Genotoxizität von Bitumen in vitro

| Testsystem<br>Prüfmuster   | Konzentration  | wirksame<br>Konz. | Ergebnisse |        | Bemerkungen   | Literatur   |
|--|--|-------------------|------------|--------|---|---|
|  |  |                   | - m.A      | + m.A. |   |   |
| <b>Bakterien</b>   |  |                   |            |        |   |   |
| <i>Direkter Vergleich Destillations-/Air-Rectified-Bitumen mit Oxidationsbitumen</i> |  |                   |            |        |   |   |
| <b>Genmutation</b>   |  |                   |            |        |   |   |
| ASTM Standard Method E 1687  | „made from diverse asphalt crude oil sources widely used for oxidized roofing products“:<br>Extrakte:<br>4 verschied. Bitumenproben vor und nach Oxidation (1–4, bei 3 u. 4 mit Katalysator),<br>Extraktion mit DMSO | k. A.             | k. A.      | n. g.  | vor Oxidation: +<br>nach Oxidation: –<br>(1) MI 1,3; MI <sub>oxid.</sub> 0,66 (49,2 % red.)<br>(2) MI 1; MI <sub>oxid.</sub> 0,59 (41 % red.)<br>(3) MI 0,36; MI <sub>oxid.</sub> 0,18 (red. 50 %)<br>(4) MI 0,25; MI <sub>oxid.</sub> 0,13 (red. 48 %) | Mutagenität signifikant ↓ nach Oxidation (41–50 %) signifikant unterschiedl. absolute Werte zwischen Proben 1 u. 2 und Proben 3 u. 4, Proben 3 u. 4 deutlich höhere Flammpunkte, Angaben über gemessene PAK-Anteile mit 4–6 Ringen (Fluoreszenz-Methode) in den Proben: Fluoreszenz signifikant ↓ nach Oxidation im Labor (39–71 %) |

Tab. 11 (Fortsetzung)

| Testsystem                              | Prüfmuster   | Konzentra-<br>tion | wirksame<br>Konz. | Ergebnisse |  | Bemerkungen  | Literatur |
|---|--|--------------------|-------------------|------------|--|--|-----------|
|   |  |                    |                   | -m.A       | +m.A.  |  |           |
| ASTM<br>Standard<br>Method E<br>1687-04 | „bitumen fumes“ –<br>Filterextrakt<br>Tankproben:<br>von 4 verschied.<br>„paving bitumens“ (bei<br>durchschnittl. 147 °C<br>gesammelt, TP-A–<br>TP-D)<br>u. 4 verschied. „roofing<br>bitumens“ (bei durch-<br>schnittl. 201 °C ge-<br>sammelt, TR-A–TR-D)<br>über der jeweiligen<br>Tanköffnung nach<br>einer Methode des<br>Fraunhofer-ITEM<br>(Pohlmann et al. 2006<br>a, b)<br>Laborprobe:<br>„laboratory fume<br>generation“ mit<br>Oxidationsbitumen<br>nach Sivak et al. (1989)<br>bei 232 °C (LR-A) | k. A.              | k. A.             | n. g.      | Tankproben „pa-<br>ving bitumens“: –<br>Tankproben<br>TP-A–TP-D: +<br>m. A.,<br>MI:<br>TP-A 0,89<br>TP-B 0,98<br>TP-C 1,0<br>TP-D 0,69<br>Tankproben<br>„roofing bitu-<br>mens“: – u. +<br>Tankproben<br>TR-A–TR-D: +<br>m. A., MI:<br>TR-A 1,2<br>TR-B 1,6<br>TR-C 1,0<br>TR-D 0,9<br>Laborprobe LR-<br>A: +<br>MI im Vergleich<br>TR-A/LR-A:<br>1,2/3,3<br>Laborprobe: +<br>m. A., MI:<br>LR-A 3,3 | Benzo[ <i>a</i> ]pyren-Konz. Kriech<br>et al.<br>2007<br>Tankproben TP-A–<br>TP-D:<br>TP-A < 0,08<br>TP-B < 0,08<br>TP-C 0,55<br>TP-D < 0,08<br>Tankproben TR-A–<br>TR-D:<br>TR-A 3,1<br>TR-B 7<br>TR-C 2,6<br>TR-D 1,2<br>Laborprobe:<br>LR-A 5,8 |           |

Tab. 11 (Fortsetzung)

| Testsystem                                  | Prüfmuster   | Konzentration                                 | wirksame Konz. | Zytotox. Ergebnisse                       |   | Literatur   |
|---|--|---|----------------|---|---|---|
|   |  |   |                | -m.A                                      | +m.A.   |   |
| <b>Destillations-/Air-Rectified-Bitumen</b> |  |   |                |   |   |   |
| <b>Genmutation</b>                          |  |   |                |   |   |   |
| Salmonella typhimurium TA98                 | Extrakte (Extraktion mit DMSO, Verdünnungsreihe mit DMSO):<br>(1) AC-20 Asphalt (CAS-Nr. 8052-42-4)<br>(2) Coastal residuum (CAS-Nr. 64741-56-6) | (1) 0,005–1 µl/ Platte<br>(2) 1–50 µl/ Platte | k. A.          | (1) ≥ 1 µl/ Platte<br>(2) ≥ 25 µl/ Platte | n. g.   | keine Konzentrationsangaben, Aktivierung mit „hamster metabolic enzymes“<br><br>Goyak et al. 2011 |
|   |  |   |                | -   | (1) – (durchschnittl. Revertanzzahl bei 1 µl/Platte: 33,3; Negativkontrolle: 33,7; Positivkontrolle: 327,8)<br>(2) – (durchschnittl. Revertanzzahl bei höchster eingesetzter Konz. von 35 µl/Platte: 42,7; Negativkontrolle: 22,7; Positivkontrolle: 291,7) |   |

Tab. 11 (Fortsetzung)

| Testsystem  | Prüfmuster  | Konzentration       | wirksame Konz. | Zytotox. | Ergebnisse  | Bemerkungen                             | Literatur  |                      |
|---|---|---------------------|----------------|----------|---|---|--|----------------------|
|   |   |                     |                |          | -m.A.   | +m.A.                                   |  |                      |
| Salmonella typhimurium TA98, YG1024                           | C <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> -Filterextrakte Laborproben bei 170–180 °C erzeugt: (1) Bitumen B120 (B120 <sub>Dampf</sub> , B120 <sub>Partikel</sub> )   | 0,031–0,5 mg/Platte |                |          | „vapour“ Fraktion: Partikel-Fraktion: -   | „vapour“ Fraktion: Partikel-Fraktion: - | Angaben über gemessene PAK-Anteile in den Proben | Heikkilä et al. 2003 |
| (Mutagenitätstest für Dieselabgasen enthaltene Nitroaromaten) | (2) Bitumen-Mix mit „waste plastic“ (B120-WP <sub>Dampf</sub> , B120-WP <sub>Partikel</sub> )<br>(3) Bitumen-Mix mit „pulverised coal fly ash“ (B80-CFA <sub>Dampf</sub> , B80-CFA <sub>Partikel</sub> )<br>Arbeitsplatzproben (paved asphalt 160–210 °C, remixed asphalt 150–350 °C)<br>(4) stone mastic asphalt + lime (10 %) (SMA-L <sub>Partikel</sub> )<br>(5) stone mastic asphalt + coal fly ash (10 %) (SMA-CFA <sub>Partikel</sub> )<br>(6) Remixing of SMA + lime (10 %) (REM-SMA-L <sub>Partikel</sub> )<br>(7) remixing of SMA + coal fly ash (10 %) (REM-SMA-CFA <sub>Partikel</sub> )<br>(8) remixing of asphalt cement (REM-AC <sub>Partikel</sub> ) |                     |                |          | SMA u. REM: +<br>Laborproben: Dampf: B120: -<br>B80-CFA: -<br>B120-WP: -<br>Partikel: B120: + (TA98)<br>B80-CFA: +<br>schwach + (TA98) B120-WP: +<br>(TA98, YG1024) B120-WP: +<br>Arbeitsplatzproben: Partikel: SMA-L: + (TA98, YG1024 n. g.)<br>SMA-CFA: + (TA98, YG1024 n. g.)<br>REM-SMA-L: + (TA98, YG1024)<br>REM-SMA-CFA: + (TA98, YG1024)<br>REM-AC: n. g.<br>REM-AC: + (TA98) |   |  |                      |

Tab. 11 (Fortsetzung)

| Testsystem                          | Prüfmuster   | Konzentration      | wirksame Konz.                                    | Zytotox. | Ergebnisse   |   | Bemerkungen   | Literatur            |
|-------------------------------------|--|--------------------|---|----------|--|---|---|----------------------|
|                                     |  |                    |   |          | -m.A   | +m.A.   |   |                      |
| Salmonella typhimurium TA98, YG1024 | „fume“-Kondensate im Labor erzeugt (ca. 150 °C);<br>(1) SMA (6,5 % Bitumen B80)<br>(2) SMA-WPT (6,5 % Bitumen (70 % oil pitch, 12 % plastic))<br>Bitumen 200, 18 % tall oil pitch, 12 % plastic)) am Arbeitsplatz (145–165 °C)<br>(3) AC (5,3 % Bitumen B80)<br>(4) AC-WPT (5,3 % Bitumen (70 % Bitumen 200, 18 % tall oil pitch, 12 % plastic))<br>(5) SMA (5,9 % Bitumen (B80), 0,6 % natural asphalt) | 0,03–0,5 mg/Platte | keine sign.↑ Mutanten im Vergl. zur Negativkontr. | k. A.    | Labor: SMA: –<br>SMA-WPT: –<br><u>Arbeitsplatz:</u><br>AC: –<br>AC-WPT: –<br>Labor: SMA: –<br>(TA98, YG1024)<br>SMA-WPT: –<br>Arbeitsplatz: AC und AC-WPT: –<br>(TA98, YG1024) | Labor: SMA: –<br>SMA-WPT: –<br><u>Arbeitsplatz:</u><br>AC: –<br>AC-WPT: –<br>SMA (nur mit TA98): –<br>Labor SMA: –<br>(TA98, YG1024)<br>SMA-WPT: –<br>(TA98, YG1024)<br>Arbeitsplatz: AC und AC-WPT: –<br>(TA98, YG1024)<br>SMA: – (TA98) | wegen mangelnder Mengen keine Testung möglich:<br>Arbeitsplatz SMA, TA98 ohne Akt.<br>Arbeitsplatz SMA, YG1024 mit u. ohne Akt.<br>Arbeitsplatz SMA-WPT mit beiden Stämmen<br>(Ergebnisse der Exp. messung bzw. Analyse der Emissionen, (Väänänen et al. 2006):<br>inhalierbare Partikel: 0,05–0,29 mg/m <sup>3</sup><br>Bitumen „fumes“: 0,05–0,29 mg/m <sup>3</sup><br>Bitumen „vapour“: 0,4–1,9 mg/m <sup>3</sup><br>PAK: 0,5–3,5 µg/m <sup>3</sup><br>Benzo(a)pyren: < 0,01 µg/m <sup>3</sup> ) | Lindberg et al. 2008 |

Tab. 11 (Fortsetzung)

| Testsystem                                  | Prüfmuster   | Konzentration  | wirksame Konz. | Zytotox. Ergebnisse   | Bemerkungen                                       | Literatur            |
|---|--|--|----------------|---|---|----------------------|
|   |  |  |                | -m.A.   | +m.A.   |                      |
| <b>Säugtierzellen</b>                       |  |  |                |   |   |                      |
| <b>Destillations-/Air-Rectified-Bitumen</b> |  |  |                |   |   |                      |
| <b>Comet-Assay, Indikatortest</b>           |  |  |                |   |   |                      |
| BEAS-2B-Zellen                              | Bitumen B80 u. B200<br>Test im Labor erzeugter Gemische mit o. g. Bitumen: | -m. A.:<br>1,25–40 µg/ml<br>+m. A.:<br>5–80 µg/ml    | k. A.          | Labor:<br>SMA bei 10 µg/ml<br>SMA-WPT: +<br>SMA: -<br>Arbeitsplatz: - | Labor:<br>SMA-WPT: -<br>SMA: -<br>Arbeitsplatz: - | Lindberg et al. 2008 |
|   | (1) SMA  |  |                |   |   |                      |
|   | (2) SMA-WPT am Arbeitsplatz:   |  |                |   |   |                      |
|   | (3) AC   |  |                |   |   |                      |
|   | (4) AC-WPT   |  |                |   |   |                      |
|   | (5) SMA  |  |                |   |   |                      |
|   | (6) SMA-WPT  |  |                |   |   |                      |
| <b>Mikronukleustest</b>                     |  |  |                |   |   |                      |
| BEAS-2B-Zellen                              | Bitumen B80 u. B200<br>Test im Labor erzeugter Gemische mit o. g. Bitumen: | -m. A.:<br>1,25–40 µg/ml<br>+m. A.:<br>1,25–80 µg/ml | k. A.          | Labor:<br>SMA-WPT bei >10 µg/ml<br>SMA: +<br>Arbeitsplatz: -          | Labor:<br>SMA: -<br>SMA-WPT: -<br>Arbeitsplatz: - | Lindberg et al. 2008 |
|   | (1) SMA  |  |                |   |   |                      |
|   | (2) SMA-WPT am Arbeitsplatz:   |  |                |   |   |                      |
|   | (3) AC   |  |                |   |   |                      |
|   | (4) AC-WPT   |  |                |   |   |                      |
|   | (5) SMA  |  |                |   |   |                      |
|   | (6) SMA-WPT  |  |                |   |   |                      |

Tab. 11 (Fortsetzung)

| Testsystem   | Prüfmuster                                   | Konzentra-<br>tion      | wirksame<br>Konz. | Ergebnisse  |  | Bemerkungen  | Literatur                 |
|--|--|-------------------------|-------------------|---|--|--|---------------------------|
|  |  |                         |                   | -m.A  | +m.A.  |  |                           |
| <i>Nicht näher charakterisiertes Bitumen</i>         |  |                         |                   |   |  |  |                           |
| <b>Chromosomenaberration, Aneuploidie</b>            |  |                         |                   |   |  |  |                           |
| HOS-<br>Zellen<br>(humane<br>Osteosar-<br>komzellen) | Bitumenextrakt<br>(keine näheren<br>Angaben) | 0, 25, 50,<br>100 µl/ml | 25,<br>50 µl/ml   | nach<br>12 Tagen<br>Zytotox<br>90 %<br>inner-<br>halb der<br>ersten<br>96 h | veränderte<br>Proteomprofile,<br>Merkmale von<br>transformierten<br>Zellen, Trisomie 8 | nach Injektion der<br>behandelten Zellen<br>in Mäuse keine<br>Tumorbildung | Dhondge<br>et al.<br>2012 |

AC: asphalt cement; CFA: coal fly ash; L: lime; -m. A./+m. A.: ohne metabolisches Aktivierungssystem/mit metabolischem Aktivierungssystem; n. g.: nicht getestet; k. A.: keine Angaben; MI: Mutagenitätsindex; P13K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; REM: Remixing; SMA: stone mastic asphalt; WP: waste plastic; WPT: waste plastic tall oil pitch; -: negativ; +: positiv; ++: stark positiv

### 5.6.2 In vivo

Studien, die seit der Begründung 2001 zur In-vivo-Genotoxizität publiziert wurden, sind in Tabelle 12 dargestellt.

#### *Oxidationsbitumen*

In einer Studie zur subakuten Toxizität wurde das Oberschenkel-Knochenmark von Wistar-Ratten mit dem Mikronukleustest untersucht. Dazu wurden je fünf männliche und weibliche Ratten der Konzentrationsgruppen zufällig ausgewählt. Die höchste Konzentration betrug 297 mg THC/m<sup>3</sup> (Total Hydrocarbon Concentration: Gesamtkohlenwasserstoffe; IR-spektroskopische Analyse gegen einen nicht genannten Standard) von Bitumendämpfen und -aerosolen an sieben Tagen pro Woche für jeweils sechs Stunden pro Tag, 28 Tage insgesamt. Den je fünf männlichen und weiblichen Ratten einer zusätzlichen Positivkontrollgruppe wurden 24 Stunden vor deren Tötung 60 mg Cyclophosphamid/kg KG gelöst in Wasser oral verabreicht. Der Mikronukleustest lieferte keinen Unterschied zur Kontrolle. Mit Cyclophosphamid wurde ein positives Ergebnis erhalten. In einer Konzentrationsfindungsstudie wurde bei 1000 mg/m<sup>3</sup> eine Beeinträchtigung der Blutbildung im Knochenmark der weiblichen Ratten festgestellt (Parker et al. 2011).

