

# Blei und seine anorganischen Verbindungen (einatembare Fraktion) außer Bleiarsenat und Bleichromat

## MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>

MAK Commission<sup>2,\*</sup>

### Keywords

Blei; anorganische Bleiverbindungen; Neurotoxizität; PBPK-Modell; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Genotoxizität; Humanstudien; Spitzenbegrenzung; Kanzerogenität

<sup>1</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>2</sup> *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

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

## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated lead [7439-92-1] and its inorganic compounds (except lead arsenate and lead chromate) considering all toxicological end points. After repeated exposure of workers, lead and its inorganic compounds show specific target organ toxicity in the nervous system, kidneys, cardiovascular and haematological system. The most sensitive toxic effects of lead and its inorganic compounds are nervous system disorders. Lead-induced neurological effects are also observed in infants and children and may result in a lifelong reduction of neurological function at low blood lead levels. As lead has a long half-life in humans, the most reliable and specific parameter for determining the internal lead burden is the blood lead concentration. Thus, the BAT value (biological tolerance value) of 150 µg/l blood must not be exceeded and its use is to be preferred over an air limit value. Nevertheless, a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 0.004 mg/m<sup>3</sup> for the inhalable fraction was derived by applying an updated and calibrated physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model. As the critical effect is systemic, lead has been assigned to Peak Limitation Category II with an excursion factor of 8 due to its long half-life. As it has been demonstrated unequivocally that lead induces damage to the human embryo or foetus and that these effects are to be expected even if the MAK and BAT values are not exceeded, lead has been assigned to Pregnancy Risk Group A. The carcinogenic effects of lead and its inorganic compounds have been demonstrated in animal studies, but the data in humans are inconclusive. The primary mechanism of action is non-genotoxic and genotoxic effects play no or at most a minor part provided that the MAK and BAT values are observed. Lead and its inorganic compounds have thus been classified in Carcinogen Category 4. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity, but oral absorption via hand-mouth contact continues to be a critical factor. A skin sensitization potential is not expected from the data available. There are no data for sensitization of the respiratory tract.

### Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Blei und seine anorganischen Verbindungen (einatembare Fraktion) außer Bleiarsenat und Bleichromat. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2022 Jun;7(2):Doc024. [https://doi.org/10.34865/mb743992d7\\_2ad](https://doi.org/10.34865/mb743992d7_2ad)

Manuskript abgeschlossen:  
22 Jun 2022

Publikationsdatum:  
29 Jun 2022

Lizenz: Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



<b>MAK-Wert (2021)</b>	<b>0,004 mg Blei/m<sup>3</sup> E</b>
<b>Spitzenbegrenzung (2021)</b>	<b>Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung (2021)</b>	<b>Kategorie 4</b>
<b>Fruchtschädigende Wirkung (2021)</b>	<b>Gruppe A</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung (2004)</b>	<b>Kategorie 3 A</b>
<b>BAT-Wert (2021)</b>	<b>150 µg Blei/l Blut</b>
<b>BAR (2019)</b>	<b>30 µg Blei/l Blut für Frauen</b> <b>40 µg Blei/l Blut für Männer</b>
CAS-Nr.	7439-92-1 (Blei); 1317-36-8 (Bleioxid); 301-04-2 (Bleidiacetat); 7758-95-4 (Bleidichlorid); 1072-35-1 (Bleidistearat); 61790-14-5 (Bleinaphthenat); 7446-14-2 (Bleisulfat); 16038-76-9 (Bleiphosphit); 69011-06-9 (Bleiphthalat); 10099-74-8 (Bleidinitrat)

Die Begründung basiert im Wesentlichen auf den Berichten verschiedener Gremien (AGS 2017; ATSDR 2020 b; ECHA 2020; RAC 2020).

Bis zur Bewertung von Blei und seinen anorganischen Verbindungen als kanzerogen im Tierversuch (Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B (Greim 2004), Kanzerogenitäts-Kategorie 2 (Greim 2007)) galt ein MAK-Wert von 0,1 mg Blei/m<sup>3</sup> (Henschler 1978) mit Spitzenbegrenzungskategorie II, Überschreitungsfaktor 8 (Greim 2002) und bezüglich der fruchtschädigenden Wirkung wurde im Jahr 1985 ohne Bewertungstext die Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet.

Die Verbindungen Bleidistearat, Bleidiacetat, Bleiphthalat und Bleinaphthenat wurden in die Begründung mit aufgenommen, da sie wie die anorganischen Verbindungen Blei-Ionen freisetzen können.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Blei ist kanzerogen im Tierversuch. Neben Nierentumoren mit gleichzeitig auftretender Nephrotoxizität werden Gliome beobachtet, die zu den seltenen, nicht spontan auftretenden Tumoren gehören. Eine humankanzerogene Wirkung lässt sich hingegen nicht eindeutig belegen, allerdings treten beim Menschen ab ca. 300 µg Blei/l Blut klastogene Effekte durch indirekte DNA-Schädigungen auf.

Zielorgane bei wiederholter Exposition des Menschen gegen Blei sind Nervensystem, kardiovaskuläres System, Nieren, hämatopoetisches System und Reproduktionsorgane.

Bereits geringe Erhöhungen der Blutbleikonzentration führen zu entwicklungsneurotoxischen Effekten.

Mit den vorliegenden Befunden lässt sich eine hautsensibilisierende Wirkung nicht hinreichend belegen.

## 2 Wirkungsmechanismus

Eine detaillierte Beschreibung des Wirkungsmechanismus von Blei findet sich in den früheren Nachträgen (Greim 2000, 2004).

Der Wirkungsmechanismus der Entwicklungsneurotoxizität ist in dem aktuellen BAT-Addendum beschrieben (Greiner et al. 2022).

## Genotoxizität

Studien zur genotoxischen Wirkung des Bleis belegen, dass eine indirekte genotoxische Wirkung von Blei für die beobachteten Schäden verantwortlich ist. Dazu gehören Hemmung von DNA-Reparaturmechanismen und damit eine Verstärkung der durch andere Toxine ausgelösten Mutagenität und Klastogenität sowie durch Blei induzierter oxidativer Stress. Eine direkte Blei-DNA-Wechselwirkung konnte bisher nicht belegt werden (García-Lestón et al. 2010).

Die Beeinflussung der Mutationshäufigkeit sowie die Hemmung der DNA-Reparatur durch Blei beruht auf der Wechselwirkung von Blei-Ionen mit Proteinen mittels einer Bindung an SH-Gruppen und der Konkurrenz mit anderen essentiellen Metallen, wie zum Beispiel das Verdrängen von Zink aus Zinkfingerstrukturen. Obwohl keine direkte Wechselwirkung von Blei mit der DNA auftritt, kann es durch die genannten Mechanismen zu genetischen Schäden kommen (Beyersmann und Hartwig 2008; Greim 2004).

An isolierter Kalbsthymus-DNA wurden vier mögliche Bindungsstellen von Blei in der kleinen Furche der DNA-Doppelhelix gezeigt, die nach Meinung der Autoren zu einer Veränderung der DNA-Struktur führen können (Zhang et al. 2014). Zu diesen Ergebnissen fehlt eine Validierung im physiologischen System.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

Daten zur Toxikokinetik und zum Metabolismus finden sich in der BAT-Begründung von 2001 und dem Addendum von 2019 (Bolt et al. 2019; Bolt und Schaller 2001).

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Blei wird nach inhalativer und oraler Resorption durch die Aufnahme in Erythrozyten im gesamten Organismus verteilt. Blei liegt im Körper in einer austauschbaren und einer fest in den Knochen gebundenen Fraktion vor. Die Halbwertszeit für Blei im menschlichen Knochen beträgt ungefähr zehn Jahre. Der schnell austauschbare Pool korreliert mit der Blutbleikonzentration. Die Ausscheidung erfolgt vor allem über die Niere. Die Studien hierzu sind in Greim (2000) und in Greiner et al. (2022) detailliert beschrieben und bewertet.

Eine ausführliche Darstellung des Zusammenhangs zwischen Knochenbleikonzentrationen und zugeordneten Blutbleikonzentrationen findet sich in der Begründung zu Blei in der TRGS 903 (AGS 2017).

Eine einmalige orale Bleidiacetat-Gabe von 1, 10 oder 100 mg Blei/kg KG an männliche adulte Sprague-Dawley-Ratten (n = 4–7 Tiere) führte nicht zu einem dosisabhängig proportionalen Anstieg der Blutbleikonzentrationen innerhalb der nachfolgenden 25 Tage. Die Blei-Aufnahme in das Blut, als AUC („area under the curve“) berechnet, betrug bei Gabe von 1 mg Blei/kg KG ca. 42 %, bei 10 mg Blei/kg KG ca. 10 % und bei 100 mg Blei/kg KG nur ca. 2 % (Aungst et al. 1981).

Nach 14-tägiger Bleidiacetat-Gabe im Trinkwasser an männliche adulte Sprague-Dawley-Ratten von 0, 5, 50, 500 oder 5000 mg Blei/l wurden bei der 50-mg/l-Gruppe 50 µg Blei/l Blut und 1 µg Blei/g Nierengewebe sowie in der 500-mg/l-Gruppe 245 µg Blei/l Blut und 4,8 µg/g Nierengewebe beobachtet (Aungst et al. 1981). Die orale Aufnahme von Blei führte also zu einer hohen Bleibelastung der Niere und nicht ausschließlich zu einer erhöhten Bleikonzentration im Blut.

Je 36 männliche 50 Tage alte Long-Evans-Ratten erhielten Bleidiacetat mit dem Trinkwasser in den Konzentrationen von 0, 100, 300, 500 oder 1000 mg Blei/l. Bei je vier bis sechs Tieren wurden nach zwei und vier Wochen sowie nach zwei, vier, acht und 18 Monaten die Bleikonzentrationen in Leber, Nieren, Blut und im Knochen bestimmt. Die Bleikonzentrationen der Kontrolltiere sind nicht angegeben. Nach den in Diagrammen dargestellten Daten wurden Blutbleikonzentrationen von ca. 240 µg/l, 350 µg/l, 450 µg/l und 650 µg/l und Knochenbleiwerte von ca. 18 µg/g, 60 µg/g, 100 µg/g und 130 µg/g nach 240 Tagen erhalten. Die Blutbleikonzentrationen erreichten ein Fließgleichgewicht nach

ca. 120 Tagen. Die Knochenbleiwerte der drei höchsten Konzentrationsgruppen stiegen nach acht Monaten weiter an. Die Bleikonzentrationen in Leber und Nieren waren laut Aussage der Autoren erratisch und wurden nicht dargestellt (O'Flaherty 1991).

