

# Humanbiomonitoring nach akuter Exposition und unfallartigen Ereignissen

## Beurteilungswerte in biologischem Material

T. Jäger<sup>1</sup>  
M. Bader<sup>1</sup>  
T. Göen<sup>2</sup>  
H. Drexler<sup>3,\*</sup>  
A. Hartwig<sup>4,\*</sup>  
MAK Commission<sup>5,\*</sup>

### Keywords

Humanbiomonitoring;  
Probenahmezeitpunkt;  
Kurzzeitexposition; unfallartige  
Ereignisse

- <sup>1</sup> BASF SE, Corporate Health Management FEH/CB-H 306, Carl-Bosch-Straße 38, 67056 Ludwigshafen
- <sup>2</sup> Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen
- <sup>3</sup> Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen
- <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: H. Drexler ([hans.drexler@fau.de](mailto:hans.drexler@fau.de)), A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

## Abstract

Human biomonitoring (HBM) is a well-established tool in occupational medicine, particularly for the prevention of health effects after chronic exposure. However, there are also exceptional short-term exposures or accident-related events which require a toxicological risk assessment. The German Permanent Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area deliberated and summarised basic information and recommendations on human biomonitoring after acute exposure. The design and implementation of sampling procedures, e. g. the choice of the sampling time, biological material and target biomarkers, must be carried out with special attention to validity and interpretability of the analytical results. Since no specific assessment values for HBM results after acute short-term exposure are currently available, the medical-toxicological evaluation and communication could use the established assessment values for long-term exposure as a rough benchmark. But this approach requires the additional consideration of specific toxicokinetics of the hazardous substance and the target biomarker as well as of the exposure situation, i. e. duration and route of exposure.

### Citation Note:

Jäger T, Bader M, Göen T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission.  
Humanbiomonitoring nach akuter Exposition und unfallartigen Ereignissen. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Sep;6(3):Doc065.  
DOI: [https://doi.org/10.34865/bbgeneraldgt6\\_3or](https://doi.org/10.34865/bbgeneraldgt6_3or)

Manuskript abgeschlossen:  
16 Mrz 2020

Publikationsdatum:  
30 Sep 2021

Lizenz: Dieses Werk ist  
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).



## 1 Einleitung

Im Allgemeinen geht man bei der Gefährdungsbeurteilung für Beschäftigte am Arbeitsplatz von relativ gleichmäßigen oder zumindest regelmäßig wiederkehrenden Expositionssituationen aus. Allerdings treten auch außergewöhnliche Kurzzeitexpositionen oder unfallartige Ereignisse auf, für die dann ebenfalls das damit verbundene Gesundheitsrisiko zu beurteilen ist. Während zumindest die inhalative Exposition von Beschäftigten bei Kurzeittätigkeiten (z. B. während Reparatur- und Wartungsarbeiten) mit entsprechend geplanten Messungen in der Luft am Arbeitsplatz überwacht und beurteilt werden kann, ist dies bei unfallartigen Ereignissen in der Regel schwierig. Für die Expositions- und Risikoerfassung solcher Ereignisse wird der Einsatz des Biomonitorings ausdrücklich empfohlen (AfAMed 2014, 2016; HBM-Kommission 2006; Müller et al. 2014; Scheepers et al. 2014). Es muss jedoch beachtet werden, dass die Grundlagen für eine arbeitsmedizinisch-toxikologische Bewertung von Humanbiomonitoringergebnissen nach kurzer oder unfallartiger Exposition häufig fehlen. Da die arbeitsmedizinisch-toxikologisch abgeleiteten Biologischen Arbeitstoffs-Toleranzwerte (BAT-Werte) und Biologischen Leitwerte (BLW) in der Regel für chronische Belastungen und unter Berücksichtigung einer 40-Stunden-Arbeitswoche abgeleitet sind, können diese Werte nur bedingt als Referenz für die Beurteilung von Kurzzeitexpositionen herangezogen werden. Darüber hinaus sind Planung und Durchführung der Probenahme in solchen Fällen abweichend von den üblichen Regeln durchzuführen.