#### *Destillations-/Air-Rectified-Bitumen*

Gruppen von je drei Ratten (Sprague-Dawley BD6; keine Angabe des Geschlechts) wurden an fünf aufeinander folgenden Tagen je sechs Stunden gegen Dämpfe und Aerosole aus auf 200 °C erhitztem 45/60-Bitumen aus Venezuela bei einer Gesamtpartikelmasse von 5 mg TPM/m<sup>3</sup> und 50 mg TPM/m<sup>3</sup> sowie von auf 110 °C erhitztem Steinkohlenteer bei 5 mg TPM/m<sup>3</sup> nur über die Nase exponiert. Die berechneten Konzentrationen von Benzo[*a*]pyren in den Kondensaten der Dämpfe und Aerosole betragen 3,2 mg/kg für die 5-mg/m<sup>3</sup>- bzw. 12 mg/kg für die 50-mg/m<sup>3</sup>-Bitumengruppen sowie 2,6 mg/kg für die Steinkohlenteergruppe. Für die Summen der analysierten 4–6-Ring-PAK ergaben sich 66 mg/kg, 2103 mg/kg bzw. 31 mg/kg. Eine zusätzliche Ratte pro Gruppe diente als Negativkontrolle. Nach Exposition gegen 5 mg TPM/m<sup>3</sup> aus Emissionen sowohl von Bitumen als auch von Steinkohlenteer ergaben sich keine auffälligen Befunde, was die Autoren auf eine zu geringe PAK-Konzentration in den Emissionen zurückführen. Daher erfolgte das zusätzliche Experiment mit drei Ratten bei 50 mg TPM/m<sup>3</sup> (Emissionen aus Bitumen), bei dem mit <sup>32</sup>P-Postlabeling ein DNA-Addukt (k. w. A.) in den Lungen nachgewiesen wurde. In derselben Veröffentlichung berichten die Autoren über einen Hautpinselungsversuch an einer einzelnen Ratte (Sprague-Dawley BD6) mit einem Kondensat des 45/60-Bitumens, bei dem sie mit <sup>32</sup>P-Postlabeling gleichartige DNA-Addukte in der Haut und der Lunge nachwiesen (Genevois-Charmeau et al. 2001).

Diese DNA-Addukte konnten in den gleichen Geweben von BD4-Ratten in früheren Studien derselben Arbeitsgruppe (Genevois et al. 1996) nach dermalen Applikation beobachtet werden.

Die mutagene Wirkung von Dämpfen und Aerosolen aus auf 170 °C erwärmtem Destillationsbitumen/Air-Rectified-Bitumen (50/70, Venezuela, CAS-Nr. 8052-42-4) auf die Lunge wurde an männlichen transgenen Big-Blue<sup>®</sup>-Ratten untersucht. Zwölf Ratten (bei 12 Kontrollen) wurden täglich an fünf aufeinander folgenden Tagen sechs

Stunden lang gegen eine Gesamtpartikelmasse von  $112 \pm 13$  mg TPM/m<sup>3</sup> über die Nase exponiert. Die Tötung von je sechs Ratten der Konzentrations- und der Kontrollgruppe erfolgte drei und 30 Tage nach der letzten Exposition. Es traten keine Anzeichen von entzündlichen Reaktionen der Lunge auf. Sowohl drei als auch 30 Tage nach Expositionsende wurde mit <sup>32</sup>P-Postlabeling in den Lungengewebe ein DNA-Addukt identifiziert (Bottin et al. 2006; Gate et al. 2007), das dem einer früheren Studie bei topischer Applikation mit gleichem Bitumenmaterial entspricht (Genevois-Charmeau et al. 2001). Es unterscheidet sich jedoch von den Addukten, die bei einem Ringversuch mit Standard-DNA und Benzo[a]pyren nachgewiesen wurden (Phillips und Castegnaro 1999).

Ratten wurden fünf Tage, einen Monat und 12 Monate inhalativ gegen Bitumendämpfe und -aerosole exponiert. Die Studie wurde in denselben Laboratorien und unter gleichen Bedingungen durchgeführt wie die Studie von Fuhst et al. (2007) (Versuchsordnung siehe Abschnitt 5.2.1). Die Luftkonzentrationen betragen 0; 4,1; 20,7 oder 103,9 mg THC/m<sup>3</sup> (Total Hydrocarbon Concentration: Gesamtkohlenwasserstoffe mit Mineralölstandard entsprechend 0; 6,0; 30,4 oder 152,6 mg/m<sup>3</sup> gegen Bitumenkondensatstandard). Je 24 männliche und 24 weibliche SPF-Wistar-Ratten (CrI:WI(WU)BR) der Kontrollgruppe und der Konzentrationsgruppen wurden jeweils sechs Stunden lang pro Tag exponiert. Die Analyse des Urins auf PAK und ihre Metaboliten zeigte bei den männlichen und weiblichen Ratten der mittleren und hohen Konzentrationsgruppe über die Studiendauer zunehmende Konzentrationen von Naphtholen, Phenanthren, „Prämercaptursäure“ von Phenanthren, 1-Hydroxyphenanthren und 1,2-Dihydroxy-1,2-dihydrophenanthren. Mit <sup>32</sup>P-Postlabeling identifizierte DNA-Addukte bildeten sich zeit- und konzentrationsabhängig in den Lungen und in den nasalen und alveolären Epithelien, mit den höchsten Adduktgehalten in den nasalen Epithelien (Halter et al. 2007).

Zur Identifizierung von DNA-Addukten wurden 32 weibliche B6C3F1-Mäuse vier Stunden lang an zehn aufeinander folgenden Tagen gegen Dämpfe und Aerosole aus auf 150 °C bis 170 °C erhitztem PG 64-22 Straßenbaubitumen (repräsentativ für den Mittleren Westen der USA) exponiert. Die Luftkonzentrationen an Straßenbaubitumen lagen zwischen 152 mg/m<sup>3</sup> und 198 mg/m<sup>3</sup>. Die Probenahme erfolgte mit einem PTFE-Filter und nachgeschaltetem XAD-2-Adsorber, die Analytik mittels GC/MS, kalibriert auf 16 Referenz-PAK gegen einen internen Standard. In den Lungengewebe konnten drei verschiedene DNA-Addukte von Benzo[a]pyren identifiziert werden, mit 7,8-Dihydrodiol-9,10-epoxid-N<sup>2</sup>-desoxyguanosin, mit 7,8-Dihydrodiol-9,10-epoxid-N<sup>6</sup>-desoxyadenosin und mit 7,8-Dihydrodiol-9,10-epoxid-N<sup>4</sup>-desoxycytidin (Wang et al. 2003 b).

Je fünf transgene männliche Big-Blue<sup>®</sup>-Mäuse (C57BL/6[LIZ]) wurden an fünf aufeinander folgenden Tagen sechs Stunden lang gegen 0 oder  $98,7 \pm 6,1$  mg TPM/m<sup>3</sup> aus auf 170 °C erwärmten Straßenbaubitumen (50/70 pen, Venezuela, CAS-Nr. 8052-42-4) über die Nase („nose-only“) exponiert. Die Konzentration an Benzo[a]pyren betrug  $198 \pm 50$  ng/m<sup>3</sup>. Die Tötung der Tiere erfolgte 30 Tage nach Expositionsende, wobei die DNA der Lunge extrahiert und DNA-Addukte untersucht wurden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe resultierten keine Unterschiede (Micillino et al. 2002).

Wie bereits weiter oben beschrieben (Halter et al. 2007) wurden je 24 männliche und 24 weibliche SPF-Wistar Ratten (CrI:WI(WU)BR) gegen 0; 4,1; 20,7 oder

103,9 mg THC/m<sup>3</sup> (Total Hydrocarbon Concentration: Gesamtkohlenwasserstoffe mit Mineralölstandard entsprechend 0; 6,0; 30,4 oder 152,6 mg/m<sup>3</sup> gegen Bitumenkondensatstandard) sechs Stunden lang pro Tag exponiert. Erhöhte Werte von 8-OxodGuo-Addukten in Nasen-, Lungen- und alveolärem Epithel sowie im peripheren Blut wurden nicht festgestellt.

Weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Hla:(SD)CVF; Anzahl nicht genannt) wurden, wie bei Wang et al. (2001) beschrieben, gegen Dämpfe und Aerosole eines nicht näher spezifizierten, auf 150 °C erwärmten Straßenbaubitumens einmalig für eine Stunde bzw. sechs Stunden (kumulierte Dosen: 53 mg × h/m<sup>3</sup> bzw. 353 mg × h/m<sup>3</sup>) sowie fünf Tage für jeweils sechs Stunden (kumulierte Dosen: 641 mg × h/m<sup>3</sup> bzw. 1150 mg × h/m<sup>3</sup>) exponiert (Zhao et al. 2004). Die Untersuchung von Alveolarmakrophagen dieser Tiere mit dem Comet-Assay zeigte eine dosisabhängige Schädigung der DNA durch Bitumenexpositionen. Signifikante DNA-Schädigung trat bereits bei einmaliger sechsständiger Exposition bzw. nach fünftägiger Exposition (641 mg × h/m<sup>3</sup>) auf. Der Comet-Assay erbrachte bei letztgenannter Dosisgruppe ebenfalls im Lungengewebe den Nachweis einer DNA-Schädigung.

Je fünf transgene männliche Big-Blue<sup>®</sup>-Mäuse (C57BL/6[LIZ]) wurden an fünf aufeinander folgenden Tagen sechs Stunden lang gegen 0 oder 98,7 ± 6,1 mg TPM/m<sup>3</sup> an Dämpfen und Aerosolen aus auf 170 °C erwärmten Straßenbaubitumen (50/70 pen, Venezuela, CAS-Nr. 8052-42-4) über die Nase („nose-only“) exponiert. Die Konzentration an Benzo[a]pyren betrug 198 ± 50 ng/m<sup>3</sup>. Die Tötung der Tiere erfolgte 30 Tage nach Expositionsende, wobei die DNA der Lunge extrahiert und auf *cII*- bzw. *lacI*-Mutationshäufigkeit untersucht wurde. Im Vergleich zur Kontrollgruppe resultierten keine Unterschiede (Micillino et al. 2002).

Die mutagene Wirkung von Dämpfen und Aerosolen aus auf 170 °C erwärmtem Straßenbaubitumen (50/70, Venezuela, CAS-Nr. 8052-42-4) auf die Lunge wurde an männlichen transgenen Big-Blue<sup>®</sup>-Ratten wie bereits beschrieben untersucht (Bottin et al. 2006; Gate et al. 2007). Eine Modifikation des Mutationsspektrums im „Neutral Reporter Gene *cII*“ des transgenen Rattengenoms äußerte sich durch eine nicht signifikante Zunahme der Transversionen G:C im Verhältnis zu T:A und A:T zu C:G.

Wie bereits oben beschrieben (Halter et al. 2007) wurden je 24 männliche und 24 weibliche SPF-Wistar Ratten (CrI:WI(WU)BR) gegen 0; 4,1; 20,7 oder 103,9 mg THC/m<sup>3</sup> (Total Hydrocarbon Concentration: Gesamtkohlenwasserstoffe mit Mineralölstandard entsprechend 0; 6,0; 30,4 oder 152,6 mg THC/m<sup>3</sup> gegen Bitumenkondensatstandard) jeweils sechs Stunden lang pro Tag exponiert. Erhöhte Zahlen von Mikronuklei in den Erythrozyten oder polychromatischen Erythrozyten konnten nicht nachgewiesen werden, aber eine leicht erniedrigte Zahl an roten Blutzellen des Knochenmarks bei vier von sechs Tieren der Hochkonzentrationsgruppe nach 12 Monaten.

Weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Hla:(SD)CVF) (Anzahl nicht genannt) wurden, wie bei Wang et al. (2001) beschrieben, gegen Dämpfe und Aerosole eines nicht näher spezifizierten, auf 150 °C erwärmten Straßenbaubitumens fünf Tage für jeweils sechs Stunden (kumulierte Dosis: 1734 mg × h/m<sup>3</sup>) exponiert (Zhao et al. 2004). Bei den aus Knochenmarkspalten dieser Tiere extrahierten polychromatischen Erythrozyten konnte keine Induktion von Mikronuklei beobachtet werden. Die intratracheale Applikation eines Straßenbaubitumen-Kondensats (PG 64-22; 160 °C) in Dosierungen von 0; 0,45; 2,22 oder 8,88 mg/kg KG und Tag, drei Tage lang, führte bei Sprague-

## 1340 MAK Value Documentations

Dawley-Ratten zur Induktion von Mikronuklei in den polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks (Ma et al. 2002). Zytotoxizität wurde ab 8,88 mg/kg KG und Tag durch die Abnahme des PCE/NCE-Verhältnisses festgestellt.

### Weitere Untersuchungen.

Weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Hla:(SD)CVF) (Anzahl nicht genannt) wurden, wie bei Wang et al. (2001) beschrieben, gegen Dämpfe und Aerosole eines nicht näher spezifizierten, auf 150 °C erwärmten Straßenbaubitumens fünf Tage für jeweils sechs Stunden (kumulierte Dosen: 641 mg × h/m<sup>3</sup> bzw. 1150 mg × h/m<sup>3</sup>) exponiert (Zhao et al. 2004). Die Untersuchung der mutagenen Aktivität einer aus Lungenzellen der exponierten Ratten gewonnenen Mikrosomenfraktion gegen 2-Aminoanthracen und Benzo[a]pyren erfolgte im Mutagenitätstest mit *Salmonella typhimurium* (YG1024 und Y1029). Die metabolische Aktivierung mit Lungensmikrosomen der Ratten der Hochdosisgruppe zeigte gegenüber 2-Aminoanthracen eine statistisch signifikant erhöhte mutagene Aktivität, nicht aber gegenüber Benzo[a]pyren.

Wie bereits oben beschrieben (Halter et al. 2007) wurden je 24 männliche und 24 weibliche SPF-Wistar Ratten (CrI:WI(WU)BR) gegen 0; 4,1; 20,7 oder 103,9 mg THC/m<sup>3</sup> (Total Hydrocarbon Concentration: Gesamtkohlenwasserstoffe mit Mineralölstandard entsprechend 0; 6,0; 30,4 oder 152,6 mg THC/m<sup>3</sup> gegen Bitumenkondensatstandard) jeweils sechs Stunden lang pro Tag exponiert. Untersuchungen auf Veränderungen der Expression von Genen, die mit Atemwegserkrankungen in Verbindung gebracht werden, erfolgten mit reverser Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) an Extrakten der Lungen, der nasalen Epithelien sowie der Leukozyten. Dabei wurde eine konzentrationsabhängige Steigerung der Expression von CYP1A1 sowie von CYP2G1 (Nasen- und Lungengewebe) beobachtet, sowie nicht-konzentrationsabhängige potenziell krankheitsverursachende Veränderungen der Genexpression im Nasengewebe bei männlichen Ratten (Cathepsin K und D, Cadherin 22, Plättchen-aktivierender-Faktor-Acetylhydrolase-Isoform-Ib-alpha-Untereinheit, Regulator der G-Protein-vermittelten Signaltransduktion 4).

### Zusammenfassung

Studien, die nicht zweifelsfrei Oxidations- oder Destillationsbitumen zuzuordnen sind, gehen nicht in die Bewertung ein. Ebenso werden keine Ergebnisse mit modifiziertem Bitumen berücksichtigt.

### In vitro

In der Begründung 2001 wurden im *Salmonella*-Mutagenitätstest mit Bitumenlösungen und -extrakten überwiegend negative (Destillationsbitumen: Bittighofer et al. 1983; Blackburn et al. 1986; Gage et al. 1991; McGowan et al. 1992; Monarca et al. 1987; Pasquini et al. 1989; Sonntag und Erdinger 1989, Oxidationsbitumen: Sonntag und Erdinger 1989) bzw. nicht eindeutig positive Ergebnisse erhalten (Destillationsbitumen: Booth et al. 1998; Machado et al. 1993). Im Gegensatz dazu steigerten Bitumendampfkondensate zumeist die Mutagenitätshäufigkeit bei *Salmonella typhimurium*, insbesondere nach metabolischer Aktivierung (Destillationsbitumen: De Meo et al. 1996, Oxidationsbitumen: Machado et al. 1993).