Bei Postmortem-Untersuchungen ( $n=129$ ) wurden in verschiedenen humanen Organgewebe ähnlich hohe Bleikonzentrationen gefunden. Die mittleren Bleikonzentrationen bei Männern und Frauen betragen in der Nierenrinde  $0,78 \mu\text{g/g}$  bzw.  $0,55 \mu\text{g/g}$ , in der Nieren-Medulla  $0,5 \mu\text{g/g}$  bzw.  $0,38 \mu\text{g/g}$  und in der Leber  $1,03 \mu\text{g/g}$  bzw.  $0,66 \mu\text{g/g}$ . In den Knochen wurden im Gegensatz dazu mit  $23,5 \mu\text{g/g}$  bzw.  $15,99 \mu\text{g/g}$  (Bsp. Tibia) sehr hohe Bleikonzentrationen beobachtet, was auf die Blei-Akkumulation zurückgeführt werden kann. Die Blutbleikonzentration betrug  $200 \mu\text{g/l}$  bzw.  $160 \mu\text{g/l}$  (Barry 1975).

In einer weiteren Studie wurden postmortem Bleikonzentrationen von Männern ( $n=46$ ) mit  $0,79 \mu\text{g/g}$  in der Nierenrinde,  $0,48 \mu\text{g/g}$  in der Nieren-Medulla und  $0,98 \mu\text{g/g}$  in der Leber angegeben. Die Blutbleikonzentration betrug  $210 \mu\text{g/l}$  (Gross et al. 1975).

In einer aktuelleren Publikation wurden Postmortem-Untersuchungen von Autopsiematerial von 20 Personen (12 Männer, 8 Frauen, mittleres Alter 51 Jahre), die in der Umgebung einer Sondermüllverbrennungsanlage in Spanien lebten, im Jahr 2013 durchgeführt. Es fanden sich Bleikonzentrationen von  $100 \mu\text{g/g}$  in der Niere, von  $1390 \mu\text{g/g}$  im Knochen, von  $<0,025 \mu\text{g/g}$  im Gehirn, von  $180 \mu\text{g/g}$  in der Leber und von  $50 \mu\text{g/g}$  in der Lunge (Mari et al. 2014). Die Blutbleikonzentrationen wurden in dieser Studie nicht angegeben.

Ein Vergleich der Humandaten mit den Daten aus der 14-Tage-Rattenstudie zeigt, dass sich bei der Ratte etwa im Verhältnis fünfmal mehr Blei in der Niere anreichert als beim Menschen (dies ergibt sich aus: Mensch  $200 \mu\text{g Blei/l Blut}$  und  $0,8 \mu\text{g Blei/g Niere}$  (Nassgewicht) gegen Ratte  $50 \mu\text{g Blei/l Blut}$  und  $1 \mu\text{g Blei/g Niere}$  (Nassgewicht) bzw.  $245 \mu\text{g Blei/l Blut}$  und  $4,8 \mu\text{g Blei/g Niere}$  (Nassgewicht)).

Im Folgenden werden Studien beschrieben, die sich mit dem Beitrag der dermalen Exposition zur inneren Bleibelastung befassen.

Bei sieben Arbeitern (fünf trugen Handschuhe, zwei nicht), die CNC-Maschinen beim Messingfräsen bedienten (bis 20 % Blei in den Legierungen), wurden personenbezogene Luftproben, Blut- und Hautwischproben auf den Bleigehalt untersucht. Die Konzentrationen von Blei in der Luft betragen  $<0,1\text{--}3,4 \mu\text{g/m}^3$  (im Mittel  $1,2 \mu\text{g/m}^3$ ), die Konzentrationen im Blut  $<7,2\text{--}330 \mu\text{g/l}$ . Die Bleikonzentrationen auf der Haut nach zweistündiger Exposition lagen bei  $0,16\text{--}48 \mu\text{g/cm}^2$ . In den an diesem Arbeitstag verwendeten vier Kühlschmierstofflösungen betragen die Bleigehalte  $29\text{--}132 \text{mg/kg}$ . Die Penetration von Blei aus diesen Lösungen in und durch Schweinehaut wurde in einem In-vitro-Test mit Franz-Zellen nach 2, 4 und 24 Stunden bestimmt. Die höchsten Flux-Werte durch die Schweinehaut wurden während der ersten zwei Stunden gemessen und betragen  $0,32\text{--}0,97 \text{ng/cm}^2$  und Stunde (entspricht  $0,0001\text{--}0,003 \%$  penetriert). In der Haut wurden nach zwei Stunden ca. 2–4 % des applizierten Bleis gefunden (im Mittel  $4,58 \mu\text{g/cm}^2$ ), nach 24 Stunden ca. 2–10 % (im Mittel  $7,49 \mu\text{g/cm}^2$ ). Mit Hilfe verschiedener Annahmen zur Exposition und Resorption wurde eine tägliche aufgenommene Menge von  $13,8\text{--}26,3 \mu\text{g}$  Blei durch Hautresorption ( $6,5 \mu\text{g Blei/cm}^2$ ;  $1070 \text{cm}^2$  Hautfläche;  $0,00197$  bzw.  $0,00342 \%$  Resorption nach zwei und vier Stunden),  $67,5 \mu\text{g}$  durch Hand-zu-Mund-Kontakt und  $8,4 \mu\text{g}$  durch Inhalation errechnet. Mit dem „biokinetic slope factor“ der US EPA ( $0,4 \mu\text{g/dl pro } \mu\text{g/Tag}$ ) und einer angenommenen Zahl von 220 Arbeitstagen im Jahr wurde berechnet, dass zur Blutbleikonzentration im Fließgleichgewicht der Hand-Mund-Kontakt  $162 \mu\text{g Blei/l Blut}$ , die Hautresorption  $34,4\text{--}63,3 \mu\text{g/l Blut}$  und die Inhalation  $20 \mu\text{g/l Blut}$  beiträgt (Julander et al. 2020). Die Berechnungen von Julander et al. (2020) scheinen jedoch fehlerhaft zu sein. Der Wert von  $0,00197$  entspricht der prozentualen Aufnahme und würde dementsprechend, unter den von den Autoren angenommenen Bedingungen von einer täglichen Belastung von  $6,5 \mu\text{g/cm}^2$  und einer Hautoberfläche von  $1070 \text{cm}^2$  (einer täglichen Dosis von  $6955 \mu\text{g}/1070 \text{cm}^2$ ) nicht zu einer dermalen „Uptake dose“ von  $13,8 \mu\text{g/d}$  führen, sondern zu  $0,138 \mu\text{g/d}$ . Damit wäre die Aufnahme um den Faktor 100 zu hoch eingeschätzt und der Beitrag zum Blutspiegel deutlich geringer ( $0,34 \mu\text{g/l}$ ). Selbst bei  $2000 \text{cm}^2$  Hautoberfläche und acht Stunden statt zwei Stunden Expositionszeit wäre der linear hochgerechnete Beitrag ( $2,6 \mu\text{g/l}$ ) verglichen mit dem BAT-Wert von  $150 \mu\text{g/l}$  nicht relevant.

Bei zehn Arbeitern in der Bleibatterieherstellung wurde der Bleigehalt in den obersten Hautschichten mit der Tape-Strip-Methode bestimmt. Vor Arbeitsbeginn wurden von der dorsalen Handfläche der Arbeiter nach Waschen mit Seifen und Ethanol insgesamt zehn ( $5 \times 2$ ) Klebefilm-Abrisse ( $1,5 \times 8$  cm pro Abriss) genommen. Zur Kontrolle wurden zeitgleich Klebefilmabrisse von unbelasteter Haut am unteren Rücken und Blutproben genommen. Die Gesamtmenge an Blei in den zehn Streifen reichte von 20,74 bis 86,53  $\mu\text{g}$  bei der Hand und von 8,94 bis 28,32  $\mu\text{g}$  beim Rücken. Der Bleigehalt in der exponierten Haut nahm von den äußeren zu den inneren Schichten hin ab, wobei sich fast 48,4 % der Gesamtmenge in den obersten beiden Abrissen (Eigenberechnung nach Angaben in der Publikation) befanden bzw. 59 %, wenn um die entsprechenden Werte der Kontrolle (ebenfalls Eigenberechnung) bereinigt wurde. Die Gesamtmenge an Blei auf der Handrückenhaut und in deren Stratum corneum korrelierte mit der Menge im Blut ( $n = 10$ ,  $r^2 = 0,66$ ,  $p < 0,05$ , lineare Regression) (Sun et al. 2002).

Einem Probanden wurde ein 25-mm-Membranfilter mit  $4,4 \pm 0,1$  mg (0,5 M) Bleidinitrat 24 Stunden lang okklusiv auf den linken Unterarm aufgebracht. Eine Stunde nach Beginn der Exposition wurde der Bleigehalt im Schweiß (ausgelöst durch Pilocarpin-Iontophorese) des rechten Unterarms gemessen. Am Ende der Exposition wurde der Filter abgenommen, die Haut gewaschen und Blei im Filter und der Waschlösung bestimmt. Aus der Differenz zur applizierten Menge schlossen die Autoren auf eine Blei-Resorption von 29 % in und durch die Haut. Einem weiteren Probanden wurden in gleicher Weise 5 mg Blei appliziert und Blei stündlich kontralateral im Schweiß gemessen. Im Schweiß stieg der Bleigehalt von durchschnittlich 6  $\mu\text{g/l}$  auf maximal 174  $\mu\text{g/l}$  innerhalb von vier Stunden nach Expositionsbeginn. Innerhalb der folgenden zwei Stunden fiel der Bleiwert wieder auf das Hintergrundniveau. Weiteren Probanden wurde  $^{204}\text{Pb}$  als Bleidinitrat oder Bleidiacetat okklusiv oder nicht okklusiv auf den Arm appliziert und Blei in Blut, Urin und Schweiß bestimmt. Durch die Okklusion erhöhte sich der kontralaterale Schweißbleiwert nach Bleidinitratgabe von 46  $\mu\text{g/l}$  auf 71  $\mu\text{g/l}$ . Auch unter Okklusion konnte keine Zunahme der absoluten Blutbleikonzentration, sondern nur des Anteils an markiertem Blei um 0,6  $\mu\text{g/l}$  (bzw. 0,5  $\mu\text{g/l}$  mit Bleidiacetat) gemessen werden. Ähnlich verhielt es sich bei den Urinbleispiegeln. Die absolut ausgeschiedenen Mengen waren nicht beeinflusst, nur die Ausscheidung von  $^{204}\text{Pb}$  erhöhte sich. Die Autoren berechneten, dass etwa 6 % des erhöhten  $^{204}\text{Pb}$  im Blut über 24 h mit dem Urin ausgeschieden wurde (Stauber et al. 1994).