## 2 Probenahmezeitpunkt

Für das Humanbiomonitoring ist der Probenahmezeitpunkt von kritischer Bedeutung für die Validität und Interpretation der Analysenergebnisse. Die meisten Gefahrstoffe werden nach systemischer Aufnahme mit Halbwertszeiten von weniger als 24 Stunden renal oder biliär eliminiert; flüchtige Stoffe werden in der Regel zusätzlich zu einem großen Teil innerhalb weniger Stunden über die Atemwege abgeatmet. Dabei gelten für leichtflüchtige sowie polare Stoffe, wie aliphatische Kohlenwasserstoffe, BTEX-Aromaten (Benzol, Toluol, Ethylbenzol, Xylol), Ether, niedermolekulare Alkohole und Ketone, die unverändert abgeatmet bzw. ausgeschieden werden, eher kürzere Halbwertszeiten, die in Extremfällen im zweistelligen Minutenbereich liegen können (z. B. Toluol). Stoffe, die zunächst metabolisiert oder in tiefere Kompartimente verteilt werden, weisen in der Regel längere Halbwertszeiten auf. Zudem wird nach unfallartigen Ereignissen in der Regel kein Fließgleichgewicht erreicht. Insbesondere nach dermalen Aufnahme muss auch eine verzögerte systemische Verfügbarkeit in Betracht gezogen werden (Griffin et al. 1999; Viau et al. 1995; Woollen et al. 1992).

Stoffspezifische Angaben zum Probenahmezeitpunkt nach regelhafter bzw. chronischer Exposition sind in der MAK- und BAT-Werte-Liste (DFG 2021) aufgeführt. Detaillierte Angaben zur biologischen Halbwertszeit finden sich in den MAK- und BAT-Begründungen im Abschnitt „Metabolismus und Kinetik“ und können für die Interpretation der Biomonitoringergebnisse orientierend herangezogen werden.

Müller et al. (2014) empfehlen näherungsweise Zeitfenster für die Probenahme und geben beispielsweise für Gefahrstoffmetaboliten **im Urin** ein Probenahmeintervall von ein bis zwei Tagen an. Betrachtet man jedoch modellhaft die Elimination von Gefahrstoffmetaboliten im Urin unter der Annahme einer Kinetik erster Ordnung, so wird deutlich, dass bereits für Zielparameter mit einer Halbwertszeit von sechs Stunden, nach einem Tag rechnerisch nur noch etwa 6 % der Maximalkonzentration im Urin gefunden werden. Auch Metaboliten mit längeren Halbwertszeiten sind nach 24 Stunden bereits überwiegend ausgeschieden (Abbildung 1). Mit fortschreitender Zeit sinkt die Konzentration des Biomarkers im biologischen Material und das Ergebnis wird stärker durch die toxikokinetische Variabilität sowie die analytische Unsicherheit beeinflusst. Damit sinkt auch die Aussagekraft einer Biomonitoringuntersuchung bezüglich einer Rückextrapolation auf die ursprüngliche Belastung und einer Risikoabschätzung. Aufgrund der oben genannten Einflussfaktoren empfiehlt es sich, die Probenahme für ein Humanbiomonitoring möglichst zeitnah nach dem unfallartigen Ereignis durchzuführen.

Zu berücksichtigen ist neben der Halbwertszeit, dass renal ausgeschiedene Gefahrstoffe bzw. deren Metaboliten nur durch Diurese in den Urin gelangen und ein entsprechendes Urinvolumen in die Harnblase abgegeben sein muss, bevor der Biomarker gefunden und quantifiziert werden kann. Näherungsweise werden pro Stunde etwa 60 ml Urin

in die Harnblase abgegeben (mittleres Tagesvolumen 1500 ml/24 Stunden). Ferner ist bei derartigen Berechnungen die Verdünnung der Biomarkerkonzentration durch Urin, der sich bereits vor der Exposition in der Blase befand, zu bedenken. Es erscheint auch aus praktischen Erwägungen (Vorbereitung eines Humanbiomonitoringprogramms, Durchführung, Kommunikation, Abstimmung der beteiligten Stellen) sinnvoll, eine Probenahmestrategie zu wählen, die eine zeitnahe und damit aussagekräftige Untersuchung gewährleistet.

Während die Probenahme bei einer Exposition über mehrere Stunden direkt im Anschluss an die Tätigkeit oder das Ereignis stattfinden kann, sollte nach einer Kurzzeitexposition von einer Stunde oder weniger ein Intervall von 30 bis 60 Minuten vor der Probenahme eingehalten werden, in welchem die Zielverbindungen in die Blase eliminiert werden. Hinsichtlich des spätesten Probenahmezeitpunkts ist es sinnvoll, die Probenahme innerhalb der ersten bis maximal zweiten Halbwertszeit des Zielparameters durchzuführen. Für die meisten Biomarker sollte daher eine Probenahme bis maximal 16 Stunden nach Expositionsende erfolgen.