Tab. 12 Genotoxizität von Bitumen in vivo

| Endpunkt  | Testsystem                 | Prüfmuster, Temperatur  | Expositionsverlauf   | Ergebnisse   | Bemerkungen  | Literatur                            |
|---|----------------------------|---|--|--|--|--------------------------------------|
|   |                            |   |  | Bemerkung  | pos./neg:  |                                      |
|   |                            |   |  |  | +/-  |                                      |
| <b>Oxidationsbitumen (Roofing)</b>  |                            |   |  |  |  |                                      |
| Mikronuklei, PCE, Knochenmark   | Wistar-Ratten              | „BURA fume condensat“ aus Typ III „Built-up Roofing Asphalt“ bei 201 °C (Bitumenkondensat)    | Exposition über die Nase, 0, 30, 100, 300 mg THC/m <sup>3</sup> 6 Stunden/Tag, 7 Tage/Woche, 28 Tage | keine signifikanten Unterschiede   | Konzentrationsfindungsstudie: nach 14 Tagen mit 1000 mg/m <sup>3</sup> signifikante Unterdrückung der Erythrozytenbildung bei ♀  | Parker et al. 2011                   |
| <b>Destillations-/Air-Rectified-Bitumen (Paving)</b>                            |                            |   |  |  |  |                                      |
| DNA-Addukte Lunge, Leber, Nieren und Lymphozyten; <sup>32</sup> P-Postlabelling | Sprague-Dawley-BD6-Ratten  | Bitumenkondensat aus 45/60 Bitumen (Venezuela) 200 °C   | Exposition über die Nase, 0, 5, 50 mg/m <sup>3</sup> , 6 Stunden/Tag, 5 Tage                         | bei 50 mg/m <sup>3</sup> ein DNA-Addukt (k. w. A.) bei 3/3 Ratten in der Lunge     | gleiche chromatographische Eigenschaften des DNA-Addukts wie bei Hautpinselungsstudien (Genevois-Charneau et al. 2001; Genevois et al. 1996)   | Genevois-Charneau et al. 2001        |
| DNA-Addukte Lunge; <sup>32</sup> P-Postlabelling                                | transgene Big-Blue®-Ratten | „50/70 pen batch bitumen“ (CAS Nr. 8052-42-4) venezolanischen Ursprungs „Bitumen Fume“ 170 °C | Exposition über die Nase, 0, 112 ± 13 mg TPM/m <sup>3</sup> , 4,6 µm Ø 6 Stunden/Tag, 5 Tage         | nachweisbare DNA-Addukte sowohl 3 als auch 30 Tage nach Exposition, Transversionen | keine erhöhten Entzündungsparameter; Bitumen-spezifisches DNA-Addukt: ähnelt dem, das nach Hautexposition bei Ratten aufzutreten ist (Genevois-Charneau et al. 2001), aber nicht identisch mit Benzo[ <i>a</i> ]pyren-DNA-Addukt | Bottin et al. 2006; Gate et al. 2007 |

Tab. 12 (Fortsetzung)

| Endpunkt  | Testsystem                          | Prüfmuster, Temperatur  | Expositionsverlauf  | Ergebnisse   |                  | Literatur             |
|---|-------------------------------------|---|---|--|------------------|-----------------------|
|   |                                     |   |   | Bemerkung  | pos./neg:<br>+/- |                       |
| DNA-Addukte Nasen-, Lungen- und Alveolarepi-thel, peripheres Blut;<br><sup>32</sup> P-Postlabelling | SPE-Wistar-Ratten, je 24 ♂ und 24 ♀ | Kondensat aus Bitumen 50/70 (B65) bei 170 °C (Preiss et al. 2006) wie bei Fuhrst et al. (2007)      | Exposition über die Nase, 0, 4, 20, 100 mg THC/m <sup>3</sup> entsprechend 0; 6,0; 30,4 oder 152,6 mg/m <sup>3</sup> gegen Bitumenkondensat-standard, 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 5 Tage, 1 Monat, 12 Monate | signifikanter Anstieg der DNA-Addukt-Menge in Nasen-, Lungen- und Alveolarepi-thel | +                | Halter et al. 2007    |
| DNA-Addukte Lunge; GC/MS und Q-TOF-MS und <sup>32</sup> P-Postlabelling                             | B6C3F1-Mäuse, ♀                     | Dämpfe und Aerosole aus PG 64-22 „Paving“-Bitumen 150 °C–170 °C                                     | Ganzkörperexposition 0, 152–198 mg/m <sup>3</sup> , 4 Stunden/Tag, 10 Tage  | 3 verschiedene DNA-Addukte von Benzo[a]pyren                                       | +                | Wang et al. 2003 a    |
| DNA-Addukte Lunge; <sup>32</sup> P-Postlabelling  | transgene Big-Blue®-Mäuse, ♂        | Dämpfe und Aerosole aus „Paving“-Bitumen 50/70 (CAS Nr. 8052-42-4) venezolanischen Ursprungs 170 °C | Exposition über die Nase 0, 100 mg/m <sup>3</sup> , 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 30 Tage  | keine unterschiedlichen Addukte  | -                | Micillino et al. 2002 |

Tab. 12 (Fortsetzung)

| Endpunkt  | Testsystem                               | Prüfmuster, Temperatur   | Expositionsverlauf   | Ergebnisse  | Bemerkungen | Literatur             |
|---|--|--|--|---|-------------|-----------------------|
|   |  |  |  | Bemerkung   | pos./neg:   |                       |
|   |  |  |  |   | +/-         |                       |
| 8-OxodGuo-Addukte, Nasen-, Lungen- und Alveolarepithel, peripheres Blut | SPF-Wistar-Ratten, jeweils 24 ♂ und 24 ♀ | Kondensat aus Bitumen 50/70 (B65) bei 170 °C (Preiss et al. 2006) wie bei Fuhs et al. (2007) | Exposition über die Nase, 0, 4, 20, 100 mg THC/m <sup>3</sup> entsprechend 0; 6,0; 30,4 oder 152,6 mg/m <sup>3</sup> gegen Bitumenkondensatstandard, 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 5 Tage, 1 Monat, 12 Monate | keine Induktion von 8-OxodGuo-Addukten                                | -           | Halter et al. 2007    |
| DNA-Fragmentierung, alveolare Makrophagen, Lunge; Comet-Assay           | Sprague-Dawley-Ratten, ♀                 | Wang et al. (2001) „Paving“-Bitumen, Dämpfe und Aerosole (150 °C–170 °C)                     | Ganzkörperexposition, kumulierte Dosis: 0, 353, 641, 1150 mg × h/m <sup>3</sup> , 6 Stunden/Tag, 5 Tage; 53 mg × h/m <sup>3</sup> , einmalig 1 Stunde  | konzentrationen unabhängig induzierte DNA-Schäden                     | +           | Zhao et al. 2004      |
| Genmutation im cII- und lacI-Gen Lunge                                  | transgene Big-Blue®-Mäuse, ♂             | Dämpfe und Aerosole aus „Paving“-Bitumen 8052-42-4) venezolanischen Ursprungs 170 °C         | Exposition über die Nase 0, 100 mg/m <sup>3</sup> , 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 30 Tage Exposition  | keine signifikanten Unterschiede in Mutationsrate von cII u. lacI-Gen | -           | Micillino et al. 2002 |

Tab. 12 (Fortsetzung)

| Endpunkt                                     | Testsystem  | Prüfmuster, Temperatur  | Expositionsverlauf   | Ergebnisse  |                  | Literatur                            |
|--|---|---|--|---|------------------|--------------------------------------|
|  |   |   |  | Bemerkung   | pos./neg:<br>+/- |                                      |
| Genmutation im cII-Gen, Lunge                | transgene Big-Blue®-Ratten                                    | „50/70 pen batch bitumen“ (CAS-Nr. 8052-42-4) venezolanischen Ursprungs „Bitumen Fume“ 170 °C | Exposition über die Nase, 0, 112 ± 13 mg TPM/m <sup>3</sup> , 4,6 µm Ø 6 Stunden/Tag, 5 Tage   | nach 30 Tagen gleiche Mutationsrate bei cII wie bei Kontrollen leichter aber nicht signifikanter Anstieg der Transversionen                       | -                | Bottin et al. 2006; Gate et al. 2007 |
| Mikronuklei, peripheres Blut und Knochenmark | SPF-Wistar-Ratten je 24 ♂ und 24 ♀ wie bei Fuhs et al. (2007) | Kondensat aus Bitumen 50/70 (B65) bei 170 °C (Preiss et al. 2006)                             | Exposition über die Nase, 0, 4, 20, 100 mg/m <sup>3</sup> THC entsprechend 0; 6,0; 30,4 oder 152,6 mg/m <sup>3</sup> gegenüber Bitumenkonzentrationsstandard, 6 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche, 5 Tage, 1 Monat, 12 Monate | kein signifikanter Anstieg an Mikronuklei im peripheren Blut (Untersuchung: 5 Tage, 1 Monat, 12 Monate) und Knochenmark (Untersuchung: 12 Monate) | -                | Halter et al. 2007                   |

Tab. 12 (Fortsetzung)

| Endpunkt                      | Testsystem            | Prüfmuster, Temperatur   | Expositionsverlauf  | Ergebnisse                                  | Bemerkungen | Literatur  |                  |
|-------------------------------|-----------------------|--|---|---|-------------|--|------------------|
|                               |                       |  |   | Bemerkung                                   | pos./neg:   |  |                  |
|                               |                       |  |   |   | +/-         |  |                  |
| Mikronuklei, PCE, Knochenmark | Sprague Dawley, ♀     | Wang et al. 2001 „Paving“-Bitumen, Dämpfe und Aerosole (150 °C–170 °C) | Ganzkörperexposition, kumulierte Dosis; 0, 1733 mg × h/m <sup>3</sup> , 6 Stunden/Tag, 5 Tage         | keine Induktion von Mikronuklei in PCE      | –           | keine systemische Mutagenität  | Zhao et al. 2004 |
| Mikronuklei, PCE, Knochenmark | Sprague-Dawley-Ratten | „Asphalt Fume Condensate“ aus PG 64-22 „Paving“-Bitumen (160 °C)       | intratracheale Instillation<br>0; 0,45; 2,22; 8,88 mg/kg KG/Tag,<br>3 Tage,<br>Tötung nach 24 Stunden | signifikanter Anstieg an Mikronuklei in PCE | +           | signifikant erhöhte Aktivität von CYP1A1, nicht aber von CYP2B1; Zytotoxizität: signifikante Abnahme der PCE bei 8,88 mg/kg KG/Tag | Ma et al. 2002   |

Tab. 12 (Fortsetzung)

| Endpunkt   | Testsystem  | Prüfmuster, Temperatur   | Expositionsverlauf   | Ergebnisse  |                  | Literatur        |
|--|---|--|--|---|------------------|------------------|
|  |   |  |  | Bemerkung   | pos./neg:<br>+/- |                  |
| weitere Untersuchungen   |   |  |  |   |                  |                  |
| Salmonella-Mutagenitätstest +m. A. mittels Lungenmikrosomen exponierter Ratten; Test auf Mutagenität von 2-Aminoanthracen und Benzo[ <i>a</i> ]pyren | Sprague-Dawley-Ratten, ♀<br>Salmonella typhimurium YG1024, YG1029 | Wang et al. 2001 „Paving“-Bitumen, Dämpfe und Aerosole (150 °C–170 °C) | Ganzkörperexposition, kumulierte Dosis: 0, 641, 1150 mg × h/m <sup>3</sup> , 6 Stunden/Tag, 5 Tage | von metabolischer Aktivierung abhängige Mutagenität von 2-Aminoanthracen bei 38,3 mg/m <sup>3</sup> ;<br><br>keine von metabolischer Aktivierung abhängige Mutagenität bei Benzo[ <i>a</i> ]pyren | +                | Zhao et al. 2004 |

Tab. 12 (Fortsetzung)

| Endpunkt   | Testsystem                         | Prüfmuster, Temperatur  | Expositionsverlauf   | Ergebnisse  | Bemerkungen | Literatur          |
|--|------------------------------------|---|--|---|-------------|--------------------|
|  |                                    |   |  | Bemerkung   | pos./neg:   |                    |
|  |                                    |   |  |   | +/-         |                    |
| Genregulation von 16 Genen, Lungen- und Nasenepithelium, peripheres Blut | SPF-Wistar-Ratten je 24 ♂ und 24 ♀ | Kondensat aus Bitumen 50/70 (B65) bei 170 °C (Preiss et al. 2006) wie bei Fuhst et al. (2007) | Exposition über die Nase, 0, 4, 20, 100 mg THC/m <sup>3</sup> entsprechend 0; 6,0; 30,4 oder 152,6 mg/m <sup>3</sup> gegen Bitumenkondensatstandard, 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche, 5 Tage, 1 Monat, 12 Monate | veränderte Expression von Kandidatengen, die an Entzündungs-/Immunantwort und pulmonalen Krankheiten beteiligt sind; Beispiel: konzentrationsabhängige Steigerung der Expression von CYP1A1 sowie von CYP2G1 (Nasen- und Lungen-gewebe) | +           | Halter et al. 2007 |

GC/MS: Gaschromatographie-Massenspektrometrie; Q-TOF-MS: Flugzeiten-Massenspektrometrie; 8-OxodGuo: 8-Oxodesoxyguanosin; PCE: polychromatische Erythrozyten; THC: total hydrocarbon concentration; TPM: total particulate matter

## 1348 MAK Value Documentations

Im TK<sup>±</sup>-Mutationstest an der Maus-Lymphom-Zelllinie L5178Y war die Mutationshäufigkeit nach Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems signifikant erhöht, nicht jedoch ohne metabolische Aktivierung (Destillationsbitumen: Akkineni et al. 2001; Genevois et al. 1998, Oxidationsbitumen: Akkineni et al. 2001). Bei Anwesenheit von metabolischer Aktivierung erzeugten Bitumendampfkondensate Addukte an gelöster DNA bzw. DNA-Strangbrüche (Destillationsbitumen: Hong und Lee 1999). In kultivierten eukaryotischen Zellen riefen Bitumenlösungen DNA-Addukte und DNA-Protein-Quervernetzungen (Destillationsbitumen: De Meo et al. 1996; Hong und Lee 1999) hervor. Bitumendampfkondensate erhöhten die Zahl der Mikronuklei in V79-Zellen (Oxidationsbitumen: Qian et al. 1999; Qian et al. 1996), induzierten aber keine Chromosomenaberrationen in CHO-Kulturen (Destillationsbitumen: Reinke et al. 2000).

In neuen Untersuchungen zeigt sich im modifizierten Salmonella-Mutagenitätstest, dass DMSO-Extrakte von **Destillationsbitumen** Mutationen induzieren und die Mutagenitäts-Indices der DMSO-Extrakte nach der **Oxidation** im Labor um 41–50 % im Vergleich zum Destillationsbitumen reduziert werden. Die Autoren erklären sich diese Situation dadurch, dass der Anteil an biologisch aktiven PAK während der Herstellung der Oxidationsbitumen abnimmt und somit nur wenige oder keine Mutationen nachgewiesen werden konnten (Trumbore et al. 2011).

Im modifizierten Salmonella-Mutagenitätstest induzierten **Oxidationsbitumen** aus vier Tankproben nur in zwei Fällen und aus der Laborprobe Mutationen, hingegen die **Destillationsbitumen** keine (Kriech et al. 2007) (Mutagenitätsindex > 1: Mutationen, < 1: keine Mutationen).

### *Destillationsbitumen.*

(AC-Aerosol- und -Dampfproben, unmodifiziert und modifiziert, siehe Abschnitt 5.6.1), verursachten keine genotoxischen Veränderungen im Salmonella-Mutagenitätstest, Comet-Assay oder Mikronukleustest (Lindberg et al. 2008).

### **In vivo**

In der Begründung 2001 wurden im Tierexperiment lokal und systemisch DNA-Addukte nach Verabreichung von Bitumenlösungen, -extrakten und -kondensaten induziert (Destillationsbitumen: Genevois et al. 1996; Oxidationsbitumen: Qian et al. 1998) bzw. nicht induziert (Destillationsbitumen: Pasquini et al. 1989, 1992). Untersuchungen von Genevois et al. (1996) an BD4-Ratten ergaben, dass sich die gefundenen Adduktmuster nicht allein durch die unsubstituierten PAK in den epikutan applizierten Bitumendampfkondensaten erklären lassen. Wiederholte orale Verabreichung größerer Mengen eines Erdöl-Vakuumdestillationsrückstands an Ratten führte nicht zu einer Erhöhung struktureller Chromosomenaberrationen im Knochenmark der Tiere (Destillationsbitumen: API 1984 a, b).