In Vorstudien dieser Arbeitsgruppe wurden ähnliche Ergebnisse erhalten. Hier wurden auch Gehalte von Blei im durch Iontophorese induzierten Schweiß von Arbeitern einer Bleibatteriefabrik von bis zu 800  $\mu\text{g/l}$  berichtet (Florence et al. 1988; Lilley et al. 1988).

Acht männlichen Probanden wurde zwölf Stunden lang  $^{203}\text{Bleidiacetat}$  (0,012 bis 0,0186  $\text{mg/cm}^2$ ) in zwei Haarfärbemitteln auf die Stirn appliziert (8 oder 10  $\text{cm}^2$ ) und die resorbierte Bleimenge vergleichend zu einer i.v. Gabe von  $^{203}\text{Bleidichlorid}$  im Gesamtkörper, Blut und Urin nach Expositionsende und zwölf Stunden später bestimmt. Im Gesamtkörper wurden  $0,058 \pm 0,081$  % der applizierten Dosis und im Blut  $0,023 \pm 0,021$  % (0,135  $\mu\text{g}$  im gesamten Blutvolumen) gefunden (Moore et al. 1980).

Bei Ratten ( $n = 4/\text{Gruppe}$ ) wurde vor und während einer 12-tägigen dermalen Applikation von Bleiverbindungen, darunter Bleisulfat, Bleioxid, metallisches Bleipulver und Bleidistearat die Bleiausscheidung im Urin bestimmt. Appliziert wurden jeweils 100 mg als Blei okklusiv auf eine Fläche von  $2 \times 6$  cm ( $8,3 \text{ mg/cm}^2$ ). Vor der Applikation lagen die Bleiausscheidungen im Urin der Ratten zwischen  $17,4 \pm 5,0$  ng und  $24,2 \pm 3,7$  ng pro 48 Stunden. Nach 12-tägiger Anwendung der Bleiverbindungen stiegen die Gesamtleimengen im 48-Stunden-Urin statistisch signifikant auf  $146,0 \pm 6,4$  ng für Bleidistearat,  $123,1 \pm 7,2$  ng für Bleisulfat,  $115,9 \pm 5,3$  ng für Bleioxid und  $47,8 \pm 6,9$  ng für Bleipulver. Die Kontrolltiere schieden  $10,3 \pm 3,9$  ng Blei aus (Sun et al. 2002).

Nacktmäusen wurden 0,6 ml von 0,12-molaren Lösungen von Bleidiacetat oder Bleidinitrat alle 24 Stunden semi-okklusiv auf eine Fläche von  $1,5 \times 1,5$  cm aufgebracht ( $5,5 \text{ mg/cm}^2$ ) und die Bleikonzentration in Haut, Leber und Niere gemessen. Die Bleimengen in der Haut waren nach Bleidiacetat-Auftragung im Vergleich zu Bleidinitrat 2,8-mal so hoch ( $p < 0,05$ ). Die Konzentrationen von Blei waren in der Leber etwa 3–4-mal und in den Nieren ca. 25-mal so hoch wie bei Kontrolltieren, aber deutlich geringer ( $p < 0,05$ ) als die in der Haut (Pan et al. 2010).

Meerschweinchen wurden täglich verschiedene Bleisalze (darunter Bleinaphthenat in Petrolether, Bleidiacetat und Bleioxid als wässrige Suspension; 300 mg/kg KG, als Blei berechnet, für sieben Tage) okklusiv auf die Rückenhaut

appliziert. Danach wurden Blut-, Gehirn-, Leber- und Nierenproben gewonnen und deren Bleigehalte bestimmt. Die Werte für Bleinaphthenat waren am höchsten, gefolgt von Bleidiacetat. Bleioxid ergab Bleikonzentrationen, die mit den Hintergrundbleikonzentrationen übereinstimmten. Insgesamt fanden sich die höchsten Werte in den Nieren. In weiteren Untersuchungen wurden mit denselben Bleisalzen Resorptionsstudien an menschlicher Leichenhaut und an Meerschweinchenhaut durchgeführt (10 mg Blei/1,3 cm<sup>2</sup>, für 24 Stunden bei 37°C, Meerschweinchenhaut zusätzlich auch bei Raumtemperatur). Innerhalb der 24 Stunden penetrierten 29,7 ± 2,9 µg Blei bei Bleinaphthenat und 5,0 ± 0,9 µg Blei bei Bleidiacetat durch die Humanhaut, Bleioxid war nicht im Rezeptormedium nachweisbar. Die Penetration von Bleidiacetat, Bleinaphthenat und Bleioxid unterschied sich nicht wesentlich zwischen Human- und Meerschweinchenhaut, auch die Temperatur hatte keinen Einfluss (Bress und Bidanset 1991).

Weiterhin wurde in Franz-Diffusionszellen die Penetrationsrate von Blei aus Bleidiacetat und Bleidinitrat durch Vollhaut von Nacktmäusen gemessen (120 mM, 0,5 ml auf 0,785 cm<sup>2</sup> (± 15,9 mg Blei/cm<sup>2</sup>)). Physiologische phosphatgepufferte Kochsalzlösung diente als Rezeptormedium. Die Bleisalze wurden in bidestilliertem Wasser oder künstlichem Schweiß (pH-Wert 5,5) zehn Stunden lang aufgebracht. Bei intakter Haut betrug die kumulative Resorption aus Wasser 0,20 und 0,23 µg Blei/cm<sup>2</sup> für Bleidinitrat bzw. -acetat. Bei Applikation der Bleisalze in künstlichem Schweiß wurden 0,19 und 0,13 µg Blei/cm<sup>2</sup> resorbiert. In die Haut wurden 14,4 und 11,1 µg Blei/mg Haut aufgenommen (Pan et al. 2010). Eine Bestimmung des potentiell resorbierbaren Anteils in der Haut nach OECD-Prüfrichtlinie erfolgte nicht.

In statischen Franz-Diffusionszellen wurde die Penetrationsrate von Bleioxid durch menschliche Vollhaut (Dicke 1 mm) gemessen. Die Partikelgröße des Bleioxids lag unter 10 µm und es wurden 5 mg Bleioxid/cm<sup>2</sup> in 2 ml künstlichem Schweiß (pH-Wert 5,0) 24 Stunden lang aufgebracht und dann mit Wasser abgewaschen. Die Gesamtpenetration in 24 Stunden in die Rezeptorflüssigkeit (physiologische phosphatgepufferte Kochsalzlösung) betrug 2,9 ng Blei/cm<sup>2</sup> und in die Haut 321,3 ng Blei/cm<sup>2</sup>. Die Autoren gaben an, dass bei 1-µm-Partikeln mit der Dichte von Bleioxid ein Monolayer, und damit eine Sättigung der Aufnahme in die Haut, bei einer Beladung mit 50 mg/cm<sup>2</sup> erreicht werden kann und dass die gewählte Beladung von 5 mg/cm<sup>2</sup> laut der von den Autoren zitierten Literatur viel höher als die am Arbeitsplatz auftretende ist und somit einen Worst Case darstellt. Die Autoren schätzen unter Verwendung des „US EPA adult lead model“ ab, dass die Konzentration von Blei im Blut bei Exposition von 4520 cm<sup>2</sup> Hautoberfläche um bis zu 74 µg/l erhöht sein könnte, wenn Bleioxid längere Zeit auf der Haut verbleibt (Larese Filon et al. 2006). Unter den Standardannahmen (2000 cm<sup>2</sup>, eine Stunde Expositionszeit) würden mindestens 2,9 ng/cm<sup>2</sup> × 2000 cm<sup>2</sup> / 24 Stunden = 241 ng resorbiert und 321,3 ng/cm<sup>2</sup> × 2000 cm<sup>2</sup> / 24 Stunden = 26,8 µg intradermal gespeichert. Eine Bestimmung des potentiell resorbierbaren Anteils in der Haut nach OECD-Prüfrichtlinie erfolgte nicht. Mit dem „biokinetic slope factor“ der US EPA und 220 Arbeitstagen pro Jahr würde sich eine Blutbleikonzentration von 2,9 ng/cm<sup>2</sup> × 2000 cm<sup>2</sup> = 5,8 µg/Tag × 0,4 µg/dl/µg/Tag × 220/365 = 14 µg/l ergeben, die unterhalb von 25 % des BAT-Werts liegt.

**Fazit:** Auch unter Worst-Case-Bedingungen lässt sich aus den vorliegenden Studien nicht ableiten, dass die dermale Bleiresorption wesentlich zu systemischen toxischen Effekten beiträgt. Allerdings kann der Hand-Mund-Kontakt bei mangelnder Hygiene am Arbeitsplatz die Blutbleikonzentration wesentlich erhöhen.

### 3.2 Metabolismus

Als Metall unterliegt Blei keinem Metabolismus.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

In der Umweltprobenbank wurde die aktuelle Hintergrundbelastung der Bleikonzentration im Vollblut von Studierenden aus Münster erfasst. Diese sank von über 70 µg/l Blut (1981) innerhalb von 26 Jahren um ca. 83 % auf Werte unterhalb von 15 µg/l Blut (2008). In den letzten Jahren blieb die Bleiexposition konstant niedrig, so betrug die mittlere Blutbleikonzentration im Jahr 2018 nur noch ca. 10 µg/l. Ähnliche Blutbleikonzentrationen wurden mittlerweile auch in den weiteren Standorten Halle/Saale, Ulm und Greifswald bei den Studierenden ermittelt (Umweltbundesamt 2021).