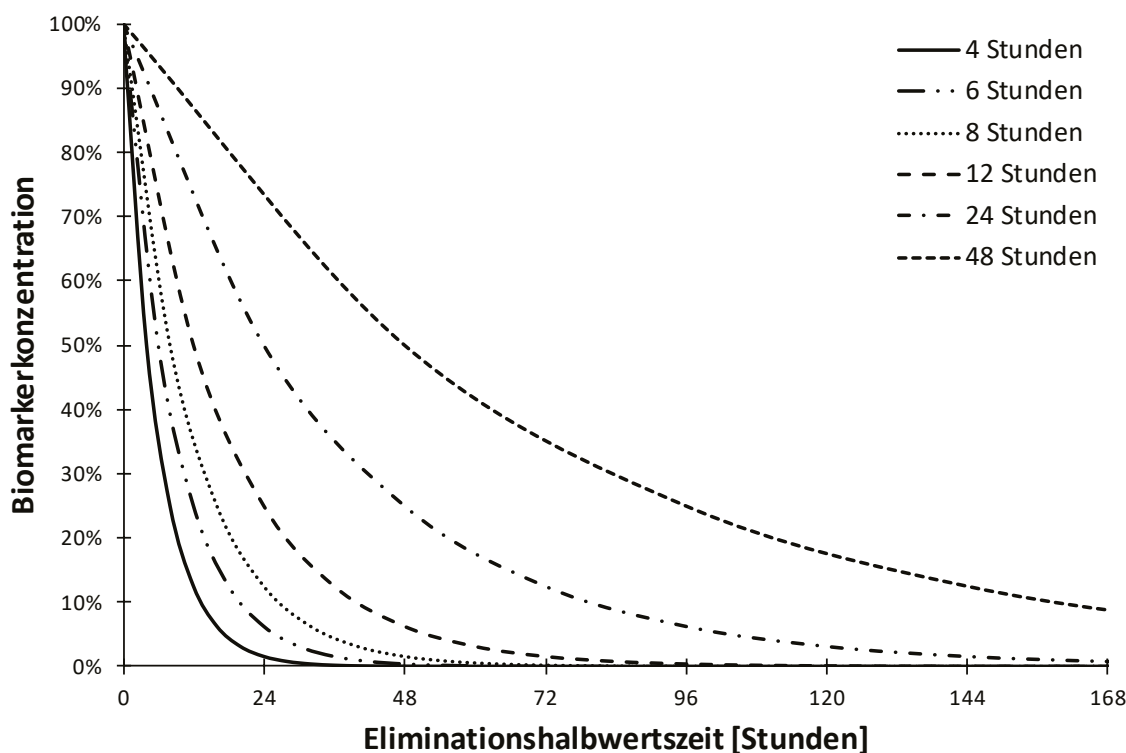


Abb. 1 Einfluss der Eliminationshalbwertszeit auf die Biomarkerkonzentration (unter der Annahme einer Kinetik 1. Ordnung)

Als weitere Matrices können in Abhängigkeit von der Halbwertszeit der Substanz oder des zu bestimmenden Metaboliten auch Blut und Plasmaproben untersucht werden. Spitzenexpositionen, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen, können **im Blut** oftmals besser erfasst werden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Halbwertszeiten im Blutkompartiment mit Ausnahme der persistierenden Verbindungen in der Regel kürzer sind als im Urin und somit besondere Herausforderungen an eine zeitnahe Probenahme stellen.

Eher unkritisch hinsichtlich des Probenahmezeitpunkts sind Arbeitsstoffe, für die ein Humanbiomonitoring mittels Hämoglobin-Addukten durchgeführt werden kann. Hier kann eine Nachuntersuchung aufgrund der langen Zirkulationsdauer der Erythrozyten von ca. 120 Tagen und dem damit einhergehenden langsamen Rückgang der Adduktkonzentration auch nach länger zurückliegender Exposition erfolgen. [Tabelle 1](#) gibt einen Überblick über verschiedene Biomarker und die entsprechenden Zeiträume, in denen ein Humanbiomonitoring im Zusammenhang mit einem unfallartigen Ereignis sinnvollerweise durchgeführt werden kann.