### *Oxidationsbitumen.*

Ein Mikronukleustest im Knochenmark verlief an Ratten bis zur Konzentration von 297 mg THC/m<sup>3</sup> (Total Hydrocarbon Concentration entsprechend 350 mg THC/m<sup>3</sup> gegen Bitumenkondensatstandard: Umrechnung nach den Angaben des Fraunhofer-ITEM (ITEM 2017; 1200 ng BaP/m<sup>3</sup>)) negativ. Bei 1000 mg THC/m<sup>3</sup> (1170 mg/m<sup>3</sup> gegen Bitumenkondensatstandard) trat in der Konzentrationsfindungsstudie eine Beeinträchtigung der Blutbildung im Knochenmark auf (Parker et al. 2011).

**Destillationsbitumen, Air-Rectified-Bitumen.**

In der Begründung 2001 wurden nach Inhalation von Destillationsbitumen DNA-Addukte mittels <sup>32</sup>P-Postlabeling gefunden, die unterschiedlich zu denen der PAK waren. Nach oraler Gabe zeigte sich kein Unterschied in den DNA-Addukt-Häufigkeiten im Vergleich zur Kontrolle.

In Untersuchungen war bei einer Konzentration von 20 mg THC/m<sup>3</sup> eine Erhöhung der DNA-Addukt-Häufigkeiten im Nasenepithel und in der Lunge, aber nicht in weißen Blutzellen von Ratten nach fünfwöchiger inhalativer Exposition über die Nase von bis zu 100 mg THC/m<sup>3</sup> (30 ng BaP/m<sup>3</sup>) erkennbar (Halter et al. 2007). Ebenso wurde keine Zunahme der 8-OxodGuo-Addukte bei Ratten zum Nachweis oxidativen Stresses (Halter et al. 2007) und auch der Mutationshäufigkeit im *cII*-Gen der Lunge bei transgenen Big-Blue<sup>®</sup>-Ratten sowie des *cII*- und *lacI*-Gens in der Lunge bei transgenen Big-Blue<sup>®</sup>-Mäusen festgestellt (100 mg/m<sup>3</sup> mit 300 ng BaP/m<sup>3</sup>; Bottin et al. 2006; Gate et al. 2007; Micillino et al. 2002). Die Induktion von Mikronuklei wurde in einer Studie mit intratrachealer Gabe nur bei zytotoxischer Dosierung von 8,88 mg/kg KG beobachtet (Ma et al. 2002), in zwei Studien nach Inhalation jedoch nicht (Halter et al. 2007; Zhao et al. 2004).

Eine veränderte Expression von Genen, die an der Entzündungs- bzw. Immunantwort und pulmonaren Krankheiten beteiligt sind, und eine Steigerung der Expression von CYP1A1 und CYP2G1 in Nasen- und Lungengewebe wurde nach Inhalation festgestellt (Halter et al. 2007).

**Erreichbarkeit der Keimzellen**

Für **Oxidationsbitumen** ist die Erreichbarkeit der Keimzellen anzunehmen, weil systemische genotoxische oder mutagene Effekte auch auf eine systemische Verfügbarkeit von genotoxischen oder mutagenen Bestandteilen oder Stoffwechselprodukten aus Dämpfen und Aerosolen hinweisen.

Für **Oxidationsbitumen** und für **Destillationsbitumen/Air-Rectified-Bitumen** kann die systemische Verfügbarkeit aus der Beeinträchtigung der Blutbildung im Knochenmark bei Ratten nach Inhalation (Halter et al. 2007; Parker et al. 2011) gefolgert werden. Somit ist auch die Erreichbarkeit der Keimzellen anzunehmen.

**5.7 Kanzerogenität****5.7.1 Kurzzeitstudien**

Ob Bitumen-Emissionen Signaltransduktionsmechanismen verändern können, die im Zusammenhang mit der Tumorentstehung stehen, wurde mit speziell erzeugten Proben untersucht (Ma et al. 2003 a). Hierzu wurden bei 150 °C Bitumen-Dämpfe und -Aerosole mit Hilfe eines „Dynamic Asphalt Fume Generation Systems“ erzeugt und auf Glasfaser-Filtern ohne nachgeschalteten Adsorber für Dämpfe gesammelt. Nach Extraktion und Aufnahme in Dichlormethan wurden die Proben in Zellkulturversuchen zur Exposition mit AP-1-Luciferase-Reportergen stabil transfizierten epidermalen Mauszellen der Zelllinie JB6P+Cl41 (mit 20 µg/ml) und primären epidermalen Mäus-Keratinocyten aus der Epidermis neugeborener AP-1 transgener Mäuse (mit 10 µg/ml, sechs Stunden) eingesetzt. Außerdem wurden den Mäusen Hautproben vor und nach

## 1350 MAK Value Documentations

Einpinseln mit „Asphalt Fumes“ (24 Stunden) entnommen. Anschließend wurde die AP-1-Aktivität in den Zellen und den Hautproben mit Hilfe des exprimierten Luciferase-Reportergens quantifiziert. Es konnte ein signifikanter Anstieg der AP-1-Aktivität 12 bis 24 Stunden nach Behandlung in den JB6P+Cl41-Zellen festgestellt werden. In den exponierten Hautproben und Keratinozyten der transgenen Mäuse kam es ebenfalls zu einem signifikanten starken Anstieg der AP-1-Aktivität. Den Autoren nach gilt die AP-1-Aktivierung als ein essenzieller Mechanismus, der bei der Promotion von Hauttumoren eine wichtige Rolle spielt. Die Signaltransduktionswege, die zur Aktivierung von AP-1 führen, wurden ebenfalls untersucht. Mit Hilfe von Immunoblots konnte gezeigt werden, dass die durch die Exposition induzierte Aktivierung von AP-1 vermutlich über den PI3K/Akt-Signaltransduktionsweg und nicht über MAP-Kinasen erfolgt. Außerdem zeigten die Autoren in einem weiteren Versuch, dass sich nach Exposition die Wachstumseigenschaften der JB6P+Cl41-Zellen veränderten und diese verankerungsunabhängig (anchorage independent) wuchsen und somit eine weitere Eigenschaft von Tumorzellen aufwiesen. In den Zellen der Mauszelllinie JB6P+Cl41 und den Keratin- und Hautproben der transgenen Mäuse konnten somit nach Exposition Hinweise auf tumorogene Eigenschaften nachgewiesen werden (Ma et al. 2003 a).

Eine Studie zur Tumor-Initiation und -Promotion durch BURA-Bitumen (Typ III „Built-up Roofing Asphalt“) wurde mit dermalen Verabreichung an Gruppen von 30 männlichen Mäusen (CrI:CD1) durchgeführt. Appliziert wurden je 37,5 µl einer Lösung aus 25 mg „field-matched“-Kondensat, das auch Clark et al. (2011) verwendeten (siehe Abschnitt 5.7.2), in Mineralöl, entsprechend 67 %. Zur Testung als Initiator wurde die „field-matched“-Kondensat-Lösung zwei Wochen lang je zweimal pro Woche auf die rasierte Haut des Rückens aufgetragen, gefolgt von zweimaliger Applikation pro Woche 25 Wochen lang von je 5 µg Tetradecanoylphorbolacetat (TPA) entsprechend 0,01 % in Aceton pro Woche. Bei fünf von 30 Mäusen wurden Plattenepithel-Papillome nachgewiesen, dagegen in der Negativ-Kontrollgruppe, bei der Mineralöl anstelle von „field-matched“-Kondensat verabreicht wurde, bei nur einem von 30 Tieren. Zum Test auf eine promovierende Wirkung erfolgte eine einmalige epikutane Applikation von 50 µg 7,12-Dimethylbenzo[*a*]anthracen (DMBA) am Beginn der Initiationsphase, gefolgt von je 37,5 µl einer Lösung aus 25 mg „field-matched“-Kondensat in Mineralöl (entsprechend 67 %), zweimal pro Woche, ab der 3. bis zur 31. Woche. Bei zwei Mäusen wurden Plattenepithel-Papillome beobachtet. Im Vergleich dazu entwickelten 29 von 30 Mäusen der Positiv-Kontrollgruppe Tumoren. Diese Tiere hatten Gaben von DMBA als Initiator und TPA als Promotor erhalten. Die Autoren folgern, dass die kanzerogene Wirkung des „field-matched“-Kondensats (vgl. Clark et al. 2011) eher auf einen genotoxischen Mechanismus als auf eine tumorpromovierende Wirkung zurückzuführen ist (Freeman et al. 2011).

### 5.7.2 Langzeitstudien

#### Inhalative Aufnahme

Jeweils 50 männliche und 50 weibliche SPF-Wistar-Ratten wurden „nose-only“ gegen ein Bitumendampfkondensat, das bei 175 °C gewonnen worden war, exponiert (ausführliche Beschreibung siehe Abschnitt 5.2.1). Als Ausgangsmaterial diente das

handelsübliche Straßenbaubitumen B65 (= B50/70). Diese Sorte besteht zu ca. 70 % aus „Air-Rectified“-Bitumen (CAS-Nr. 64742-93-4), der verbleibende Rest aus „Straight-run Vacuum Residue“ (CAS-Nr. 64741-56-6). Die Tiere wurden sechs Stunden am Tag, an fünf Tagen pro Woche bis zu 24 Monate lang gegen 0; 4,1; 20,7 oder 103,9 mg THC/m<sup>3</sup> (Total Hydrocarbon Concentration: Gesamtkohlenwasserstoffe mit Mineralölstandard entsprechend 0; 6,0; 30,4 oder 152,6 mg/m<sup>3</sup> gegen Bitumenkondensatstandard) ausgesetzt. Die Sterblichkeit war in allen Gruppen ähnlich, bei den weiblichen Tieren jedoch geringfügig höher. Ab der mittleren Konzentration zeigten beide Geschlechter signifikant häufiger eine bronchioalveoläre Hyperplasie. Ein signifikanter Anstieg der Tumorinzidenz insgesamt oder einzelner Organe wurde nicht registriert. Eine männliche Ratte, die gegen 152,6 mg/m<sup>3</sup> exponiert worden war, entwickelte ein wenig differenziertes Adenokarzinom der Nasenhöhle (Fuhst et al. 2007). Diese Tumorart ist bei Ratten vergleichsweise selten, und ein Zusammenhang mit der Bitumenexposition kann nicht ausgeschlossen werden.

### **Dermale Aufnahme**

Eine Zusammenfassung der nachfolgenden Studien findet sich in Tabelle 13.

Eine Studie mit dermaler Applikation von gesättigten Lösungen von „Asphalt Cement 20“ (AC-20, Asphaltbeton, CAS-Nr. 8052-42-4) bzw. „Coastal Residuum“ (CR, CAS-Nr. 64741-56-6) in Mineralöl an männlichen C3H/HeNcrlBR-Mäusen lieferte keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung. Auf die rasierte Rückenhaut von je 50 Mäusen wurde 24 Monate lang zweimal pro Woche 37,5 µl einer 30%igen Lösung von AC-20 sowie einer 70%igen Lösung von CR in Mineralöl appliziert. Die Mäuse der drei Kontrollgruppen (50 Mäuse pro Gruppe) erhielten in gleicher Weise Toluol und Mineralöl als Negativ- sowie eine 0,05%ige Lösung von Benzo[*a*]pyren in Toluol als Positivkontrolle. Von den Mäusen der Positivkontrolle entwickelten 92 % Tumoren der Haut (45 Plattenepithelkarzinome und ein Papillom), im Gegensatz zu keinem Tier in den anderen Expositionsgruppen (Goyak et al. 2011).

In einer US-amerikanischen Studie wurde die Wirkung von drei verschiedenen Bitumenkondensaten auf die Haut von je 80 männlichen C3H/HeNcrl-Mäusen über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. Ein Kondensat wurde aus dem Dampf von Straßenbaubitumen („field-matched-paving“-Kondensat) bei 148 °C gewonnen, zwei weitere Kondensate aus dem Dampf von BURA-Dachbahnen-Bitumen (Typ III „Built-up Roofing Asphalt“) mit Temperaturen von 199 °C („field-matched“-BURA-Kondensat) bzw. 232 °C („lab“-BURA-Kondensat). Die Bedingungen zur Gewinnung der Kondensate wurden so angepasst, dass die Kondensate in ihrem chemischen Profil möglichst ähnlich zu realen Arbeitsplatzproben waren. Details zur Gewinnung der Bitumenkondensate finden sich in der Publikation von Kriech et al. (2007). Der Benzo[*a*]pyren-Gehalt im Kondensat des Straßenbaubitumens lag unterhalb der Bestimmungsgrenze von 0,08 mg/kg, die Kondensate der BURA-Bitumen enthielten 3 bzw. 6 mg/kg Benzo[*a*]pyren. Bitumenkondensate einer Konzentration von jeweils 37,5 µl Kondensat pro 50 mg in Mineralöl wurden nicht-okklusiv mit einer Pipette auf die rasierte Rückenhaut der Mäuse appliziert. Die Applikationsintervalle wurden auf Basis einer Pilotstudie so ausgewählt, dass keine Hautirritationen auftraten. Aufgrund der unterschiedlich starken irritativen Wirkungen wurden das Straßenbaubitumen und die BURA-Dachbahnen-Bitumen in zwei getrennten Studienteilen untersucht, beide Studienteile mit je einer Positiv- und

## 1352 MAK Value Documentations

einer Negativ-Kontrollgruppe mit 50 bzw. 80 männlichen Mäusen. Die Applikation des Straßenbau-Bitumenkondensats erfolgte täglich mit einer Dosis von 7,14 mg pro 37,5 µl in Mineralöl, entsprechend 50 mg Kondensat pro Woche. Die BURA-Kondensate wurden zweimal pro Woche mit einer Dosis von je 25 mg pro 37,5 µl in Mineralöl aufgetragen, ebenfalls entsprechend 50 mg Kondensat pro Woche. Alle Kontrollgruppen erhielten zweimal pro Woche je 0,05 % Benzo[*a*]pyren in 37,5 µl Toluol bzw. reines Mineralöl. Die dermale Applikation von Straßenbaubitumen verursachte keine signifikanten Auswirkungen auf die Überlebensrate, das Körpergewicht, die Nahrungsaufnahme oder die klinisch-chemischen Parameter. Untersuchungen auf Hautreizungen ergaben während der gesamten Studienzeit keine auffälligen Befunde. Bei 37 von 50 Mäusen der Benzo[*a*]pyren-Kontrollgruppe wurden Plattenepithelkarzinome festgestellt, jedoch nicht bei der Mineralöl-Kontrollgruppe oder der Straßenbau-Bitumengruppe, bei der lediglich ein Plattenepithel-Papillom auftrat. In den Dosisgruppen des BURA-Bitumen-Studienteils starben in den ersten sechs Monaten vier Mäuse der „field-matched“-Kondensat-Gruppe und zehn der „lab“-Kondensat-Gruppe. Untersuchungen an diesen Mäusen ergaben keine Hinweise auf einen Zusammenhang des Todes mit der Exposition. Die Sterblichkeit in der „field-matched“-Kondensat- und der Mineralöl-Gruppe war ähnlich, die in der „lab“-Kondensat-Gruppe ab der 60. Woche signifikant erhöht. Die „field-matched“-Kondensat-Gruppe wies im Vergleich zur Kontrollgruppe ab der 53. Woche einen signifikant erhöhten Irritations-Index (numerisches System zur Beurteilung der Schwere einer Hautirritation) auf, die „lab“-Kondensat-Gruppe schon ab der 46. Woche. In der „field-matched“-Kondensat-Gruppe stieg der Irritations-Index allmählich auf den gut halbmaximalen Wert an, in der „lab“-Kondensat-Gruppe dagegen schnell auf den fast maximalen Wert. Eine Gegenüberstellung der Irritations-Indices der Mäuse mit und ohne Tumoren lässt auf eine tumorpromovierende Wirkung der Hautirritationen schließen: acht von 62 Mäusen der „field-matched“-Kondensat-Gruppe, bei denen Gewebswucherungen der Haut ab der 80. Woche beobachtet wurden, und 35 von 64 der „lab“-Kondensat-Gruppe mit Gewebswucherungen der Haut ab der 50. Woche, entwickelten Plattenepithelkarzinome. In der Benzo[*a*]pyren-Gruppe waren es 34 von 49, während in der Mineralölgruppe keine Maus einen Tumor entwickelte (Clark et al. 2011).

### Zusammenfassung

#### *Destillationsbitumen, Air-Rectified-Bitumen.*

Aus der chronischen Inhalationsstudie an Ratten kann ein signifikant erhöhtes Tumorisiko nicht abgeleitet werden. Allerdings entwickelte ein Versuchstier ein schlecht differenziertes Adenokarzinom der Nasenhöhle. Auch die Hautpinselungsstudie ergab keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung. Die Generierungstemperatur des untersuchten Kondensats lag bei 148 °C, der PAK-Gehalt war im Vergleich zu den ebenfalls untersuchten „Roofing“-Kondensaten niedriger.