## 4.1 Einmalige Exposition

Nach akuter Intoxikation führten Blutbleikonzentrationen von über 1250 µg/l Blut zu Funktionsstörungen der Nieren (Greim 2000).

## 4.2 Wiederholte Exposition

Nach wiederholter Exposition wurden beim Menschen Neurotoxizität, nierentoxische Effekte, kardiovaskuläre Erkrankungen, Fertilitätsstörungen und hämatologische Effekte beobachtet. Ausführliche Darstellungen finden sich bei ATSDR (2020 b), ECHA (2020) und Greim (2000).

Ein Vergleich der verschiedenen Wirkungen und ihrer korrespondierenden Blutbleikonzentrationen ergibt, dass die Neurotoxizität als empfindlichster Endpunkt anzusehen ist.

Eine ausführliche Darstellung der Blei-induzierten Neurotoxizität in Fall-Kontroll-Studien und Kohorten-Studien erfolgt im Addendum zum BAT-Wert (Greiner et al. 2022).

Einige aktuelle Studien großer Kohorten sind nachfolgend zusammengefasst.

Eine Kohorten-Studie mit Blei-exponierten Beschäftigten aus drei Kohorten der Länder USA, Finnland und dem Vereinigten Königreich, eingeschlossen sind mehr als 88 000 Beschäftigte mit mehr als 14 000 Todesfällen, ergab eine mediane Blutbleikonzentration von 260 µg/l. Die Einteilung der Blutbleikonzentrationen in die drei Kategorien 200–300 µg/l, 300–400 µg/l und > 400 µg/l ergab einen positiven Trend für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD; Hazard Ratio (HR): 1,43; 1,31; 1,84;  $p < 0,0001$ ), für Schlaganfälle (HR: 1,24; 1,49; 1,41;  $p = 0,0002$ ) und für ischämische Herzkrankheiten (HR: 1,14; 1,16; 1,41;  $p < 0,0001$ ) und Mortalität (HR: 1,15; 1,21; 1,43;  $p < 0,0001$ ), jedoch nicht für Nierenerkrankungen. Das standardisierte Mortalitätsverhältnis (SMR) betrug bei den Beschäftigten mit einer Blutbleikonzentration > 400 µg/l bei COPD 1,33 (95%-KI 1,16–1,47;  $p < 0,05$ ), bei ischämischen Herzkrankheiten 1,02 (95%-KI 0,96–1,07) und bei Schlaganfällen 0,99 (95%-KI 0,87–1,09). Adjustiert wurde nach Geschlecht, Geburtsjahr und Land. Vorliegende Daten zum Rauchverhalten einer Untergruppe ( $n = 115$ ) der Kohorte aus den USA zeigten keine Korrelation zwischen Packungsjahren und den maximal bestimmten Blutbleikonzentrationen. Zwischen Jemals-Rauchern („ever smoker“) und Nie-Rauchern („never smoker“) traten auch keine Unterschiede hinsichtlich ihrer maximal gemessenen Blutbleikonzentrationen ( $p = 0,80$ ) auf. Die Autoren weisen darauf hin, dass die beobachteten Effekte auch auf das Rauchen zurückgeführt werden könnten. Informationen zum Rauchverhalten der gesamten Kohorten liegen nicht vor (Steenland et al. 2017).

Bei einer Subkohorte (211 freiwillige Teilnehmer) des „Adult Blood Lead Epidemiology and Surveillance Program“ (seit 1987) wurde der Gehalt an Blei im Knochen bestimmt und mit den Blutbleikonzentrationen korreliert. Der Knochenbleigehalt betrug 13,8 µg/g (Median, 95%-KI 9,4–19,5 µg/g), die maximale Blutbleikonzentration aus den früher durchgeführten Messungen dieses Programms 290 µg/l (95%-KI 140–380 µg/l) und die aktuelle Blutbleikonzentration der Teilnehmer 25 µg/l (95%-KI 15–44 µg/l), gemessen in den Jahren 2016–2017. Die Blutbleikonzentrationen waren mit den Knochenbleiwerten statistisch signifikant assoziiert ( $p < 0,0001$ ). Erhöhte Knochenbleiwerte, aber nicht die aktuellen Blutbleikonzentrationen, korrelierten mit einem gesteigerten systolischen Blutdruck. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der glomerulären Filtrationsrate und den Blutblei- oder Knochenbleikonzentrationen. Somit hatte Blei keinen Einfluss auf diese Nierenfunktion (Barry et al. 2019).

Eine Kohorte von 58 307 Blei-belasteten Beschäftigten wurde über im Median 18 Jahre beobachtet. Die maximale Blutbleikonzentration lag bei 260 µg/l. Das Auftreten von „End Stage Renal Disease“ (ESRD) wurde nach dem US Renal Data System bewertet. Es traten 524 Fälle an ESRD auf sowie insgesamt 6527 Todesfälle. Ein Zusammenhang zwischen ESRD und ansteigenden Blutbleikonzentrationen konnte nicht beobachtet werden (Steenland und Barry 2020).

Die Auswertung der Mortalität einer Kohorte von 58 368 beruflich Blei-Exponierten (mit medianen 12 Jahre Follow-Up) aus elf Staaten der USA ergab keine erhöhten SMR bei Schlaganfall, COPD, ischämischen Herzkrankheiten und chronischen Nierenerkrankungen. Eine Unterteilung in die Blutbleiwerte von 0–49, 50–249, 250–399 und  $\geq 400$  µg/l führte zu relativen Risiken (RR) bei Schlaganfall von 1,00; 1,12; 1,76 und 1,88 ( $p = 0,095$  (Trendtest)), bei COPD von 1,00;

0,30; 0,5 und 0,85 ( $p = 0,02$  (Trendtest)), bei ischämischen Herzerkrankungen von 1,00; 1,13; 1,46 und 1,77 ( $p < 0,0001$  (Trendtest)) und bei chronischen Nierenerkrankungen von 1,00; 0,39; 0,73 und 1,52 ( $p = 0,04$  (Trendtest)). Bei Auswertung der Daten einer Untergruppe von 92 Personen, deren Blutbleikonzentrationen über 20 Jahre untersucht wurden und über 250  $\mu\text{g/l}$  lagen, ergab sich ein SMR von 0,79. Eine Unterteilung dieser Untergruppe in Blutbleikonzentrationen von 250–399  $\mu\text{g/l}$  und  $\geq 400 \mu\text{g/l}$  führte zu SMR bei COPD von 0,43 (95%-KI 0,09–1,27;  $n = 3$ ) bzw. 1,14 (95%-KI 0,65–1,85;  $n = 16$ ). Die Autoren gehen von einem deutlichen Healthy-Worker-Effect aus. Zudem berichten sie, dass sowohl die Daten zum Rauchverhalten als auch zur Arbeitsplatz-Historie nicht erhoben wurden (Chowdhury et al. 2014).

Eine Follow-Up-Untersuchung einer Kohorte von 4525 Beschäftigten, davon 3102 Frauen und 1423 Männer, aus 27 Druckereien in Moskau ergab kein statistisch signifikant erhöhtes SMR für Kreislauferkrankungen, ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfälle und chronische Nierenerkrankungen. Luftmessungen in 40 Druckereien ergaben Werte von 0,001 bis 2,7 mg Blei/ $\text{m}^3$  (Abschnitt 4.7.2; Ilychova und Zaridze 2012).

In einer Kohorte von 1990 männlichen Beschäftigten einer Bleischmelzerei in Idaho, USA, die zwischen 1940 und 1965 beschäftigt waren, wurde ein Follow-Up des Vitalstatus nach 25 Jahren erhoben. Es wurden 13 823 Personenjahre unter Risiko berechnet und 721 Todesfälle festgestellt. Eine Unterteilung der kumulativen Bleibelastung in 0–208 mg Blei/ $\text{m}^3$ -Tage, 209–757 mg Blei/ $\text{m}^3$ -Tage und  $> 757 \text{ mg Blei}/\text{m}^3$ -Tage ergab einen dosisabhängigen Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungen (RR: 1; 1,06; 1,19;  $p = 0,04$  (Trendtest)), chronischer Nierenerkrankungen (RR: 1; 0,94; 1,76;  $p = 0,14$  (Trendtest)) und an Schlaganfällen (RR: 1; 1,13; 1,38;  $p = 0,13$  (Trendtest)). Die Daten wurden nach Alter adjustiert (Bertke et al. 2016).

Eine Kohorte von 9122 Beschäftigten (7770 männlich, 1352 weiblich) mit mindestens einer Blutblei-Messung zwischen 1975 und 1979 wurde eingeteilt nach der Exposition im Vergleich zum Arbeitsplatzgrenzwert („occupational exposure limit“ (OEL)) mit niedrig ( $< 10\%$  OEL), mittel (10–50 % OEL) und hoch ( $> 50\%$  OEL) exponiert bei einem OEL von 0,15 mg Blei/ $\text{m}^3$  oder 0,1 mg organische Bleiverbindungen/ $\text{m}^3$ . Das mittlere Follow-Up betrug 29,2 Jahre und es wurden 3466 Todesfälle festgestellt. Die SMR waren nicht statistisch signifikant für Nierenerkrankungen, aber grenzwertig statistisch signifikant für Kreislauferkrankungen mit 1,05 (95%-KI 0,99–1,10), ischämische Herzerkrankungen mit 1,06 (95%-KI 0,99–1,13) und Schlaganfälle mit 1,16 (95%-KI 1,00–1,34). Die HR erreichten bei den mittleren und maximal hohen Blutbleikonzentrationen des jeweiligen Beschäftigten mit 1,30 (95%-KI 1,17–1,44) bzw. 1,25 (95%-KI 1,14–1,37) bei den Kreislauferkrankungen sowie mit 1,30 (95%-KI 1,17–1,43) bzw. 1,23 (95%-KI 1,11–1,34) bei den ischämischen Herzerkrankungen statistische Signifikanz ( $p < 0,001$ ). Eine Adjustierung der Daten erfolgte nach Alter, Geschlecht und Mischexpositionen gegen Arsen und Cadmium (McElvenny et al. 2015).