**Tab. 1** Grenzen der Probenahme

Untersuchungsparameter	Möglicher Probenahmezeitraum nach Exposition
Blut-, Plasma-, Urinmetaboliten	Abhängig von der Halbwertszeit – zwischen bis zu 1 Stunde und 2 Tagen für nicht persistente Verbindungen – innerhalb von maximal 2 Halbwertszeiten
Proteinaddukte	bis maximal 50% der Lebensdauer des Proteins – Hämoglobin: ~60 Tage – Serumalbumin: ~15 Tage
DNA-Addukte	bis zu 20 Tage

Wie bereits ausgeführt, kann aufgrund der zumeist nur näherungsweise bekannten Randbedingungen der Exposition nur unter dem Vorbehalt größerer Fehlerintervalle auf die ursprüngliche Maximalkonzentration zurückgerechnet werden.

Sind keine Informationen über Expositionszeitpunkt bzw. -zeitraum verfügbar, kann eine wiederholte Probenahme im Abstand von mehreren Stunden zur Erstbeprobung (z. B. 4, 8, 16, 24 Stunden) dazu beitragen, Rückrechnungen und die Expositionsabschätzung zu verbessern. Darüber hinaus ist es empfehlenswert, auf dem Probengefäß oder einem standardisierten Begleitfragebogen sowohl den Probenahmezeitpunkt als auch den Zeitpunkt der Exposition bzw. das Ende der Exposition sowie weitere Randbedingungen (z. B. möglicher Hautkontakt, Verschlucken, etc.) zu erfassen, um gegebenenfalls retrospektiv die maximale Biomarkerkonzentration abschätzen zu können. Bei einem Ereignis mit mehreren potentiell exponierten Personen ist es empfehlenswert, die Probenahme möglichst zum gleichen Zeitpunkt durchzuführen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Humanbiomonitoringergebnisse zu gewährleisten.

### 3 Probenahme, Lagerung und Transport

Neben dem optimalen Probenahmezeitpunkt müssen weiterhin auch Anforderungen an die Probenahme, -lagerung und den Transport in das Laboratorium berücksichtigt werden. Insbesondere bei unfallartigen Ereignissen mit zum Teil unübersichtlichen Rahmenbedingungen ist auf eine gute Probenahmepraxis zu achten. Hinweise hierzu finden sich auch in der Arbeitsmedizinischen Regel 6.2 Biomonitoring (AfAMed 2014). Sowohl bei der Gewinnung von Blut- als auch von Urinproben ist eine Kontamination zu vermeiden (Kleidungswechsel, Reinigung der Hände, Probenahme in unbelasteter Umgebung). Proben müssen anschließend unmittelbar in das Labor geschickt werden oder, sofern möglich, bei mindestens  $-18^{\circ}\text{C}$  asserviert werden. Dabei sind Blutproben aufgrund der Hämolyse für die Lagerung problematischer als Urinproben. Je nach Gefahrstoff können weitere Anforderungen an das Probenahmegefäß gestellt werden (z. B. luftdichte Stechampullen für die Headspace-Analytik bei flüchtigen Stoffen). Es empfiehlt sich deshalb eine zeitnahe Kontaktaufnahme mit dem Biomonitoringlabor, um Details für den jeweiligen Biomarker zu besprechen.

### 4 Toxikologische Bewertung und Kommunikation

Bei der toxikologisch-medizinischen Bewertung und Kommunikation der Humanbiomonitoringergebnisse ist zu berücksichtigen, dass derzeit keine spezifischen Beurteilungswerte für eine akute Kurzzeit-Exposition bzw. nach unfallartigen Ereignissen zur Verfügung stehen. Arbeitsmedizinisch (Biologische Grenzwerte (BGW), BAT-Werte, BLW, Expositionsäquivalente für kanzerogene Arbeitsstoffe (EKA)) und umweltmedizinisch orientierte (HBM-I-, HBM-II-Werte) Beurteilungswerte beziehen sich im Regelfall auf chronische Expositionen über längere Zeiträume und können somit nicht ohne Berücksichtigung von Expositionsdauer, Zeitspanne zwischen Exposition und Probenahme sowie Kinetik des Gefahrstoffes bzw. des Parameters zur Beurteilung der Gesundheitsgefährdung nach Einmalexposition herangezogen werden (Ausnahmen sind Gefahrstoffe mit akut toxischer Wirkung wie Kohlenmonoxid oder Acetylcholinesterase-Hemmer). Arbeitsmedizinisch-toxikologisch abgeleitete Beurteilungswerte für chronische Expositionen liegen aber in der Regel weit unterhalb von Schwellenwerten für Akutwirkungen (Bäcker et al. 2018). Gleichwohl können diese Beurteilungswerte als Orientierungsmaßstab herangezogen werden, um Humanbiomonitoringergeb-

nisse nach Einmalexposition zu einer chronischen Exposition in Relation zu setzen, und unterstützen so die Risikokommunikation.