#### *Oxidationsbitumen.*

Eine Langzeitstudie nach inhalativer Exposition liegt nicht vor. In den Hautpinselungsstudien erwiesen sich die „Roofing“-Kondensate als kanzerogen, wobei die Wirkstärke mit der Generierungstemperatur des Bitumenkondensats von 199 °C auf 232 °C bei ebenfalls zunehmendem PAK-Gehalt zunahm. Eine Studie zur Tumor-Initiation und -Promotion deutet darauf hin, dass die kanzerogene Wirkung dieser Kondensate auf einem genotoxischen Mechanismus beruht.

**Tab. 13** Hauptinselungsstudien an Mäusen mit Bitumenkondensaten; Negativkontrollgruppen jeweils ohne Befund außer \*

| Stamm;<br>Tierzahl    | Testsubstanz  | CAS-Nr.    | Temperatur       | Dosis; Dauer   | Plattenepithelkarzinome/<br>Keratoakanthome/<br>Papillome/<br>Σ Plattenepithelkarzinome +<br>Papillome<br>(Anzahl Versuchstiere) | Literatur         |
|-----------------------|---|------------|------------------|--|--|-------------------|
| C3H/HeNCrl;<br>80 ♂   | „Field-matched“ built-up roofing asphalt-Type III (Class 2 Bitumen), Dampf kondensat        | 64742-93-4 | 199 °C und höher | 37,5 µl, 2 x pro Woche, Wochendosis: 50 mg; 104 Wochen | DG: 8/1/4/11 (62)<br>PK: 34/3/2/35 (49)  | Clark et al. 2011 |
| C3H/HeNCrl;<br>80 ♂   | „Laboratory-generated“ built-up roofing asphalt Type III (Class 2 Bitumen), Dampf kondensat | 64742-93-4 | 232 °C           | 37,5 µl, 2 x pro Woche, Wochendosis: 50 mg; 104 Wochen | DG: 35/2/3/37 (64)<br>PK: 34/3/2/35 (49)   | Clark et al. 2011 |
| C3H/HeNCrl;<br>80 ♂   | „Field-matched“ paving asphalt (Class 1 Bitumen), Dampf kondensat                           | 8052-42-4  | 148 °C           | 37,5 µl, täglich, Wochendosis: 50 mg; 104 Wochen       | DG: 0/0/0/k. A. (80)<br>PK: 37/3/1/k. A. (50)<br>* Negativkontrollgruppe: ein Basalzellkarzinom                                  | Clark et al. 2011 |
| C3H/HeNCrlBR;<br>50 ♂ | Asphalt Cement 20, Class 1 Bitumen aus „Napthenic Crude“                                    | 8052-42-4  | k. A.            | 30 % in Mineralöl, 37,5 µl, 2 x pro Woche, 24 Monate   | DG: 0/0/0/k. A. (50)<br>PK: 45/k. A./k. A./k. A. (50)  | Goyak et al. 2011 |
| C3H/HeNCrlBR;<br>50 ♂ | „Coastal Residuum“, Class 1 Bitumen aus „Napthenic Crude“                                   | 64741-56-6 | k. A.            | 75 % in Mineralöl, 37,5 µl, 2 x pro Woche, 24 Monate   | DG: 0/0/0/k. A. (50)<br>PK: 45/k. A./k. A./k. A. (50)  | Goyak et al. 2011 |

Tab. 13 (Fortsetzung)

| Stamm;<br>Tierzahl | Testsubstanz   | CAS-Nr.    | Temperatur | Dosis; Dauer  | Plattenepithelkarzinome/<br>Keratoakanthome/<br>Papillome/<br>Σ Plattenepithelkarzinome +<br>Papillome<br>(Anzahl Versuchstiere) | Literatur              |
|--------------------|--|------------|------------|---|--|------------------------|
| CrI:CD1;<br>30 ♂   | „Field-matched“ built-up<br>roofing asphalt Type III<br>(Class 2 Bitumen),<br>Dampfkondensat | 64742-93-4 | 199 °C     | 37,5 µl,<br>2 x pro Woche,<br>Wochedosis: 50 mg;<br>2 Wochen lang;<br>dann 5 µg TPA<br>(0,01 % in Aceton),<br>2 x pro Woche,<br>25 Wochen | DG: 0/0/5/k. A. (30)<br>PK: 3/3/27/k. A. (30)  | Freeman et al.<br>2011 |
| CrI:CD1;<br>30 ♂   | „Field-matched“ built-up<br>roofing asphalt Type III<br>(Class 2 Bitumen),<br>Dampfkondensat | 64742-93-4 | 199 °C     | einmalige Applikation<br>von 50 µg DMBA,<br>37,5 µl Kondensat,<br>2 x pro Woche,<br>Wochedosis: 50 mg;<br>28 Wochen                       | DG: 0/1/2/k. A. (30)<br>PK: 3/3/27/k. A. (30)  | Freeman et al.<br>2011 |

DG: Dosisgruppe; DMBA: 7,12-Dimethylbenzo[*a*]anthracen; PK: Positivkontrolle; TPA: Tetradecanoylphorbolacetat

## 6 Bewertung

Die empfindlichsten Endpunkte sind die kanzerogene Wirkung und Effekte auf die oberen und unteren Atemwege.

**Krebserzeugende Wirkung.** Bitumendämpfe und -aerosole wurden im Jahr 2001 aufgrund genotoxischer und kanzerogener Eigenschaften im Tierversuch in die Kanzerogenitäts-Kategorie 2 eingestuft (Begründung 2001). In der Zwischenzeit sind neuere Erkenntnisse hinzugekommen, die Datenlage erscheint aber weiterhin nicht frei von Widersprüchen (Kriech et al. 2017).

Seit dem Jahr 2001 veröffentlichte epidemiologische Studien lieferten in der Gesamtschau bei Bitumenarbeitern keine klaren Hinweise auf eine generell erhöhte Mortalität für alle Krebsarten. Für Lungenkrebs werden allerdings leicht erhöhte Risiken beschrieben, eine eindeutige Zuordnung zu einer Bitumenart oder zu einer bestimmten Tätigkeit ist nicht möglich. Deutlich erhöhte Lungenkrebsrisiken werden vorwiegend in älteren Studien für Dachabdichtungsarbeiten („Roofing“) beobachtet. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass gerade in diesen Studien Verzerrungen durch Koexpositionen mit Kohlenteer wahrscheinlich sind. Ob diese die erhöhten Risiken vollständig erklären können, ist unklar. Dagegen zeigen sich in Analysen, die sich auf Straßenbau („Road-paving“) beschränken, keine oder nur schwach erhöhte Lungenkrebsrisiken. Keine der vorliegenden Studien ist von hoher Aussagekraft; sowohl eine Überschätzung als auch eine Unterschätzung möglicher Lungenkrebsrisiken ist denkbar. Wegen der relativ guten Expositionsabschätzung kommt besonders den eingebetteten Fall-Kontroll-Studien von Olsson et al. (2010) und Agostini et al. (2013) eine größere Bedeutung zu. Sie zeigten bei relativ großer Fallzahl (433 bzw. 393) keine signifikant erhöhten Lungenkrebsrisiken.

### *Destillations-/Air-Rectified-Bitumen*

Die seit dem Jahr 2001 in tierexperimentellen Studien mit dermalen Applikation getesteten Destillationsbitumen ergeben allesamt negative Ergebnisse (Clark et al. 2011; Goyak et al. 2011); auch in Studien bis zum Jahr 2001 werden überwiegend negative Ergebnisse hinsichtlich der kanzerogenen Wirkung erhalten. Zusätzlich zeigt eine Kanzerogenitätsstudie an Ratten gemäß OECD-Prüfrichtlinie 451 nach Inhalation von Dämpfen und Aerosolen eines Gemisches von Destillationsbitumen mit einem mindestens 70%igen Anteil an Air-Rectified-Bitumen bis zur höchsten Konzentration von  $152,6 \text{ mg/m}^3$  (Bitumenkondensatstandard) keine signifikante Erhöhung der Tumorzinidenzen in den exponierten Gruppen (Fuhst et al. 2007). Auch in neueren Humanstudien werden bei exponierten Beschäftigten keine konsistenten Hinweise auf eine erhöhte Genotoxizität oder Mutagenität gefunden (Lindberg et al. 2008; Tompa et al. 2007). Insbesondere in Studien mit großer Fallzahl ( $n > 200$ ) wie der Humanstudie „Bitumen“ (Marczynski et al. 2011; Welge et al. 2011) können beim Menschen in vivo keine bitumenassoziierten höheren Raten an Mikronuklei, Chromosomenaberrationen, HPRT-Mutationen, SCE-Austauschen, DNA-Strangbrüchen oder oxidativen DNA-Basenschädigungen gefunden werden. In anderen Studien, in denen Erhöhungen einzelner Genotoxizitätsparameter beschrieben werden (Cavallo et al. 2006; Celik et al. 2013; Karaman und Pirim 2009; Murray und Edwards 2005; Sellappa et al. 2011), ist aufgrund fehlender Angaben zur Exposition eine Interpretation der Ergebnisse schwierig.

Ein Zusammenhang zwischen Exposition und PAK-assoziierten DNA-Addukten des kanzerogenen Benzo[*a*]pyrens (Marczynski et al. 2011; McClean et al. 2007 b) ist trotz teilweiser sehr sensitiver Verfahren wie dem <sup>32</sup>P-Postlabeling nicht festzustellen.

Für die untersuchten definierten Destillationsbitumen kann keine kanzerogene Wirkung nachgewiesen werden. Wegen der großen Spannweite in der chemischen Zusammensetzung von Destillationsbitumen bleiben jedoch Verdachtsmomente bestehen. Folglich können schädigende Emissionen kanzerogener und mutagener Substanzen nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Daher werden Dämpfe und Aerosole bei der Heißverarbeitung von Destillationsbitumen und Air-Rectified-Bitumen in Kanzerogenitäts-Kategorie 3B für krebs-erzeugende Arbeitsstoffe eingestuft. Zuschlagstoffe und deren Emissionen, die möglicherweise einen relevanten zusätzlichen Beitrag zum Gesundheitsrisiko liefern können, müssen gesondert bewertet werden.

### ***Oxidationsbitumen***

Die seit dem Jahr 2001 erschienenen neuen tierexperimentellen Studien zu Oxidationsbitumen („Roofing-Bitumen“) zeigen – wie bereits die Mehrzahl der älteren Studien – eine Kanzerogenität von Kondensaten aus Dämpfen und Aerosolen von Oxidationsbitumen in Hautpinselungsstudien an Mäusen (Clark et al. 2011; Freeman et al. 2011), so dass eine deutliche Anzahl an getesteten Oxidationsbitumen als kanzerogen eingeschätzt werden müssen. Studien zur Kanzerogenität von Oxidationsbitumen nach inhalativer Exposition liegen weiterhin nicht vor. Die positiven Tierversuche zur Kanzerogenität, u. a. Hautpinselungsstudien, sind konsistent mit den Ergebnissen einer Genotoxizitätsstudie bei exponierten Beschäftigten, in denen von erhöhten DNA-Strangbruchraten berichtet wird (Toraason et al. 2001).

Insgesamt werden daher Dämpfe und Aerosole bei der Heißverarbeitung von Oxidationsbitumen, wie es üblicherweise bei Dachabdichtungsarbeiten eingesetzt wird („Roofing“), in Kanzerogenitäts-Kategorie 2 für krebs-erzeugende Stoffe eingestuft.

**MAK-Wert.** Für die Ableitung eines MAK-Wertes für **Destillations- und Air-Rectified-Bitumen** steht eine Zwei-Jahres-Inhalationsstudie an Ratten (Fuhst et al. 2007), die gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 451 durchgeführt wurde, zur Verfügung. In dieser sind Ratten 104 Wochen lang an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche inhalativ gegen Dämpfe und Aerosole aus einem Gemisch aus Destillations- und Air-Rectified-Bitumen, wie es auch am Arbeitsplatz verwendet wird, exponiert. Die Expositionskonzentrationen bezogen auf Bitumenkondensatstandard sind 0; 6,0; 30,4 und 152,6 mg/m<sup>3</sup>. Empfindlichster Endpunkt sind Effekte auf die unteren und oberen Atemwege. Aufgrund des vermehrten Auftretens einer bronchioalveolären Hyperplasie in der Lunge und von Entzündungszellen im nasalen Epithel leitet sich aus der Studie eine NOAEC von 6 mg/m<sup>3</sup> und eine LOAEC von 30,4 mg/m<sup>3</sup> (Bitumenkondensatstandard) ab.

Vergleichend dazu können die Ergebnisse der Humanstudie „Bitumen“ herangezogen werden, in der, bei Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Gussasphalt, Effekte bei Beschäftigten in den unteren Atemwegen bei einer medianen Konzentration von 5,08 mg/m<sup>3</sup> (bezogen auf Bitumenkondensatstandard, Interquartilsabstand 2,64–8,67 mg/m<sup>3</sup>) gefunden wurden. Bei den Beschäftigten fanden sich bei drei von 12 der untersuchten Parameter im Sputum (Gesamtprotein, Interleukin-8 und

Matrix-Metalloproteinase 9) auf Gruppenbasis erhöhte Werte bei den Exponierten, ohne jedoch einen Bezug zur aktuellen Arbeitsschicht-Konzentration der Dämpfe und Aerosole aus Bitumen aufzuweisen. Es zeigt sich keine Abhängigkeit der Entzündungsmarker-Konzentration von der Expositionsdauer oder den „Job Tasks“. Die Befunde können als erste Hinweise auf beginnende entzündliche Veränderungen interpretiert werden. Die Ausprägung der Veränderungen ist im Vergleich zu denen bei den Rauchern sehr gering. Die Marker sind hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz noch nicht evaluiert. Aufgrund des fehlenden Schichtbezugs ist davon auszugehen, dass die Veränderungen eher subchronischer oder chronischer Natur sind. Die Lungenfunktion ist nicht beeinträchtigt. Bei Blutuntersuchungen werden keine Hinweise auf systemische Effekte beobachtet. Untersuchungen von Entzündungsparametern in der Nasallavage lassen keine Unterschiede zwischen Expositions- und Kontrollgruppe erkennen (Raulf-Heimsoth et al. 2011 b). Dies zeigt, dass beim Menschen die unteren Atemwege das empfindlichere Zielorgan sind.

Ausgehend von der NOAEC von  $6 \text{ mg/m}^3$  aus der Ratten-Inhalationsstudie ergibt sich unter Berücksichtigung der Ableitung aus einer tierexperimentellen Studie (1:2) und des erhöhten Atemvolumens am Arbeitsplatz (1:2) im Vergleich zur Exposition der Tiere in Ruhe ein MAK-Wert von  $1,5 \text{ mg/m}^3$  (Summe aus Dampf und einatembare Fraktion) für Dämpfe und Aerosole aus **Destillations- und Air-Rectified-Bitumen** bezogen auf Bitumenkondensatstandard ( $1 \text{ mg/m}^3$  bezogen auf Mineralölstandard). Damit beträgt der abgeleitete MAK-Wert ein Drittel der mittleren Konzentration, bei der bei exponierten Beschäftigten drei von 12 Entzündungsparameter im Sputum erhöht sind, deren klinische Relevanz jedoch unklar ist. Dieser Abstand wird als ausreichend angesehen. Der MAK-Wert wird für eine additivfreie Mischung aus Destillations- und Air-Rectified-Bitumen aus einer Studie an Nagern abgeleitet und auch gestützt durch die Humanstudie „Bitumen“ an Beschäftigten, die gegen Dämpfe und Aerosole bei der Verarbeitung von Gussasphalt exponiert gewesen sind. Der MAK-Wert gilt deshalb auch für Dämpfe und Aerosole aus Bitumen, das in Gussasphalten als Bindemittel enthalten ist. In der Humanstudie sind auch temperaturabgesenkte Asphalte verarbeitet worden, denen viskositätsverändernde Zusätze zugefügt werden. Auch für solche temperaturabgesenkten Asphalte mit diesen Zuschlagstoffen gilt deshalb der MAK-Wert. Darüber hinaus müssen Zuschlagstoffe selbst und deren Emissionen, die möglicherweise einen relevanten zusätzlichen Beitrag zum Gesundheitsrisiko liefern können, gesondert bewertet werden.