**Fazit:** Auch in aktuellen Kohortenstudien trat eine signifikante Zunahme an kardiovaskulären Erkrankungen, nieren-toxischen Effekten und hämatologischen Effekten erst ab einer Blutbleikonzentration von ca. 400  $\mu\text{g/l}$  auf.

#### 4.2.1 PBPK-Modell („Physiologically-based pharmacokinetic model“) zur Ableitung eines MAK-Wertes

Wie bereits dargelegt, beziehen sich die Korrelationen zu adversen Effekten auf die Blutbleikonzentrationen; somit ist die Einhaltung des BAT-Wertes der entscheidende Parameter, um nachteilige Wirkungen einer Bleibelastung auszuschließen. Um aber dennoch auch die Exposition über die Luft zu begrenzen, soll zusätzlich ein Luftgrenzwert abgeleitet werden. In früheren Evaluierungen, die auf sehr hohen Expositionsdaten beruhen, zeigten sich allerdings große Streuungen der Abhängigkeit von Luft- und Blutbleiwerten, wobei die Erfassung der zum Luftbleiwert korrespondierenden Blutbleiwerte bis zu zwei Monate auseinander lag (Kentner und Fischer 1994). Inzwischen liegt jedoch eine sehr viel detailliertere Betrachtung vor, die es erlaubt, einen Luftgrenzwert abzuleiten, der auf der Ebene des 95. Perzentils gewährleisten soll, dass der BAT-Wert eingehalten wird. Mithilfe von Modellberechnungen haben das Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) und die California Environmental Protection Agency (CalEPA) (2014) den Zusammenhang der Bleikonzentrationen in der Luft und dem Blut unter verschiedenen Annahmen und Bedingungen abgeschätzt. Das Leggett-Modell berücksichtigt die orale und inhalative Belastung der Allgemeinbevölkerung. Die zur Ableitung eines Luftgrenzwertes am Arbeitsplatz durchgeführten Berechnungen wurden mit einem angepassten Leggett-Modell durchgeführt, das als Leggett+ bezeichnet wird. In die Modellrechnungen sind Daten zur Aufnahme in Blut, Urin und Knochen aus Studien mit chronisch exponierten Beschäftigten, zur Clearance



des Bleis aus Blut, Urin und Knochen und Daten zur Hintergrundbelastung in der Bevölkerung eingegangen. Zusätzlich zu den im Leggett-Modell erforderlichen Daten wurden im Leggett+-Modell die Expositionsbedingungen am Arbeitsplatz in die Modellrechnung mit aufgenommen. Dazu gehört das Atemvolumen ( $26 \text{ m}^3/\text{Tag}$ , davon  $14,4 \text{ m}^3$  pro 8 h Arbeitsschicht) und ein Koeffizient, der den Übergang von inhaliertem Blei in das Blut mit einer 100%igen Resorption der im Alveolarbereich deponierten Blei-Partikel sowie das im oberen Respirationstrakt deponierte, abgeschluckte und im Gastrointestinaltrakt resorbierte Blei berücksichtigt. Dieser Übergang beträgt unter Einbeziehung der Größe der Partikel ( $1,3\text{--}15,1 \mu\text{m}$ ) am Arbeitsplatz nach Park und Paik (2002) sowie unterschiedlicher Schwere der Arbeitsaktivität (Ruhe, sitzende, leichte, mittlere und schwere Tätigkeit) der Beschäftigten gemittelt 30 % (28–32 %). Damit wird ein Koeffizient („inhalation transfer coefficient“, ITC) von 0,3 verwendet. Um die Situation am Arbeitsplatz gut abzubilden, wurde die in der Allgemeinbevölkerung in den USA vorliegende Hintergrundbelastung von  $15 \mu\text{g}$  Blei/l Blut berücksichtigt; dies entspricht laut Umweltprobenbank in etwa auch der aktuellen Hintergrundbelastung in Deutschland. Weitere Annahmen, die in die Modellrechnung mit einbezogen wurden, waren: Alter bei Beginn der Bleibelastung am Arbeitsplatz 25 Jahre, Dauer der Exposition am Arbeitsplatz 40 Jahre mit 250 Tagen pro Jahr, Veränderungen der Knochenbleigehalte durch abnehmende Umweltbelastungen und ein mittleres Körpergewicht der Beschäftigten von 73 kg. Das hier verwendete Leggett+-Modell geht von einem nichtlinearen Zusammenhang zwischen dem Blutbleiwert und der Blei-Luftkonzentration aus. Dies führen die Autoren auf die nichtlineare Aufnahme durch Sättigung der Erythrozyten mit Blei bei hohen Blutplasmableiwerten zurück. Die Ergebnisse dieser Modellrechnung führten zu korrespondierenden Werten eines zeitlich gewichteten Durchschnittswertes (TWA) der Blei-Luftkonzentration für einen Bezugszeitraum von acht Stunden mit den Blutbleikonzentrationen. In [Tabelle 1](#) sind die zu Blei-Luftkonzentrationen korrespondierenden Blutbleiwerte (bei denen der Blutbleiwert bei 95 % der Exponierten nicht überschritten wird) aufgeführt, die mithilfe der Modellrechnung unter Verwendung der Verteilung der Blutbleiwerte in der allgemeinen Bevölkerung kalkuliert wurden. Man kann [Tabelle 1](#) entnehmen, dass bei einer achtstündigen Exposition gegen  $3,9 \mu\text{g}$  Blei/ $\text{m}^3$  ein Blutbleiwert von  $150 \mu\text{g}/\text{l}$  bei 95 % der Exponierten nicht überschritten wird. Daten aus einer Arbeitsplatz-Studie langjährig bleibelasteter Beschäftigter, die Angaben zur Blei-Exposition in der Luft und Blutbleiwerte beinhaltete, und einer Probandenstudie mit einer Expositionsdauer von bis zu 123 Tagen und einer Exposition auch von einem niedrigen Luftbleiwert von  $3,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , wurden mit den kalkulierten Werten dieser Modellrechnung verglichen und zeigten eine sehr gute Übereinstimmung. Damit sind diese durch das Modell berechneten, korrespondierenden Werte durch Studien mit chronischen Bleibelastungen abgeglichen (Leggett 1993; OEHHA und CalEPA 2014; Umweltbundesamt 2021). Das von OEHHA und CalEPA (2014) verwendete Leggett-Modell wurde auch in einer begutachteten Fachzeitschrift publiziert (Vork und Carlisle 2020).

**Tab. 1** Korrespondierende Blei-Luftkonzentrationen mit Blutbleiwerten (OEHHA und CalEPA 2014)

8-Stunden-TWA ( $\mu\text{g}$ Blei/ $\text{m}^3$ )	Kalkulierter Blutbleiwert ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) für das 95. Perzentil
0,5	50
0,8	60
2,1	100
2,4	110
2,8	120
3,9	150
5,0	180
7,5	240
10,4	300

In eine derartige Modellrechnung fließen immer Annahmen ein, die die Arbeitsplatzbedingungen möglichst gut widerspiegeln müssen. Diese wurden im vorliegenden Fall sehr sorgfältig gewählt und sehr detailliert begründet (OEHHA und CalEPA 2014); an dieser Stelle sind nur die wichtigsten Parameter genannt. Das Atemvolumen am Arbeitsplatz wurde mit  $14,4 \text{ m}^3/8 \text{ h}$  (entspricht  $30 \text{ l}/\text{Minute}$ ) gewählt; dies entspricht einer mittleren Aktivität und liegt etwas höher als der üblicherweise bei der Ableitung von MAK-Werten angenommene Wert von  $10 \text{ m}^3/8 \text{ h}$ . Ein

weiterer wichtiger Parameter war die Abschätzung der Resorption bei unterschiedlichen Bleiverbindungen und Partikelgrößenverteilungen. Hierfür wurden Daten von 14 unterschiedlichen, industriellen Arbeitsplätzen aus fünf Industrien mit einer breiten Verteilung an Bleipartikel-Größen ausgewertet. Zudem wurde die Deposition der Partikel in Abhängigkeit von der Verbindungsform und Partikelgröße anhand des MPPD2-Modells („Multi-path Particle Dosimetry Version 2 Model“) berechnet und der Anteil des inhalierten Bleis kalkuliert, der ins Blut transferiert wird. Schließlich wurde auch der Anteil der Blutbleikonzentration kalkuliert, der durch die Hintergrundbelastung (hauptsächlich über die Luft und die Nahrung) aufgenommen wird. Hierbei wurden sowohl zurückliegende Expositionen als auch aktuelle Expositionen berücksichtigt; letztere gingen mit angenommenen  $15 \mu\text{g}$  Blei/l Blut in die Modellrechnung ein und entsprechen nach neuesten Zahlen der Umweltprobenbank (Umweltbundesamt 2021) auch aktuellen Belastungen in Deutschland. Anschließend wurde das Modell anhand von zwei ausgewählten Expositionssituationen, für die sowohl Luftmessungen als auch Blutbleikonzentrationen gut dokumentiert sind, abgeglichen. Dabei handelt es sich um eine Probandenstudie und eine Arbeitsplatzstudie, die eine hervorragende Übereinstimmung mit den modellierten Daten zeigen. Dies gilt auch für den Konzentrationsbereich des MAK-Wertes von  $0,004 \text{ mg}/\text{m}^3$ . Damit verfeinert dieses Modell wesentlich die auf älteren Expositionsdaten beruhenden und von Kentner und Fischer (1994) gezeigten großen Streuungen der Abhängigkeit von Luft- und Blutbleiwerten. Eine ausführliche Darstellung der mit dieser Modellrechnung einhergehenden Parameter und ihrer Begründungen sowie einer korrigierten Tabelle (Errata sheet „Table A-2: Estimate of fit of predicted to observed BLLs for 47 smelter workers“) findet sich bei OEHHA und CalEPA (2014).