Weiterhin kann durch einen Vergleich der Humanbiomonitoringergebnisse mit Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwerten (BAR) oder Referenzwerten der Kommission Humanbiomonitoring des Umweltbundesamtes eine Unterscheidung zwischen belasteten und unbelasteten Personen erfolgen. Damit lässt sich unter Umständen eine zielgerichtete medizinische Nachbetreuung einzelner akut exponierter Personen begründen. Gegebenenfalls sind zusätzliche Betrachtungen zur Plausibilitätsbeurteilung von Akuteffekten notwendig.

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten ([https://www.dfg.de/dfg\\_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html](https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html)) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

## Literatur

- AfAMed (Ausschuss für Arbeitsmedizin) (2014) Arbeitsmedizinische Regel (AMR 6.2). Biomonitoring. BAuA, Dortmund. [https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/AMR/pdf/AMR-6-2.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/AMR/pdf/AMR-6-2.pdf?__blob=publicationFile&v=2), abgerufen am 29 Apr 2021
- AfAMed (Ausschuss für Arbeitsmedizin) (2016) Arbeitsmedizinische Regel (AMR 11.1). Abweichungen nach Anhang Teil 1 Absatz 4 ArbMedVV bei Tätigkeiten mit krebserzeugenden oder keimzellmutagenen Gefahrstoffen der Kategorie 1A oder 1B. BAuA, Dortmund. [https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/AMR/pdf/AMR-11-1.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/AMR/pdf/AMR-11-1.pdf?__blob=publicationFile&v=2), abgerufen am 29 Apr 2021
- Bäcker S, Jäger T, Busch H, Conzelmann T, Bader M (2018) Human-Biomonitoring und klinische Beobachtungen nach akuter dermal oder inhalativer Exposition gegenüber Benzol oder benzolhaltigen Gemischen. In: Letzel S, Nessler T (Hrsg) 58. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM). Gentner Verlag, Stuttgart, 158
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (Hrsg) (2021) MAK- und BAT-Werte-Liste 2021. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 57. German Medical Science, Düsseldorf. DOI: [https://doi.org/10.34865/mbwl\\_2021\\_deu](https://doi.org/10.34865/mbwl_2021_deu)
- Griffin P, Mason H, Heywood K, Cocker J (1999) Oral and dermal absorption of chlorpyrifos: a human volunteer study. *Occup Environ Med* 56(1): 10–13. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.56.1.10>
- HBM-Kommission (Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes) (2006) Empfehlungen zum Einsatz von Human-Biomonitoring bei einer stö- oder unfallbedingten Freisetzung von Chemikalien mit Exposition der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 49(7): 704–712. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00103-006-1298-4>
- Müller M, Schmiechen K, Hesemann D, Schmidt L, Göen T (2014) Human biological monitoring – A versatile tool in the aftermath of a CBRN incident. *Toxicol Lett* 231(3): 306–314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.09.017>
- Scheepers PTJ, van Brederode NE, Bos PMJ, Nijhuis NJ, van de Weerd RHJ, van der Woude I, Eggens ML (2014) Human biological monitoring for exposure assessment in response to an incident involving hazardous materials. *Toxicol Lett* 231(3): 295–305. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.03.002>
- Viau C, Carrier G, Vyskocil A, Dodd C (1995) Urinary excretion kinetics of 1-hydroxypyrene in volunteers exposed to pyrene by the oral and dermal route. *Sci Total Environ* 163(1–3): 179–186. DOI: [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(95\)04494-1](https://doi.org/10.1016/0048-9697(95)04494-1)
- Woollen BH, Marsh JR, Laird WJ, Lesser JE (1992) The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica* 22(8): 983–991. DOI: <https://doi.org/10.3109/00498259209049904>