**Spitzenbegrenzung.** Der kritische Effekt ist die Wirkung auf die Lunge. Dabei wird davon ausgegangen, dass es sich um eine kumulative Wirkung handelt. Daher erfolgt eine Zuordnung zu Kurzzeitwert-Kategorie II. Bei Arbeitsplatzexposition gegen Gussasphaltdämpfe und -aerosole in Konzentrationen von  $\leq 15 \text{ mg/m}^3$  ( $n = 46$ ) und  $> 15 \text{ mg/m}^3$  ( $n = 18$ ) (8-Stunden-Mittelwerte, nach Bitumenkondensatstandard) ist die Prävalenz von Symptomen an unteren Atemwegen und von Augenirritationen während der Schicht konzentrationsabhängig höher als bei 48 Kontrollpersonen (Raulf-Heimsoth et al. 2007). Es ist zu vermuten, dass Konzentrationsspitzen Einfluss auf die berichteten Symptome haben. Bei 8-stündiger Exposition von zwei Probanden gegen Dämpfe und Aerosole aus Bitumen in einer Konzentration von ca.  $20 \text{ mg/m}^3$  (Bitumenkondensatstandard) werden keine subjektiven und objektiven

## 1358 MAK Value Documentations

Beschwerden berichtet (Walter und Knecht 2007). Bei einem Überschreitungsfaktor von 2 und der damit zulässigen Kurzzeitkonzentration von  $3 \text{ mg/m}^3$  sollten daher keine lokalen Beschwerden auftreten.

### Fruchtschädigende Wirkung.

#### *Destillations-/Air-Rectified-Bitumen*

Da keine Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität vorliegen, werden **Destillations- und Air-Rectified-Bitumen** der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

#### *Oxidationsbitumen*

In einer Ein-Generationenstudie bis zum 20. Gestationstag rufen Kondensate aus Dämpfen und Aerosolen von Oxidationsbitumen bis  $300 \text{ mg/m}^3$  keine fetotoxischen Effekte hervor. Untersuchungen zur Teratogenität fehlen. Da für Oxidationsbitumen kein MAK-Wert abgeleitet worden ist, entfällt eine Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe.

**Keimzellmutagene Wirkung.** Es werden nur Ergebnisse, die eindeutig den Oxidationsbitumen bzw. Destillationsbitumen zugeordnet werden können, bei der Bewertung der Keimzellmutagenität berücksichtigt.

#### *Destillations-/Air-Rectified-Bitumen*

Für Dämpfe und Aerosole aus Destillationsbitumen liegen keine Daten an Keimzellen vor. Im Blut von Exponierten sind selbst mit sensitiven Methoden keine Benzo[*a*]pyren-Addukte nachweisbar. Beim Menschen werden in Studien mit ausreichendem Umfang des Studienkollektivs und mit detaillierter Expositionsbeschreibung keine Hinweise auf eine erhöhte Genotoxizität oder Mutagenität (Häufigkeit an Mikronuklei, Chromosomenaberrationen, HPRT-Mutationen, SCE-Austauschraten, DNA-Strangbrüchen oder oxidativen DNA-Basenschädigungen) gefunden. In-vitro-Untersuchungen mit Extrakten oder Dämpfen an Bakterien im Salmonella-Mutagenitätstest und an Säugerzellen im Comet-Assay und Mikronukleustest sind mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung überwiegend negativ. Im Tierexperiment werden nach Inhalation in einigen Untersuchungen DNA-Addukte in Nase, Lunge und Alveolar-Makrophagen nachgewiesen, aber die Tests auf Mutationen an der Lunge am cII-Lokus an Ratten und Mäusen und am lacI-Lokus an Mäusen mit jeweils ca.  $100 \text{ mg/m}^3$  (mit  $300 \text{ ng Benzo}[a]\text{pyren/m}^3$ ) verlaufen negativ. Nach intratrachealer dreimaliger Gabe der zytotoxischen Dosierung von  $8,88 \text{ mg Destillationsbitumen/kg KG}$  und Tag werden Mikronuklei bei SD-Ratten induziert, nicht dagegen nach Inhalation von bis zu  $100 \text{ mg/m}^3$  (mit  $30 \text{ ng Benzo}[a]\text{pyren/m}^3$ ) bzw.  $641 \text{ mg/m}^3$ . Dämpfe und Aerosole aus Destillationsbitumen sind nach Inhalation systemisch verfügbar. Insgesamt ergeben die Daten zur Genotoxizität und die Abschätzung zu den PAK (siehe Vergleichsbetrachtung) keinen Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung, und Dämpfe und Aerosole aus **Destillations- und Air-Rectified-Bitumen** werden nicht in eine der Kategorien für Keimzellmutagene eingestuft.

*Oxidationsbitumen*

Für Dämpfe und Aerosole aus Oxidationsbitumen liegen keine Daten an Keimzellen vor. Bei Beschäftigten führt eine Exposition gegen Dämpfe und Aerosole aus Oxidationsbitumen zu Hinweisen auf eine erhöhte Strangbruchrate (Toraason et al. 2001). PAK-DNA-Addukte, gemessen als Benzo[*a*]pyren-DNA-Addukt, sind aufgrund einer Koexposition mit Kohlenteer nicht eindeutig dem Oxidationsbitumen zuzuordnen (Herbert et al. 1990 b). Bei Bakterien induzieren Oxidationsbitumen Mutationen. Weitere In-vitro-Studien mit Oxidationsbitumen liegen nicht vor. Zudem ist ein valider Mikronukleustest an Ratten nach Inhalation von bis zu 300 mg/m<sup>3</sup> (mit 1200 ng Benzo[*a*]pyren/m<sup>3</sup>) negativ verlaufen. Dämpfe und Aerosole aus Oxidationsbitumen sind systemisch verfügbar. Insgesamt reicht die Datenlage nicht aus, um diese als Keimzellmutagen einzustufen. Aber aufgrund der Mutationen in Bakterien und dem höheren Gehalt an Benzo[*a*]pyren in Kondensaten von Oxidationsbitumen (Parker et al. 2011) im Vergleich zu denen eines Straßenbaubitumens (Fuhst et al. 2007) sowie der systemischen Verfügbarkeit der inhalierten Dämpfe und Aerosole aus Oxidationsbitumen ergibt sich ein Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung, und Oxidationsbitumen werden in die Kategorie 3B für Keimzellmutagene eingestuft.

**Hautresorption.** Nach epikutaner Applikation von Bitumendampfkondensaten an Ratten entstehen systemische DNA-Addukte (Genevois et al. 1996; Begründung 2001). Eine Probandenstudie (Walter und Knecht 2007) deutet auf eine gute Resorption von Bitumenemissionen aus der Gasphase hin. Die bisherige Markierung mit „H“ wird daher beibehalten.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur Sensibilisierung liegen keine positiven Daten beim Tier und keine Befunde beim Menschen vor. Daher erfolgt weiterhin weder eine Markierung mit „Sa“ noch mit „Sh“.

## 7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2017) Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Agostini M, Ferro G, Burstyn I, Portengen L, Olsson A, Boffetta P, Kromhout H (2013) Does a more refined assessment of exposure to bitumen fume and confounders alter risk estimates from a nested case-control study of lung cancer among European asphalt workers? *Occup Environ Med* 70: 195–202, <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-100839>
- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2011) Begründung zur ERB zu Benzo[*a*]pyren in TRGS 910. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), [https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/910/910-benzo-a-pyren.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/910/910-benzo-a-pyren.pdf?__blob=publicationFile&v=2)

## 1360 MAK Value Documentations

- AGS (2015) Begründung zu Vanadiumverbindungen in TRGS 900. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA),  
[https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/900/900-vanadiumverbindungen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/900/900-vanadiumverbindungen.pdf?__blob=publicationFile&v=2)
- AGS (2017) Begründung zu Nickelverbindungen in TRGS 910. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA),  
[https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/910/910-nickel.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/910/910-nickel.pdf?__blob=publicationFile&v=2)
- Akkineni LK, Zeisig M, Baranczewski P, Ekstrom LG, Möller L (2001) Formation of DNA adducts from oil-derived products analyzed by <sup>32</sup>P-HPLC. *Arch Toxicol* 74: 720–731s
- API (American Petroleum Institute) (1984 a) Mutagenicity evaluation studies in the rat bone marrow cytogenetic assay and in the mouse lymphoma forward mutation assay. Vacuum residuum-sample 81-13. Studie durchgeführt von Litton Bionetics Inc. API Med Res Publ Report 31-30614, API, Washington, DC
- API (1984 b) Mutagenicity evaluation studies in the rat bone marrow cytogenetic assay and in the mouse lymphoma forward mutation assay. Vacuum residuum-sample 81-14. Studie durchgeführt von Litton Bionetics Inc. API Med Res Publ Report 31-30615, API, Washington, DC
- Asphalt Institute and Eurobitume (2015) The Bitumen Industry – A Global Perspective. 3rd edn. Asphalt Institute Inc. and European Bitumen Association-Eurobitume
- Bacaksiz A, Kayaalti Z, Soylemez E, Tutkun E, Soylemezoglu T (2014) Lymphocyte DNA damage in Turkish asphalt workers detected by the comet assay. *Int J Environ Health Res* 24: 11–17,  
<https://doi.org/10.1080/09603123.2013.773586>
- BAFA (Bundesamt für Wirtschaft und Ausfuhrkontrolle) (2018) Entwicklung der Mineralölausfuhr (1995–2017),  
[https://www.bafa.de/SiteGlobals/Forms/Suche/Expertensuche/Servicesuche\\_Formular.html;jsessionid=E1BE47D6CC04DAFB820BBEAFC069FFCC.2\\_cid378?nn=8062072&resourceId=8061882&input\\_=8443806&pageLocale=de&templateQueryString=Entwicklung+der+Mineral%C3%B6lausfuhr&submit.x=9&submit.y=10](https://www.bafa.de/SiteGlobals/Forms/Suche/Expertensuche/Servicesuche_Formular.html;jsessionid=E1BE47D6CC04DAFB820BBEAFC069FFCC.2_cid378?nn=8062072&resourceId=8061882&input_=8443806&pageLocale=de&templateQueryString=Entwicklung+der+Mineral%C3%B6lausfuhr&submit.x=9&submit.y=10)
- Behrens T, Schill W, Ahrens W (2009) Elevated cancer mortality in a German cohort of bitumen workers: extended follow-up through 2004. *J Occup Environ Hyg* 6: 555–561,  
<https://doi.org/10.1080/15459620903077682>
- Bergdahl IA, Järholm B (2003) Cancer morbidity in Swedish asphalt workers. *Am J Ind Med* 43: 104–108,  
<https://doi.org/10.1002/ajim.10157>
- Binet S, Bonnet P, Brandt H, Castagnaro M, Delsaut P, Fabries JF, Huynh CK, Lafontaine M, Morel G, Nunge H, Rihn B, Vu Duc T, Wrobel T (2002) Development and validation of a new bitumen fume generation system which generates polycyclic aromatic hydrocarbon concentrations proportional to fume concentrations. *Ann Occup Hyg* 46: 617–628
- Bittighofer P, Zinser D, Fliedner TM, Reichenbach K (1983) Belastung und Beanspruchung von Arbeitern im Straßenbau durch Asphalt-Bitumen. In: 23. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e V, 1983. Genter Verlag, Stuttgart, 439–444
- Blackburn GR, Deitch RA, Schreiner CA, Mackerer CR (1986) Predicting carcinogenicity of petroleum distillation fractions using a modified Salmonella mutagenicity assay. *Cell Biol Toxicol* 2: 63–84

- Boczka G, Przyjazny A, Kaminski M (2014) Characteristics of volatile organic compounds emission profiles from hot road bitumens. *Chemosphere* 107: 23–30, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.02.070>
- Boffetta P, Burstyn I, Partanen T, Kromhout H, Svane O, Langard S, Järholm B, Frentzel-Beyme R, Kauppinen T, Stücker I, Shaham J, Heederik D, Ahrens W, Bergdahl I, Cené S, Ferro G, Heikkilä P, Hooiveld M, Johansen C, Randem B, Schill W (2001) IARC epidemiological study of cancer mortality among European Asphalt workers. IARC Internal Report No. 01/003, IARC, Lyon, France
- Boffetta P, Burstyn I, Partanen T, Kromhout H, Svane O, Langard S, Järholm B, Frentzel-Beyme R, Kauppinen T, Stücker I, Shaham J, Heederik D, Ahrens W, Bergdahl I, Cené S, Ferro G, Heikkilä P, Hooiveld M, Johansen C, Randem B, Schill W (2003 a) Cancer mortality among European asphalt workers: an international epidemiological study. I. Results of the analysis based on job titles. *Am J Ind Med* 43: 18–27, <https://doi.org/10.1002/ajim.10181>
- Boffetta P, Burstyn I, Partanen T, Kromhout H, Svane O, Langard S, Järholm B, Frentzel-Beyme R, Kauppinen T, Stücker I, Shaham J, Heederik D, Ahrens W, Bergdahl I, Cené S, Ferro G, Heikkilä P, Hooiveld M, Johansen C, Randem B, Schill W (2003 b) Cancer mortality among European asphalt workers: an international epidemiological study. II. Exposure to bitumen fume and other agents. *Am J Ind Med* 43: 28–39, <https://doi.org/10.1002/ajim.10182>
- Bolliet C, Juery C, Thiebaut B (2013) Impact of oxidation process on polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) content in bitumen. *J Occup Environ Hyg* 10: 435–445, <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.801820>
- Bonassi S, Fenech M, Lando C, Lin YP, Ceppi M, Chang WP, Holland N, Kirsch-Volders M, Zeiger E, Ban S, Barale R, Bigatti MP, Bolognesi C, Jia C, Di Giorgio M, Ferguson LR, Fucic A, Lima OG, Hrelia P, Krishnaja AP, Lee TK, Migliore L, Mikhalevich L, Mirkova E, Mosesso P, Müller WU, Odagiri Y, Scarffi MR, Szabova E, Vorobtsova I, Vral A, Zijno A (2001) Human MicroNucleus project: international database comparison for results with the cytokinesis-block micronucleus assay in human lymphocytes: I. Effect of laboratory protocol, scoring criteria, and host factors on the frequency of micronuclei. *Environ Mol Mutagen* 37: 31–45
- Booth ED, Brandt HC, Loose RW, Watson WP (1998) Correlation of <sup>32</sup>P-postlabelling-detection of DNA adducts in mouse skin in vivo with the polycyclic aromatic compound content and mutagenicity in Salmonella typhimurium of a range of oil products. *Arch Toxicol* 72: 505–513
- Bottin MC, Gate L, Rihn B, Micillino JC, Nathalie M, Martin A, Nunge H, Morel G, Wrobel R, Ayi-Fanou L, Champmartin C, Keith G, Binet S (2006) Genotoxic effects of bitumen fumes in Big Blue<sup>®</sup> transgenic rat lung. *Mutat Res* 596: 91–105, <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.12.005>
- Breuer D (2008 a) Methode 6305/2, Bitumen (Dämpfe und Aerosole, Bitumenkondensat-Standard) In: IFA Arbeitsmappe (IFA Folder). Erich Schmidt Verlag, Berlin, <https://www.ifa-arbeitsmappedigital.de/6305.2>
- Breuer D (2008 b) Methode 6305/1, Bitumen (Dämpfe und Aerosole, Mineralölstandard) In: IFA Arbeitsmappe (IFA Folder). Erich Schmidt Verlag, Berlin, <https://www.ifa-arbeitsmappedigital.de/6305.1>