Ein anderes, von O’Flaherty (1993) etabliertes PBPK-Modell wurde anhand von Daten aus Blutbleikonzentrations-Messungen von bleibelasteten Beschäftigten durch das Department of Defense (DOD), USA, aktualisiert und angewendet. Dies ergab für das 95. Perzentil Luftwerte von 1,1; 4,0; 6,8 und  $9,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  bei Blutbleikonzentrationen von 50, 100, 150 bzw.  $200 \mu\text{g}/\text{l}$ . Das DOD-O’Flaherty-Modell unterscheidet sich vom Leggett+-Modell durch eine andere Datengrundlage bei der Berücksichtigung des Interkompartiment-Transfers und der Expositions-Parameter, die, aufgrund der fehlenden Möglichkeit, die inhalative Aufnahme zu modellieren, nach Kalenderjahren in die Kalkulation eingehen (Sweeney 2021). Die PBPK-Berechnungen eines Luftwertes nach dem Leggett+- oder dem DOD-O’Flaherty-Modell liegen bei einer Blutbleikonzentration von  $150 \mu\text{g}/\text{l}$  für das 95. Perzentil bei  $3,94 \mu\text{g}/\text{m}^3$  bzw.  $6,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und damit trotz der verschiedenen Modelle und damit der verschiedenen Annahmen, die in die Berechnung eingehen, dicht beieinander.

### 4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Anorganische Bleiverbindungen zeigten in mehreren nach OECD-Prüfrichtlinie 404 und 405 durchgeführten Studien keine Reizwirkungen an Haut und Augen (ECHA 2021 a).

### 4.4 Allergene Wirkung

Zusätzlich zu drei bereits im Nachtrag von 2000 (Greim 2000) beschriebenen Fallmitteilungen liegt nur ein neuer Bericht vor. Darin wurden im Rahmen von Untersuchungen zur Diagnose oder Vorhersage von Allergien gegen metallische Implantate an 39 Personen Epikutantests durchgeführt mit Bleidichlorid als 0,2%ige wässrige Lösung (kommerzielle Epikutantest-Zubereitung) und Bleidiacetat-Trihydrat als 0,5%ige wässrige Lösung. Dabei konnte bei keinem Patienten eine Reaktion beobachtet werden (Spiewak 2018).

### 4.5 Reproduktionstoxizität

Die entwicklungstoxische Wirkung von Blei ist seit langem bekannt. Im Vordergrund stehen Störungen der Entwicklung des zentralen Nervensystems, wofür ausreichend konsistente Evidenz aus prospektiven Untersuchungen und großen Querschnittsuntersuchungen an Kindern vorliegt. Es wurden folgende Effekte festgestellt: Verminderung von neurologischen Funktionen, einschließlich Verminderung kognitiver Funktionen (Lernen und Gedächtnis), Veränderung von Verhalten und Stimmung (Aufmerksamkeit, Hyperaktivität, Impulsivität, Reizbarkeit, Delinquenz) sowie Veränderung von neuromotorischen und neurosensorischen Funktionen (visuell-motorische Integration, Fingerfertigkeit).

keit, Gleichgewicht, Veränderungen von Hör- und Sehschwellen). Eine NOAEC für Entwicklungsneurotoxizität konnte nicht identifiziert werden. Die ausführlichen Daten sind im Addendum zum BAT-Wert (Greiner et al. 2022) aufgeführt.

## 4.6 Genotoxizität

In aktuellen und sehr ausführlichen Berichten verschiedener Gremien (AGS 2017; ATSDR 2020 b; ECHA 2020; RAC 2020) und der Kommission (Greim 2000, 2004) werden zahlreiche Studien dargestellt, die klastogene Effekte bei beruflich gegen Blei exponierten Beschäftigten gefunden haben. In vielen Studien liegt die Teilnehmerzahl unter 100 und eine Mischexposition kann nicht ausgeschlossen werden. Zudem wurden häufig die beobachteten Effekte nicht nach Raucherstatus getrennt aufgeführt und auch weitere Confounder (s. u.) nicht berücksichtigt. Dies erschwert die Interpretation der Studien und damit die Ableitung eines Blutbleiwertes, bei dem keine klastogenen Effekte beobachtet werden bzw. die Möglichkeit der Ableitung einer LOAEC trotz methodischer Mängel.

Im Bericht der ECHA (2020) werden Studien ab dem Jahr 2000 beurteilt und ausführlich dargestellt. Es werden Zusammenhänge zwischen erhöhten Blutbleiwerten und Zunahmen an Chromosomenaberrationen, Mikronuklei, Schwesterchromatidaustauschen, DNA-Strangbrüchen im Comet-Assay, DNA-Protein-Crosslinks und T-Zell-Rezeptor-Mutationshäufigkeiten aufgezeigt. Auf Unsicherheiten aufgrund von kleinen Fallzahlen und fehlender Adjustierung der Studien nach Confoundern wie Rauchverhalten wird hingewiesen. Die Unsicherheiten betrafen Studien, bei denen klastogene Effekte bereits bei Blutbleiwerten unter 300 µg/l auftraten, daher wurden diese Studien als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Aus den vorliegenden Studien leitet ECHA eine LOAEC von 300 µg Blei/l Blut ab (ECHA 2020).

Im Bericht der ATSDR (2020 b) sind auch Studien an Kindern/Jugendlichen sowie Umweltstudien zur Bewertung herangezogen worden. Diese werden jedoch bei der Ableitung eines MAK-Wertes nicht berücksichtigt. Die im Bericht der ATSDR (2020 b) aufgeführten Studien mit einer mittleren Blutbleikonzentration von < 300 µg/l bei beruflich gegen Blei Exponierten und signifikanten genotoxischen Effekten können aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt werden: keine Kontrollen angegeben (Kayaaltı et al. 2015), nicht ausreichend nach Confoundern adjustiert (Pinto et al. 2000), Angabe der Blutbleikonzentrationen als Bereich, der bei den Exponierten bis deutlich > 300 µg/l liegt, aber keine Zuordnung der genotoxischen Effekte zum genauen Blutbleiwert erfolgt (Danadevi et al. 2003), Exponierte nicht klar charakterisiert („workers of construction area“), so dass von Mischexpositionen auszugehen ist und überlappende Blutbleiwerte von Kontrollen und Exponierten (Akram et al. 2019), Arbeitnehmer, die Blei aus der Umgebung aufnehmen und Confounder Cadmium und Quecksilber (Al Bakheet et al. 2013). Die weiteren Studien sind auch bereits bei ECHA (2020) genannt (ATSDR 2020 a, b).

Tabelle 2 zeigt den Zusammenhang zwischen Blutbleikonzentrationen und zytogenetischen Effekten, die bei beruflich Blei-Exponierten beobachtet wurden. In Tabelle 2 wurden zahlreiche Studien nicht aufgenommen, in denen erst bei deutlich höheren Blutbleikonzentrationen von > 400 µg/l genotoxische Effekte auftraten. Dies betrifft häufig ältere Studien, bei denen auch beachtet werden muss, dass die Blutbleikonzentrationen der Kontrollen durch Umweltbelastungen früher deutlich höher lagen. Ebenso sind in Tabelle 2 Studien nicht erwähnt, die trotz Blutbleiwerten < 400 µg/l bei den Blei-Exponierten genotoxische Effekte nicht nach Raucherstatus getrennt angeben (Duydu und Sützen 2003; Fracasso et al. 2002; Kašuba et al. 2012).

**Tab. 2** Auswahl von statistisch signifikant erhöhten In-vivo-Befunden zur Genotoxizität bei beruflicher Exposition und zugeordnete Blutbleikonzentration als LOAEC (ECHA 2020)

Blutbleikonzentration (LOAEC)	Endpunkte	Literatur
250–400 µg/l	Mikronuklei Lymphozyten	Vaglenov et al. 2001
431,7 µg/l	Comet-Assay Lymphozyten	Olewińska et al. 2010
320 µg/l	ALAD ↓ Erythrozyten, T-Zell-Rezeptor-Mutationen Leukozyten, Mikronuklei Leukozyten, Comet-Assay Leukozyten, Polymorphismus, DNA-Reparatur	García-Lestón et al. 2012

Tab. 2 (Fortsetzung)

Blutbleikonzentration (LOAEC)	Endpunkte	Literatur
301 µg/l	Comet-Assay Lymphozyten, Mikronuklei Lymphozyten und Mundschleimhautzellen, Chromosomenaberrationen Lymphozyten	Chinde et al. 2014
285,8 µg/l	Comet-Assay Lymphozyten, DNA-Reparatur Lymphozyten	Jannuzzi und Alpertunga 2016
325 µg/l	Schwesterchromatidaustausch Gesamtblutzellen, Protein-DNA-Crosslinks Gesamtblutzellen	Wu et al. 2002
354 µg/l	Mikronuklei Lymphozyten	Minozzo et al. 2004
303 µg/l	Mikronuklei Lymphozyten und Mundschleimhautzellen, Comet-Assay Gesamtblutzellen, Chromosomenaberrationen Gesamtblutzellen	Grover et al. 2010
320 µg/l	Mikronuklei Lymphozyten	Chen et al. 2006

ALAD: Aminolävulinsäure-Dehydratase-Aktivität

**Fazit:** Nach beruflicher Exposition gegen Blei werden klastogene Effekte beobachtet. Aus den vorliegenden Berichten mit ausführlichen Darstellungen (AGS 2017; ATSDR 2020 b; ECHA 2020) lässt sich ableiten, dass zytogenetische Effekte bei Blutbleiwerten ab 300 µg/l wahrscheinlich sind. Bei geringeren Blutbleiwerten ist die Datenlage inkonsistent mit heterogenen Einzelergebnissen und Unsicherheiten der jeweiligen Befunde.

## Epigenetik

Bei Beschäftigten mit erhöhten Blutbleiwerten wurden Hypo- und Hyper-Methylierungen der DNA beobachtet (de Araújo et al. 2021; Devóz et al. 2017; Zhang et al. 2019) und ein Zusammenhang zwischen der Blutbleikonzentration, zunehmender Methylierung von Tumorsuppressorgenen und einer erhöhten Anzahl an Mikronuklei in den Lymphozyten gefunden (Yu et al. 2018). In den Studien wurden die Blutbleikonzentrationen als Bereich angegeben. Eine Zuordnung der Effekte zu den Hochexponierten ist wahrscheinlich, aber aus den Daten nicht nachzuvollziehen, daher ist die Ableitung einer LOAEC nicht möglich.