## 1362 MAK Value Documentations

- Breuer D, Hahn JU, Höber D, Emmel C, Musanke U, Rühl R, Spickenheuer A, Raulf-Heimsoth M, Bramer R, Seidel A, Schilling B, Heinze E, Kendzia B, Marczynski B, Welge P, Angerer J, Brüning T, Pesch B (2011) Air sampling and determination of vapours and aerosols of bitumen and polycyclic aromatic hydrocarbons in the Human Bitumen Study. *Arch Toxicol* 85, Suppl 1: S11–S20,  
<https://doi.org/10.1007/s00204-011-0678-1>
- Burgaz S, Erdem O, Karahalil B, Karakaya AE (1998) Cytogenetic biomonitoring of workers exposed to bitumen fumes. *Mutat Res* 419: 123–130
- Burstyn I, Kromhout H, Kauppinen T, Heikkilä P, Boffetta P (2000) Statistical modelling of the determinants of historical exposure to bitumen and polycyclic aromatic hydrocarbons among paving workers. *Ann Occup Hyg* 44: 43–56
- Burstyn I, Boffetta P, Kauppinen T, Heikkilä P, Svane O, Partanen T, Stücker I, Frentzel-Beyme R, Ahrens W, Merzenich H, Heederik D, Hooiveld M, Langård S, Randem BG, Järholm B, Bergdahl I, Shaham J, Ribak J, Kromhout H (2003) Estimating exposures in the asphalt industry for an international epidemiological cohort study of cancer risk. *Am J Ind Med* 43: 3–17,  
<https://doi.org/10.1002/ajim.10183>
- Burstyn I, Kromhout H, Johansen C, Langård S, Kauppinen T, Shaham J, Ferro G, Boffetta P (2007) Bladder cancer incidence and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among asphalt pavers. *Occup Environ Med* 64: 520–526,  
<https://doi.org/10.1136/oem.2006.029801>
- Campo L, Calisti R, Polledri E, Barretta F, Stopponi R, Massacesi S, Bertazzi PA, Fustinoni S (2011) Assessment of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in asphalt workers by measurement of urinary 1-hydroxypyrene (ital). *Med Lav* 102: 484–493
- Cavallari JM, Osborn LV, Snawder JE, Kriech AJ, Olsen LD, Herrick RE, McClean MD (2012) Predictors of airborne exposures to polycyclic aromatic compounds and total organic matter among hot-mix asphalt paving workers and influence of work conditions and practices. *Ann Occup Hyg* 56: 138–147,  
<https://doi.org/10.1093/annhyg/mer088>
- Cavallo D, Ursini CL, Bavazzano P, Cassinelli C, Frattini A, Perniconi B, Di Francesco A, Ciervo A, Rondinone B, Iavicoli S (2006) Sister chromatid exchange and oxidative DNA damage in paving workers exposed to PAHs. *Ann Occup Hyg* 50: 211–218,  
<https://doi.org/10.1093/annhyg/mei072>
- Celik A, Yildirim S, Ekinci SY, Tasdelen B (2013) Biomonitoring for the genotoxic assessment in road construction workers as determined by the buccal micronucleus cytome assay. *Ecotoxicol Environ Saf* 92: 265–270,  
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.01.030>
- Clark CR, Burnett DM, Parker CM, Arp EW, Swanson MS, Minsavage GD, Kriech AJ, Osborn LV, Freeman JJ, Barter RA, Newton PE, Beazley SL, Stewart CW (2011) Asphalt fume dermal carcinogenicity potential: I. dermal carcinogenicity evaluation of asphalt (bitumen) fume condensates. *Regul Toxicol Pharmacol* 61: 9–16,  
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.04.003>
- Davies M (1996) A large outbreak of bitumen-induced phototoxicity in a dockyard. *Contact Dermatitis* 35: 188–189

- De Meo M, Genevois C, Brandt H, Laget M, Bartsch H, Castegnaro M (1996) In vitro studies of the genotoxic effects of bitumen and coal-tar fume condensates: comparison of data obtained by mutagenicity testing and DNA adduct analysis by <sup>32</sup>P-postlabelling. *Chem Biol Interact* 101: 73–88
- Dhondge A, Surendran S, Seralathan MV, Naoghare PK, Krishnamurthi K, Devi SS, Chakrabarti T (2012) Cellular alterations and modulation of protein expression in bitumen-challenged human osteoblast cells. *Environ Sci Pollut Res Int* 19: 4030–4041, <https://doi.org/10.1007/s11356-012-0879-z>
- Ellingsen DG, Ulvestad B, Andersson L, Barregard L (2010) Pneumoproteins and inflammatory biomarkers in asphalt pavers. *Biomarkers* 15: 498–507, <https://doi.org/10.3109/1354750x.2010.490305>
- Engholm G, Englund A, Linder B (1991) Mortality and cancer incidence in Swedish road paving asphalt workers and roofers. *Eur Asphalt Mag* 1: 62–67
- Eurobitume (2018) Angaben zum Produktionsvolumen, Mitteilung per E-mail vom 04.05.2018
- Fayerweather WE (2007) Meta-analysis of lung cancer in asphalt roofing and paving workers with external adjustment for confounding by coal tar. *J Occup Environ Hyg* 4: 175–200
- Fenga C, Loreto C, Caltabiano C, Germano D (2000) Heat Shock Protein 27 is overexpressed in the skin of bitumen exposed workers. Early observations. *Boll Soc Ital Biol Sper* 76: 81–86
- Freeman JJ, Schreiner CA, Beazley S, Burnett DM, Clark CR, Mahagaokar S, Parker CM, Stewart CW, Swanson MS, Arp EW (2011) Asphalt fume dermal carcinogenicity potential: II. Initiation-promotion assay of Type III built-up roofing asphalt. *Regul Toxicol Pharmacol* 61: 17–22, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.05.008>
- Fuhst R, Creutzenberg O, Ernst H, Hansen T, Pohlmann G, Preiss A, Rittinghausen S (2007) 24 month inhalation carcinogenicity study of bitumen fumes in wistar (WU) rats. *J Occup Environ Hyg* 4: 20–43
- Gage SL, Robertson JM, Donnelly KC, Hagen AP (1991) Qualitative assessment of the mutagenicity of road coating asphalt. *Bull Environ Contam Toxicol* 47: 617–622
- Gate L, Langlais C, Micillino JC, Nunge H, Bottin MC, Wrobel R, Binet S (2006) Bitumen fume-induced gene expression profile in rat lung. *Toxicol Appl Pharmacol* 215: 83–92, <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.01.012>
- Gate L, Bottin M-C, Rihn B, Micillino JC, Monhoven N, Nunge H, Morel G, Wrobel R, Champmartin C, Keith G, Binet S (2007) Assessment of the pulmonary genotoxicity of bitumen fumes in Big Blue<sup>®</sup> transgenic rats. *J Occup Environ Hyg* 4: 217–219
- Geller F, Urfer W, Golka K (2008) Bladder cancer and occupational exposures in North Rhine-Westphalia, Germany. *J Toxicol Environ Health A* 71: 856–858, <https://doi.org/10.1080/15287390801987956>
- Genevois C, Brandt H, Bartsch H, Obrecht-Pflumio S, Wild C, Castegnaro M (1996) Formation of DNA adducts in skin, lung and lymphocytes after skin painting of rats with undiluted bitumen or coal-tar fume condensates. *Polycyclic Aromat Compd* 8: 75–92
- Genevois C, Pfohl-Leszkowicz A, Boillot K, Brandt H, Castegnaro M (1998) Implication of cytochrome P-450 1A isoforms and the AH receptor in the genotoxicity of coal-tar fume condensate and bitumen fume condensates. *Environ Toxicol Pharmacol* 5: 283–294
- Genevois-Charneau C, Binet S, Bonnet P, Lafontaine M, Brandt H, Kriech A, de Groot PC, Wissel H, Garren L, Morele Y, Nunge H, Castegnaro M (2001) Inhalation study on exposure to bitu-

## 1364 MAK Value Documentations

- men fumes: formation of DNA adducts in various rat tissues following nose-only inhalation. *Polycyclic Aromat Compd* 18: 427–449
- Gesprächskreis Bitumen (2009) *Temperaturabgesenkte Asphalte*, <https://www.bgbau.de/fileadmin/Gisbau/BitumenBroschuere.pdf>
- Goodrich JL, Goodrich JE, Kari WJ (1986) Asphalt composition tests: their application and relation to field performance. *Transportation Research Record* 1096: 146–167
- Goyak KO, McKee RH, Minsavage GD, McGowan C, Daughtrey WC, Freeman JJ (2011) Paving asphalt products exhibit a lack of carcinogenic and mutagenic activity. *Int J Toxicol* 30: 492–497, <https://doi.org/10.1177/1091581811415700>
- Halter R, Hansen T, Seidel A, Ziemann C, Borlak J (2007) Importance of DNA-adduct formation and gene expression profiling of disease candidate genes in rats exposed to bitumen fumes. *J Occup Environ Hyg* 4: 44–64
- Hansen ES (1989 a) Cancer incidence in an occupational cohort exposed to bitumen fumes. *Scand J Work Environ Health* 15: 101–105
- Hansen ES (1989 b) Cancer mortality in the asphalt industry: a ten year follow up of an occupational cohort. *Br J Ind Med* 46: 582–585
- Heikila PR, Vaananen V, Hameila M, Linnainmaa K (2003) Mutagenicity of bitumen and asphalt fumes. *Toxicol In Vitro* 17: 403–412
- Herbert R, Marcus M, Wolff M, Perera FP, Andrews L, Godbold JH, Rivera M, Stefanidis M, Lu XQ, Landgrigan PJ, Santella RM (1990 a) A pilot study of detection of DNA adducts in white blood cells of roofers by <sup>32</sup>P-postlabelling. *IARC Sci Publ* 104: 205–214
- Herbert R, Marcus M, Wolff MS, Perera FP, Andrews L, Godbold JH, Rivera M, Stefanidis M, Lu XQ, Landgrigan PJ, Santella RM (1990 b) Detection of adducts of deoxyribonucleic acid in white blood cells of roofers by <sup>32</sup>P-postlabeling. *Scand J Work Environ Health* 16: 135–143
- Hong YC, Lee KH (1999) Enhancement of DNA damage and involvement of reactive oxygen species after exposure to bitumen with UVA irradiation. *Mutat Res* 426: 63–69
- Hooiveld M, Spee T, Burstyn I, Kromhout H, Heederik D (2003) Lung cancer mortality in a Dutch cohort of asphalt workers: evaluation of possible confounding by smoking. *Am J Ind Med* 43: 79–87, <https://doi.org/10.1002/ajim.10141>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2013) Bitumens and bitumen emmissions, and some N- and S-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Band 103, IARC, Lyon, FR, 9–303
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2018) Bitumen, GESTIS Gefahrstoffdatenbank, <http://limitvalue.ifa.dguv.de>
- ITEM (Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin) (2017) Angaben zur Umrechnung auf Bitumenkondensatstandard, Mitteilung per e-mail vom 11.10.2017
- Järholm B, Nordstrom G, Hogstedt B, Levin J-O, Wahlström J, Östman C, Bergendahl C (1999) Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and genotoxic effects on nonsmoking Swedish road pavement workers. *Scand J Work Environ Health* 25: 131–136
- Jöckel K-H, Ahrens W, Jahn I, Pohlabein H, Bolm-Audorff U (1998) Occupational risk factors for lung cancer: a case-control study in West Germany. *Int J Epidemiol* 27: 549–560
- Karaman A, Pirim I (2009) Exposure to bitumen fumes and genotoxic effects on Turkish asphalt workers. *Clin Toxicol (Phila)* 47: 321–326, <https://doi.org/10.1080/15563650902817393>

- Knecht U, Stahl S, Woitowitz HJ (1999) Handelsübliche Bitumensorten: PAH-Massegehalte und temperaturabhängiges Emissionsverhalten unter standardisierten Bedingungen. *Gefahrstoffe Reinh Luft* 59: 429–434
- Kriech AJ, Osborn LV, Wissel HL, Redman AP, Smith LA, Dobbs TE (2007) Generation of bitumen fumes using two fume generation protocols and comparison to worker industrial hygiene exposures. *J Occup Environ Hyg* 4, Suppl 1: 6–19, <https://doi.org/10.1080/15459620701358102>
- Kriech AJ, Emmel C, Osborn LV, Breuer D, Redman AP, Hoerber D, Bochmann F, Ruehl R (2010) Side-by-side comparison of field monitoring methods for hot bitumen emission exposures: the German IFA Method 6305, U.S. NIOSH Method 5042, and the total organic matter method. *J Occup Environ Hyg* 7: 712–725, <https://doi.org/10.1080/15459624.2010.529792>
- Kriech AJ, Schreiner CA, Osborn LV, Riley AJ (2017) Assessing cancer hazards of bitumen emissions – a case study for complex petroleum substances. *Crit Rev Toxicol* 48: 121–142, <https://doi.org/10.1080/10408444.2017.1391170>
- Lee BM, Baoyun Y, Herbert R, Hemminki K, Perera FP, Santella RM (1991) Immunologic measurement of polycyclic aromatic hydrocarbon-albumin adducts in foundry workers and roofers. *Scand J Work Environ Health* 17: 190–194
- Lesueur D (2009) The colloidal structure of bitumen: Consequences on the rheology and on the mechanisms of bitumen modification. *Adv Colloid Interface Sci* 145: 42–82
- Lindberg HK, Vaananen V, Jarventaus H, Suhonene S, Nygren J, Hämeilä M, Valtonen J, Heikkilä P, Norppa H (2008) Genotoxic effects of fumes from asphalt modified with waste plastic and tall oil pitch. *Mutat Res* 653: 82–90, <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.03.009>
- Lindberg SW, Agner T, Pedersen EB (2015) Phototoxic reaction after exposure to bitumen. *J Clin Exp Dermatol Res* 6: 3, <https://doi.org/10.4172/2155-9554.1000283>
- Loreto C, Rapisarda V, Carnazza ML, Musumeci G, D'Agata V, Valentino M, Martinez G (2007) Bitumen products alter bax, bcl-2 and cytokeratin expression: an in vivo study of chronically exposed road pavers. *J Cutan Pathol* 34: 699–704, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2006.00687.x>
- Ma JY, Yang HM, Barger MW, Siegel PD, Zhong B-Z (2002) Alteration of pulmonary cytochrome P-450 system: effects of asphalt fume condensate exposure. *J Toxicol Environ Health A* 65: 1247–1260, <https://doi.org/10.1080/152873902760125732>
- Ma C, Wang J, Luo J (2003 a) Exposure to asphalt fumes activates activator protein-1 through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway in mouse epidermal cells. *J Biol Chem* 278: 44265–44272, <https://doi.org/10.1074/jbc.M309023200>
- Ma JY, Rengasamy A, Frazer D, Barger MW, Hubbs AF, Battelli L, Tomblyn S, Stone S, Castranova V (2003 b) Inhalation exposure of rats to asphalt fumes generated at paving temperatures alters pulmonary xenobiotic metabolism pathways without lung injury. *Environ Health Perspect* 111: 1215–1221

## 1366 MAK Value Documentations

- Machado ML, Beatty PW, Fetzer JC, Glickman AH, McGinnis EL (1993) Evaluation of the relationship between PAH content and mutagenic activity of fumes from roofing and paving asphalts and coal tar pitch. *Fundam Appl Toxicol* 21: 492–499
- Major J, Jakab MG, Tompa A (1999) The frequency of induced premature centromere division in human populations occupationally exposed to genotoxic chemicals. *Mutat Res* 445: 241–249
- Major J, Jakab MG, Tompa A (2001) Working condition-related improvement in genotoxicological parameters of Hungarian road pavers. *J Toxicol Environ Health A* 62: 319–331, <https://doi.org/10.1080/152873901300018039>
- Marczynski B, Raulf-Heimsoth M, Preuss R, Kappler M, Schott K, Pesch B, Zoubek G, Hahn JU, Mensing T, Angerer J, Kafferlein HU, Bruning T (2006) Assessment of DNA damage in WBCs of workers occupationally exposed to fumes and aerosols of bitumen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 645–651, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0562>
- Marczynski B, Raulf-Heimsoth M, Spickenheuer A, Mensing T, Welge P, Forster K, Angerer J, Pesch B, Bramer R, Kafferlein HU, Breuer D, Hahn J-U, Bruning T (2007) Ambient and biological monitoring of exposure and genotoxic effects in mastic asphalt workers exposed to fumes of bitumen. *J Occup Environ Hyg* 4: 127–136
- Marczynski B, Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Kendzia B, Kafferlein HU, Vossians B, Borowitzki G, Lee EH, Bramer R, Bruning T (2010) Detection of DNA strand breaks by comet assay in sputum leucocytes of bitumen-exposed workers: a pilot study. *Hum Exp Toxicol* 29: 721–729, <https://doi.org/10.1177/0960327109359635>
- Marczynski B, Raulf-Heimsoth M, Spickenheuer A, Pesch B, Kendzia B, Mensing T, Engelhardt B, Lee EH, Schindler BK, Heinze E, Welge P, Bramer R, Angerer J, Breuer D, Kafferlein HU, Bruning T (2011) DNA adducts and strand breaks in workers exposed to vapours and aerosols of bitumen: associations between exposure and effect. *Arch Toxicol* 85, Suppl 1: 53–64, <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0682-5>
- McClellan MD, Rinehart RD, Ngo L, Eisen EA, Kelsey KT, Herrick RF (2004 a) Inhalation and dermal exposure among asphalt paving workers. *Ann Occup Hyg* 48: 663–671, <https://doi.org/10.1093/annhyg/meh062>
- McClellan MD, Rinehart RD, Ngo L, Eisen EA, Kelsey KT, Wiencke JK, Herrick RF (2004 b) Urinary 1-hydroxypyrene and polycyclic aromatic hydrocarbon exposure among asphalt paving workers. *Ann Occup Hyg* 48: 565–578, <https://doi.org/10.1093/annhyg/meh044>
- McClellan MD, Rinehart RD, Sapkota A, Cavallari JM, Herrick RF (2007 a) Dermal exposure and urinary 1-hydroxypyrene among asphalt roofing workers. *J Occup Environ Hyg* 4, Suppl 1: 118–126, <https://doi.org/10.1080/15459620701334756>
- McClellan MD, Wiencke JK, Kelsey KT, Varkonyi A, Ngo L, Eisen EA, Herrick RF (2007 b) DNA adducts among asphalt paving workers. *Ann Occup Hyg* 51: 27–34, <https://doi.org/10.1093/annhyg/mel069>
- McClellan MD, Osborn LV, Snawder JE, Olsen LD, Kriech AJ, Sodin A, Li Z, Smith JP, Sammons DL, Herrick RF, Cavallari JM (2012) Using urinary biomarkers of polycyclic aromatic compound exposure to guide exposure-reduction strategies among asphalt paving workers. *Ann Occup*

- Hyg 56: 1013–1024,  
<https://doi.org/10.1093/annhyg/mes058>
- McGowan C, Daughtrey W, Freeman J, McKee R (1992) Lack of carcinogenic and mutagenic activity with asphalt products. *Toxicologist* 12: 1484A
- Micillino JC, Coulais C, Binet S, Bottin MC, Keith G, Moulin D, Rihn BH (2002) Lack of genotoxicity of bitumen fumes in transgenic mouse lung. *Toxicology* 170: 11–20
- Monarca S, Pasquini R, Scassellati Sforzolini G, Savino A, Bauleo FA, Angeli G (1987) Environmental monitoring of mutagenic/carcinogenic hazards during road paving operations with bitumens. *Int Arch Occup Environ Health* 59: 393–402
- Mundt KA, Dell LD, Crawford L, Sax SN, Boffetta P (2018) Cancer risk associated with exposure to bitumen and bitumen fumes: an updated systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med* 60: e6–e54,  
<https://doi.org/10.1097/jom.0000000000001202>
- Murray EB, Edwards JW (2005) Differential induction of micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) (MOCA) and bitumen fumes. *Rev Environ Health* 20: 163–176
- Neghab M, Zare Derisi F, Hassanzadeh J (2015) Respiratory symptoms and lung functional impairments associated with occupational exposure to asphalt fumes. *Int J Occup Environ Med* 6: 113–121,  
<https://doi.org/10.15171/ijoem.2015.473>
- Neghab M, Zare Derisi F, Hassanzadeh J, Dirin V, Heidari S (2016) Toxic responses of different organs following occupational exposure to sub-threshold limit value levels of paving asphalt fumes. *Toxicol Environ Chem* 99: 331–339,  
<https://doi.org/10.1080/02772248.2016.1172581>
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1998 a) Method 5042, Benzene-soluble fraction and total particulate (asphalt fume), Registry of toxic effects of chemical substances (RTECS), Datenbankauszug, NIOSH, Cincinnati, OH, USA
- NIOSH (1998 b) Method 5506, Polycyclic aromatic hydrocarbons by HPLC, Registry of toxic effects of chemical substances (RTECS), Datenbankauszug, NIOSH, Cincinnati, OH, USA
- NIOSH (1998 c) Method 5800, Polycyclic Aromatic Compounds, Total (PACs), Registry of toxic effects of chemical substances (RTECS), Datenbankauszug, NIOSH, Cincinnati, OH, USA
- Olsson A, Kromhout H, Agostini M, Hansen J, Lassen CF, Johansen C, Kjaerheim K, Langård S, Stücker I, Ahrens W, Behrens T, Lindbohm ML, Heikkilä P, Heederik D, Portengen L, Shaham J, Ferro G, de Vocht F, Burstyn I, Boffetta P (2010) A case-control study of lung cancer nested in a cohort of European asphalt workers. *Environ Health Perspect* 118: 1418–1424,  
<https://doi.org/10.1289/ehp.0901800>
- Pan SY, Ugnat AM, Mao Y (2005) Occupational risk factors for brain cancer in Canada. *J Occup Environ Med* 47: 704–717
- Parker CM, Schreiner CA, Hallmark N, Kriech AJ, Osborn LV, Fuhst R, Buschmann J, Ernst H, Hansen T, Pohlmann G, Preiss A, Ziemann C (2011) Evaluation of reproductive/developmental and repeated dose (subchronic) toxicity and cytogenetic effects in rats of a roofing asphalt fume condensate by nose-only inhalation. *Regul Toxicol Pharmacol* 59: 445–453,  
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.01.010>

## 1368 MAK Value Documentations

- Pasquini R, Taningher M, Monarca S, Pala M, Angeli G (1989) Chemical composition and genotoxic activity of petroleum derivatives collected in two working environments. *J Toxicol Environ Health* 27: 225–238, <https://doi.org/10.1080/15287398909531293>
- Pasquini R, Scassellati Sforzolini G, Monarca S, Fatigoni C (1992) In vivo study of genotoxicity markers and enzymatic induction capability of bitumen sample. *J Occup Med Toxicol* 1: 181–197
- Perico A, Gottardi M, Boddi V, Bavazzano P, Lanciotti E (2001) Assessment of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in police in Florence, Italy, through personal air sampling and biological monitoring of the urinary metabolite 1-hydroxypyrene. *Arch Environ Health* 56: 506–512
- Pesch B, Spickenheuer A, Kendzia B, Schindler BK, Welge P, Marczyński B, Rihs H-P, Raulf-Heimsoth M, Angerer J, Brüning T (2011) Urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in workers exposed to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol* 85, Suppl 1: 29–39, <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0680-7>
- Phillips DH, Castegnaro M (1999) Standardization and validation of DNA adduct postlabelling methods: report of interlaboratory trials and production of recommended protocols. *Mutagenesis* 14: 301–315
- Pohlmann G, Preiss A, Koch W, Kock H, Elend M, Raabe M (2006 a) Collection, validation and generation of bitumen fumes for inhalation studies in rats Part 3: Regeneration of bitumen fumes, inhalation setup, validation. *Ann Occup Hyg* 50: 813–819, <https://doi.org/10.1093/annhyg/mel055>
- Pohlmann G, Preiss A, Levsen K, Raabe M, Koch W (2006 b) Collection, validation and generation of bitumen fumes for inhalation studies in rats Part 2: Collection of bitumen fumes from storage tanks. *Ann Occup Hyg* 50: 805–812, <https://doi.org/10.1093/annhyg/mel048>
- Preiss A, Koch W, Kock H, Elend M, Raabe M, Pohlmann G (2006) Collection, validation and generation of bitumen fumes for inhalation studies in rats Part 1: Workplace samples and validation criteria. *Ann Occup Hyg* 50: 789–804, <https://doi.org/10.1093/annhyg/mel047>
- Pukkala EI (1995) Cancer risk by social class and occupation: a survey of 109,000 cancer cases among Finns of working age. In: Wahrendorf J (Hrsg) *Contributions to epidemiology and biostatistics, Band 7*, Karger, Basel
- Qian HW, Ong T, Whong WZ (1996) Induction of micronuclei in cultured mammalian cells by fume condensates of roofing asphalt. *Am J Ind Med* 29: 554–559
- Qian HW, Ong T, Nath J, Whong WZ (1998) Induction of DNA adducts in vivo in rat lung cells by fume condensates of roofing asphalt. *Teratog Carcinog Mutagen* 18: 131–140
- Qian H, Whong W, Olsen L, Nath J, Ong T (1999) Induction of micronuclei in V79 cells by fractions of roofing asphalt fume condensate. *Mutat Res* 441: 163–170
- Randem BG, Burstyn I, Langard S, Svane O, Järholm B, Kauppinen T, Bergdahl IA, Johansen C, Hansen J, Partanen T, Kromhout H, Ferro G, Boffetta P (2004 a) Cancer incidence of Nordic asphalt workers. *Scand J Work Environ Health* 30: 350–355
- Randem BG, Ulvestad B, Burstyn I, Kongerud J (2004 b) Respiratory symptoms and airflow limitation in asphalt workers. *Occup Environ Med* 61: 367–369

- Rapisarda V, Carnazza ML, Caltabiano C, Loreto C, Musumeci G, Valentino M, Martinez G (2009) Bitumen products induce skin cell apoptosis in chronically exposed road pavers. *J Cutan Pathol* 36: 781–787,  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.01140.x>
- Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Schott K, Kappler M, Preuss R, Marczynski B, Angerer J, Rihs HP, Hahn JU, Merget R, Brüning T (2007) Irritative effects of fumes and aerosols of bitumen on the airways: results of a cross-shift study. *Arch Toxicol* 81: 35–44
- Raulf-Heimsoth M, Marczynski B, Spickenheuer A, Pesch B, Welge P, Rühl R, Bramer R, Kendzia B, Heinze E, Angerer J, Brüning T (2011 a) Bitumen workers handling mastic versus rolled asphalt in a tunnel: assessment of exposure and biomarkers of irritation and genotoxicity. *Arch Toxicol* 85, Suppl 1: 81–87,  
<https://doi.org/10.1007/s00204-011-0685-2>
- Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Kendzia B, Spickenheuer A, Marczynski B, Merget R, Brüning T (2011 b) Irritative effects of vapours and aerosols of bitumen on the airways assessed by non-invasive methods. *Arch Toxicol* 85, Suppl 1: 41–52,  
<https://doi.org/10.1007/s00204-011-0681-6>
- Raulf-Heimsoth M, Pesch B, Rühl R, Brüning T (2011 c) The Human Bitumen Study: executive summary. *Arch Toxicol* 85, Suppl 1: 3–9,  
<https://doi.org/10.1007/s00204-011-0679-0>
- Reinke G, Swanson M, Paustenbach D, Beach J (2000) Chemical and mutagenic properties of asphalt fume condensates generated under laboratory and field conditions. *Mutat Res* 469: 41–50
- Rhomberg LR, Mayfield DB, Goodman JE, Butler EL, Nascarella MA, Williams DR (2015) Quantitative cancer risk assessment for occupational exposures to asphalt fumes during built-up roofing asphalt (BURA) operations. *Crit Rev Toxicol* 45: 873–918,  
<https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1094450>
- Richiardi L, Boffetta P, Simonato L, Forastiere F, Zambon P, Fortes C, Gaborieau V, Merletti F (2004) Occupational risk factors for lung cancer in men and women: a population-based case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 15: 285–294,  
<https://doi.org/10.1023/B:CACO.0000024223.91059.ed>
- Rumler R, Rühl R, Nies E, Rode P, Heger M (2007) Health complaints of German mastic asphalt workers. *J Occup Environ Hyg* 4, Suppl 1: 233–236,  
<https://doi.org/10.1080/15459620701337635>
- Schaffer A, Shafir A, Suprun H, Calabrezzi R (1985) Ergebnisse der Gesundheitsüberwachung von Bitumen-Asphalt-Arbeitern. *Arbeitsmed Sozialmed Praeventivmed* 20: 205–207
- Sellappa S, Mani B, Keyan KS (2011) Cytogenetic biomonitoring of road paving workers occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Asian Pac J Cancer Prev* 12: 713–717
- Serdar B, Lee D, Dou Z (2012) Biomarkers of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and DNA damage: a cross-sectional pilot study among roofers in South Florida. *BMJ Open* 2: e001318,  
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001318>
- Serdar B, Brindley S, Dooley G, Volckens J, Juarez-Colunga E, Gan R (2016) Short-term markers of DNA damage among roofers who work with hot asphalt. *Environ Health* 15: 99,  
<https://doi.org/10.1186/s12940-016-0182-4>
- Shamsuddin A, Sinopoli N, Hemminki K, Boesch R, Harris C (1985) Detection of benzo(a)pyrene DNA adducts in human white blood cells. *Cancer Res* 45: 66–68

## 1370 MAK Value Documentations

- Sivak A, Menzies K, Beltis K, Worthington J, Ross A (1989) Assessment of the cocarcinogenic/promoting activity of asphalt fumes. Arthur D Little Inc., Cambridge, MA USA, NIOSH, Cincinnati, OH, USA, PB91110213, <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB91110213.xhtml#>
- Sobus JR, McClean MD, Herrick RF, Waidyanatha S, Onyemauwa F, Kupper LL, Rappaport SM (2009) Investigation of PAH biomarkers in the urine of workers exposed to hot asphalt. *Ann Occup Hyg* 53: 551–560, <https://doi.org/10.1093/annhyg/mep041>
- Sonntag H-G, Erdinger L (1989) Gutachterliche Stellungnahme zur Frage der gesundheitlichen Relevanz von Emissionen aus Bitumen-Dachbahnen bei Temperaturen von bis zu 80 °C. Hygiene-Institut der Universität Heidelberg
- Sörensen A, Wichert B (2009) Asphalt and Bitumen. In: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry, Wiley-VCH, Weinheim
- Tolos WP, Shaw PB, Lowry LK, MacKenzie BA, Deng J-F, Markel HL (1990) 1-Pyrenol: a biomarker for occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Appl Occup Environ Hyg*: 303–309
- Tompa A, Jakab MG, Biró A, Magyar B, Major J (2007) Health, genotoxicology, and immune status of road pavers in Hungary. *J Occup Environ Hyg* 4: 154–162
- Toraason M, Hayden C, Marlow D, Rinehart R, Mathias P, Werren D, DeBord DG, Reid TM (2001) DNA strand breaks, oxidative damage, and 1-OH pyrene in roofers with coal-tar pitch dust and/or asphalt fume exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 74: 396–404
- Trumbore D, Osborn L, Blackburn G, Niebo R, Kriech A, Maxim LD (2011) Effect of oxidation and extent of oxidation on biologically active PACs in asphalt products. *Inhal Toxicol* 23: 745–761, <https://doi.org/10.3109/08958378.2011.608742>
- Ulvestad B, Randem BG, Skare Ø, Aaløkken TM, Myranek GK, Elihn K, Lund MB (2017) Lung function in asphalt pavers: a longitudinal study. *Int Arch Occup Environ Health* 90: 63–71, <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1173-z>
- Väänänen V, Hämeilä M, Kontsas H, Peltonen K, Heikkilä P (2003) Air concentrations and urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons among paving and remixing workers. *J Environ Monit* 5: 739–746
- Väänänen V, Elovaara E, Nykyri E, Santonen T, Heikkilä P (2006) Road pavers' occupational exposure to asphalt containing waste plastic and tall oil pitch. *J Environ Monit* 8: 89–99, <https://doi.org/10.1039/b513505b>
- Walter D, Knecht U (2007) Standardized investigation of percutaneous absorption of bitumen emission in humans. *J Occup Environ Hyg* 4: 144–153
- Wang J, Lewis DM, Castranova V, Frazer DG, Goldsmith T, Tomblyn S, Simpson J, Stone S, Afshari A, Siegel PD (2001) Characterization of asphalt fume composition under simulated road paving conditions by GC/MS and microflow LC/quadrupole time-of-flight MS. *Anal Chem* 73: 3691–3700
- Wang JJ, Frazer DG, Law B, Lewis DM (2003 a) Identification and quantification of urinary benzo[a]pyrene and its metabolites from asphalt fume exposed mice by microflow LC coupled to hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Analyst* 128: 864–870
- Wang JJ, Marshall WD, Frazer DG, Law B, Lewis DM (2003 b) Characterization of DNA adducts from lung tissue of asphalt fume-exposed mice by nanoflow liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Anal Biochem* 322: 79–88, <https://doi.org/10.1016/j.ab.2003.07.001>

- Watkins DK, Chiazzie Jr L, Fryar CD, Fayerweather W (2002) A case control study of lung cancer and non-malignant respiratory disease among employees in asphalt roofing manufacturing and asphalt production. *J Occup Environ Med* 44: 551–558
- Welge P, Marczynski B, Raulf-Heimsoth M, Spickenheuer A, Kendzia B, Heinze E, Angerer J, Käfferlein HU, Pesch B, Brüning T (2011) Assessment of micronuclei in lymphocytes from workers exposed to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol* 85, Suppl 1: 65–71, <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0683-4>
- Yilmaz ÖH, Bal C, Neselioglu S, Büyükşekerci M, Gündüzöz M, Eren F, Tutkun L, Yilmaz FM (2016) Thiol/disulfide homeostasis in asphalt workers. *Arch Environ Occup Health* 71: 268–272, <https://doi.org/10.1080/19338244.2015.1076760>
- Zhao HW, Yin XJ, Frazer D, Büyükşekerci M, Gündüzöz M, Eren F, Tutkun L, Yilmaz FM (2004) Effects of paving asphalt fume exposure on genotoxic and mutagenic activities in the rat lung. *Mutat Res* 557: 137–149

abgeschlossen am 22.03.2017