Zusammenfassungen der Daten finden sich in den Berichten von ATSDR (2020 b), ECHA (2020) und US EPA (2014).

## 4.7 Kanzerogenität

### 4.7.1 Fall-Kontroll-Studien

Die zwischen 1999 und 2003 in Krankenhäusern in Polen, der Tschechischen Republik, Rumänien und Russland aufgetretenen Fälle von Nierenzellkarzinomen wurden in einer Fall-Kontroll-Studie in Bezug gesetzt zur beruflichen Belastung mit Schwermetallen. Bei 80 beruflich gegen Blei Exponierten ergab sich im Verhältnis zu 71 Kontrollpersonen ein Odds Ratio (OR) von 1,55 (95%-KI 1,10–2,19). Die Länge der Expositionsdauer sowie die kumulative Exposition gegen Blei zeigte keine Dosisabhängigkeit zum Auftreten von Nierenzellkarzinomen mit Ausnahme des Quartils der am höchsten Exponierten. Hier betrug das OR 2,25 (95%-KI 1,21–4,19; n = 27). Die Studiendaten wurden nach Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Body-Mass-Index, Bluthochdruck und Mischexposition gegen andere Metalle adjustiert (Boffetta et al. 2011).

In einer Fall-Kontroll-Studie (INTERROCC mit den beteiligten Ländern Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Neuseeland und Vereinigtes Königreich) mit 1906 Fällen von Meningeomen aus den Jahren 2000–2004 und als Kontrollgruppe 5565 Personen aus der Allgemeinbevölkerung wurde keine klare Assoziation zwischen Bleibelastung und der Tumorerkrankung beobachtet. Das OR betrug 1,02 (95%-KI 0,79–1,32) (Sadetzki et al. 2016).

Metallgehalte in Gehirngewebe, Blut und Plasma von Glioblastompatienten (n = 47) und Kontrollpersonen (n = 200) wurden bestimmt. Die Konzentrationen von Kupfer, Selen und Cadmium im Blut und Plasma von Glioblastom-Patienten lagen niedriger (p < 0,05) und die Bleikonzentrationen (p < 0,05) im Blut höher, jeweils im Vergleich mit den Werten der Kontrollgruppe. Änderungen der Plasma-Zinkkonzentrationen waren unbedeutend. Die Blutbleikonzentration

stand in der Kontrollgruppe in direktem Zusammenhang mit der Cadmiumkonzentration im Blut ( $p < 0,05$ ). Die Blutkonzentrationen von Blei und Cadmium waren bei Patienten unter 55 Jahren niedriger als bei Patienten über 55 Jahren ( $p < 0,05$ ). Unter den Glioblastompatienten fanden sich bei Männern höhere Cadmium- und Bleigehalte im Blut als bei Frauen ( $p < 0,05$ ) (k. w. A. auf englisch; Janušauskaitė 2020; litauisch).

#### 4.7.2 Kohortenstudien

Nachfolgend sind aktuelle epidemiologische Studien näher beschrieben, die statistisch signifikant erhöhte Risiken in Bezug auf Tumorerkrankungen gefunden haben.

In einer bereits bei Greim (2007) zitierten Studie konnte eine statistisch signifikante Konzentrations-Wirkungs-Beziehung zwischen der Bleikonzentration im Blut und dem Auftreten von 16 Gliomen bei 20741 Beschäftigten nachgewiesen werden. In der Gruppe der am höchsten mit Blei belasteten Beschäftigten (290–891  $\mu\text{g}$  Blei/l Blut) betrug das adjustierte OR 11 (95%-KI 1,0–630) mit einem Trend-Test p-Wert von 0,037. Das breite Konfidenzintervall beruht auf der sehr kleinen Stichprobe von 16 Fällen und damit ist unklar, ob die Gliome allein der Bleiexposition zuzuordnen sind (Anttila et al. 1996). Eine Studie mit deutlich höheren Blutkonzentrationen der Beschäftigten konnte dieses Ergebnis nicht bestätigen (Greim 2007; Wong und Harris 2000).

Den in die Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study eingebetteten 154 an Nierentumoren Erkrankten und 308 Kontrollpersonen wurden Blutproben entnommen und die Bleikonzentration bestimmt. Alle untersuchten Personen waren männlich und Raucher. Eine Einteilung der untersuchten Personen in  $< 250 \mu\text{g}$  Blei/l Blut ( $n = 27$ , als Referenz), 250–330  $\mu\text{g}/\text{l}$  ( $n = 31$ ), 331–466  $\mu\text{g}/\text{l}$  ( $n = 40$ ) und  $> 466 \mu\text{g}/\text{l}$  ( $n = 38$ ) ergab für Nierenzellkarzinome OR von 1,00 (95%-KI 0,6–2,0); 1,1 (95%-KI 0,6–32,0); 1,8 (95%-KI 1,0–3,6) und 2,0 (95%-KI 1,0–3,9) und damit einen positiven Trend mit  $p = 0,022$ . Eine Adjustierung der Daten erfolgte nach Alter, Rauchverhalten, Body-Mass-Index, Alkoholkonsum, Serum-Calciumkonzentrationen und Polymorphismen im Calbindin D28K-Promotor (Southard et al. 2012).

Eine Studie zur Mortalität von Blei-exponierten Beschäftigten aus drei Kohorten der Länder USA, Vereinigtes Königreich und Finnland ergab eine mediane Blutbleikonzentration von 260  $\mu\text{g}/\text{l}$ . In die Studie eingeschlossen waren 88187 Beschäftigte mit 14107 Todesfällen und davon war bei 3881 Personen eine Tumorerkrankung die Todesursache. Die ersten Blutblei-Bestimmungen haben in den Jahren 1967, 1977 und 1997 stattgefunden und die letzten Bestimmungen 2010, 2011 und 2013. Es waren 96 % der Beschäftigten männlich. Das SMR lag bei den Beschäftigten mit einer Blutbleikonzentration  $> 400 \mu\text{g}/\text{l}$  über 1 ( $p < 0,05$ ) für Tumoren an Blase (1,54, 95%-KI 1,13–1,88), Lunge (1,38, 95%-KI 1,26–1,48) und Larynx (1,80, 95%-KI 1,03–2,46). Eine Einteilung nach Blutbleikonzentrationen von 200–300  $\mu\text{g}$  Blei/l Blut, 300–400  $\mu\text{g}/\text{l}$  und  $> 400 \mu\text{g}/\text{l}$  führte zu HR mit einem positiven Trend bei Lungenkrebs ( $p < 0,0001$ ), Blasentumoren ( $p < 0,06$  (Trendtest)), Gehirntumoren und Larynx Tumoren (jeweils  $p < 0,09$  (Trendtest)). Daten zum Rauchverhalten einer Untergruppe ( $n = 115$ ) der Kohorte aus den USA zeigten keine Korrelation zwischen Packungsjahren und den maximal bestimmten Blutbleikonzentrationen. Zwischen Jemals-Rauchern („ever smoker“) und Nie-Rauchern („never smoker“) traten auch keine Unterschiede hinsichtlich ihrer maximal gemessenen Blutbleikonzentrationen ( $p = 0,80$ ) auf. Die Autoren weisen darauf hin, dass die beobachteten Effekte auch auf das Rauchen zurückgeführt werden könnten. Informationen zum Rauchverhalten der gesamten Kohorten liegen nicht vor. Die Daten wurden nach Geschlecht, Geburtsjahr-Dekade und Land adjustiert (Steenland et al. 2017).

In einer weiteren Untersuchung der Kohorten aus Finnland mit 20752 und Großbritannien mit 9122 Blei-exponierten Beschäftigten wurden 6790 Tumorerkrankungen beobachtet. Es waren 13 % der Beschäftigten weiblich. Bei den Beschäftigten erfolgten eine oder mehrere Blutblei-Bestimmungen; die jeweils höchste gemessene Blutblei-Belastung wurde als Expositionskonzentration für die Unterteilung verwendet. Die vereinte Kohorte hatte eine mediane maximale Blutbleikonzentration von 230  $\mu\text{g}/\text{l}$ . Die Beschäftigten wurden unterteilt in die vier Gruppen  $< 200 \mu\text{g}/\text{l}$ , 200–299  $\mu\text{g}/\text{l}$ , 300–399  $\mu\text{g}/\text{l}$  und  $\geq 400 \mu\text{g}/\text{l}$ . Die Gruppe  $< 200 \mu\text{g}/\text{l}$  stellte die Kontrolle mit einem HR von 1 dar. In dieser Gruppe befanden sich 41 % der Exponierten. Ein statistisch signifikant positiver Trend, berechnet aus der logarithmierten maximalen Blutbleikonzentration, wurde bei malignen Gehirntumoren (HR 1,42; 95%-KI 1,01–2,00), Hodgkins Lymphom (HR 1,70; 95%-KI 1,01–2,84), Lungenkrebs (HR 1,34; 95%-KI 1,21–1,48) und Rektumkarzinom (HR 1,30; 95%-KI 1,06–1,59) beobachtet. Ein positiver Trend, jedoch nicht statistisch signifikant, zeigte sich bei Speiseröhrentumoren und

Meningeomen. Bei Melanomen, Magen-, Nieren-, Larynx- und Blasen Tumoren sowie Brustkrebs trat keine Assoziation zur Blutbleikonzentration auf. Das standardisierte Inzidenzverhältnis der vereinten Kohorte (Referenz Allgemeinbevölkerung) war in der Gruppe der höchstbelasteten Beschäftigten (Blutbleikonzentration  $\geq 400 \mu\text{g/l}$ ) bei Lungenkrebs statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) erhöht, in beiden Ländern einzeln ausgewertet allerdings nur in der finnischen Kohorte. Die Daten wurden nach Geschlecht, Geburtsjahr-Dekade und Land adjustiert (Steenland et al. 2019). Bei Einzelbetrachtung der Kohorten aus Finnland und Großbritannien zeigte sich, dass nur in der finnischen Kohorte die HR für Lungenkrebs und Gehirntumoren statistisch signifikant erhöht waren, obwohl der Median der Blutbleiwerte mit  $480 \mu\text{g/l}$  Blut in Großbritannien deutlich höher lag als der Median der Blutbleiwerte in Finnland mit  $190 \mu\text{g/l}$ .

Die Auswertung der Mortalität einer Kohorte von 58 368 beruflich gegen Blei Exponierten (mit einem Median von zwölf Jahren Follow-Up) aus elf Staaten der USA ergab SMR von 1,2 (95%-KI 1,03–1,39) für Lungenkrebs und 2,11 (95%-KI 1,05–3,77) für Larynx Tumoren in der Gruppe der mit  $\geq 400 \mu\text{g}$  Blei/l am höchsten belasteten Personen. Es fanden sich in dieser Gruppe keine weiteren statistisch signifikant erhöhten SMR-Werte für weitere Tumoren (SMR 0,83 für Gehirntumoren, 0,72 für Nierentumoren und 0,92 für Magenkrebs), ebenso nicht bei den geringer belasteten Personen. Eine Unterteilung in die Blutbleiwerte von 0–49, 50–249, 250–399 und  $\geq 400 \mu\text{g/l}$  führte zu relativen Risiken (RR) bei Lungenkrebs von 1,00; 1,34; 1,88 und 2,79 ( $p < 0,0001$  (Trendtest)), bei Nierentumoren von 1,00; 2,41; 1,31 und 1,70 ( $p = 0,62$  (Trendtest)) und bei Magenkrebs von 1,00; 0,24; 0,52 und 0,64 ( $p = 0,49$  (Trendtest)). Bei Auswertung der Daten einer Untergruppe von 92 Personen, deren Blutbleiwerte über 20 Jahre untersucht wurden und bei  $> 250 \mu\text{g/l}$  lagen, ergab sich ein SMR von 0,79 für alle Todesursachen. Eine Unterteilung dieser Untergruppe in Blutbleiwerte von 250–399  $\mu\text{g/l}$  und  $\geq 400 \mu\text{g/l}$  führte zu SMR für Lungenkrebs von 0,83 (95%-KI 0,40–1,52;  $n = 10$ ) bzw. 1,35 (95%-KI 0,92–1,90;  $n = 32$ ). Die Autoren gehen von einem deutlichen Healthy-Worker-Effect aus. Zudem wurden sowohl die Daten zum Rauchverhalten als auch zur Arbeitsplatz-Historie nicht erhoben (Chowdhury et al. 2014).

In zwei Kohorten mit 73 363 Teilnehmerinnen und 61 379 Teilnehmern der Shanghai Women's Health Study und der Shanghai Men's Health Study waren 8,9 % (6274) bzw. 6,9 % (4256) beruflich gegen Blei exponiert. Je nach Tätigkeit wurden die Blei-Exponierten als niedrig oder hoch belastet eingestuft. Eine Assoziation zwischen Blei-Exposition und dem Auftreten von Meningeomen konnte mit einem Relativen Risiko (RR) von 2,4 (95%-KI 1,1–5,0;  $n = 9$  gegen  $n = 38$  nicht Exponierte) nur bei den Frauen beobachtet werden. Die nicht statistisch signifikanten RR beider Geschlechter zusammen betragen bei Gehirntumoren 1,8 (95%-KI 0,7–4,8;  $n = 10$ ) und bei Nierentumoren 1,4 (95%-KI 0,9–2,3;  $n = 17$ ). Bei den Männern zeigte sich eine bleiabhängige Zunahme des RR für Nierentumoren von 0,5 (95%-KI 0,1–3,2;  $n = 1$ ) der Niedrig-Exponierten und einem RR von 2,3 (95%-KI 1,1–4,7;  $n = 8$ ) der Hoch-Exponierten. Keinen Bezug zur Blei-Exposition gab es bei Lungen- und Magenkrebs in dieser Kohorte. Die Daten wurden nach dem sozioökonomischen Status und dem Rauchverhalten adjustiert (Liao et al. 2016). Es werden in dieser Studie keine Blutbleiwerte angegeben.

Eine Follow-Up-Untersuchung einer Kohorte von 4525 Beschäftigten, davon 3102 Frauen und 1423 Männer, aus 27 Druckereien in Moskau ergab kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen. Bei den Männern und Frauen lagen die SMR bei 1,24 (95%-KI 0,39–3,84) bzw. 0,71 (95%-KI 0,23–2,19) für Gehirntumoren ( $n = 3$  bzw. 3), bei 1,26 (95%-KI 0,46–2,75) bzw. 1,42 (95%-KI 0,57–2,93) für Nierentumoren ( $n = 6$  bzw. 7), bei 0,82 bzw. 0,96 für Magenkrebs ( $n = 24$  bzw. 34) und bei 0,94 bzw. 0,48 für Lungentumoren ( $n = 40$  bzw. 7). Luftmessungen in 40 Druckereien ergaben 1974 in den manuellen Setzereien Werte von 0,01 bis  $2,7 \text{ mg Blei/m}^3$ , bis zu  $1,8 \text{ mg Blei/m}^3$  in den Schriftgießereien und 0,001 bis  $0,88 \text{ mg Blei/m}^3$  in den maschinellen Setzereien. Bei erneuten Messungen in den 1980er Jahren in 20 Druckereien waren die Bleikonzentrationen  $< 0,05 \text{ mg/m}^3$  in den manuellen Setzereien und Schriftgießereien sowie  $< 0,01 \text{ mg/m}^3$  in den maschinellen Setzereien. Auf der Basis dieser Messungen und der jeweiligen Beschäftigung wurden individuelle kumulative Belastungen kalkuliert und die Einstufung in niedrig ( $< 10$  unit-years), mittel (10–29 unit-years) oder hoch ( $\geq 30$  unit-years) vorgenommen. Die Einteilung der Blei-Belastung der Beschäftigten nach Berufsfeld und Arbeitsplatz-Historie in niedrige, mittlere und hohe Bleibelastung zeigte eine Dosis-Abhängigkeit mit erhöhten SMR für Pankreastumoren von 2,32 (95%-KI 1,46–3,68) und Nierentumoren von 2,12 (95%-KI 1,10–4,07) in der Gruppe der Hoch-Exponierten. Eine Adjustierung erfolgte nur für das Alter (Ilychova und Zaridze 2012).

In einer Kohorte von 1990 männlichen Beschäftigten einer Bleischmelzerei in Idaho, USA, die zwischen 1940 und 1965 beschäftigt waren, wurde ein Follow-Up des Vitalstatus nach 25 Jahren erhoben. Es wurden 13 823 Personenjahre unter Risiko berechnet und 721 Todesfälle festgestellt. Die SMR betragen 1,29 (95%-KI 1,16–1,43) für alle Tumorfälle,

1,56 (95%-KI 0,78–2,79) für Nierentumoren, 1,31 (95%-KI 0,67–2,28) für Magenkrebs und 1,94 (95%-KI 1,64–2,27) für Lungenkrebs. Eine Berechnung der RR der aufgetretenen Tumorerkrankungen ergab jedoch keine Abhängigkeit von der kumulativen Dosis (Bertke et al. 2016).

Eine Kohorte von 9122 Beschäftigten (7770 männlich, 1352 weiblich) aus Großbritannien mit mindestens einer Blutblei-Messung zwischen 1975 und 1979 wurde eingeteilt nach niedrig (< 10 % OEL), mittel (10–50 % OEL) und hoch (> 50 % OEL) exponiert bei einem OEL von 0,15 mg Blei/m<sup>3</sup> oder 0,1 mg organischer Bleiverbindungen/m<sup>3</sup>. Das mittlere Follow-Up betrug 29,2 Jahre und es wurden 3466 Todesfälle festgestellt. Der mittlere Blutbleiwert betrug 443 µg/l (2,3–321,5 µg/l). Das SMR der Gesamt-Tumorerkrankungen war mit 1,13 (95%-KI 1,07–1,20) statistisch signifikant erhöht, ebenso wie das SMR für Lungenkrebs mit 1,42 (95%-KI 1,29–1,57). Für Gehirntumoren mit 0,92 (95%-KI; 0,61–1,38), Nierentumoren mit 1,30 (95%-KI 0,91–1,86; n = 5), Magenkrebs mit 1,11 (95%-KI 0,86–1,43), Blasenkrebs mit 0,95 (95%-KI 0,6–1,35) und Speiseröhrenkrebs mit 1,05 (95%-KI 0,78–1,38) waren die SMR nicht signifikant erhöht. Die Berechnung der HR ergab keine Dosisabhängigkeit der Tumorerkrankungen, auch nicht bei Lungenkrebs. Eine Adjustierung der Daten erfolgte nach Alter, Geschlecht und Mischexpositionen gegen Arsen und Cadmium (McElvenny et al. 2015).

In einer Kohortenstudie mit 81 067 Beschäftigten (davon 54 788 männlich und 26 279 weiblich) aus der Blei-Industrie wurden bei den weiblichen Beschäftigten mit einem RR von 13,42 (95%-KI 1,21–149,4; Expositionsgruppe: 100–200 µg Blei/l Blut) für Darmkrebs und mit einem RR von 10,45 (95%-KI 1,74–62,93; Expositionsgruppe: 100–200 µg/l Blut) bzw. einem RR von 12,68 (95%-KI 1,69–147,86; Expositionsgruppe: > 200 µg/l Blut) für Lungenkrebs statistisch signifikant erhöhte Risiken beobachtet. Bei den männlichen Beschäftigten traten keine statistisch signifikant erhöhten Risiken für eine Tumorerkrankung auf. Neben Darmkrebs und Lungenkrebs wurden auch die Risiken, an Leber- oder Magentumoren zu erkranken, untersucht (ATSDR 2020 b; Kim et al. 2015).

### 4.7.3 Metaanalysen

Eine Metaanalyse von 18 Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien zum Auftreten von malignen und benignen Gehirntumoren nach beruflicher Blei-Exposition ergab ein OR von 1,11 (95%-KI 0,95–1,29). Falls nur die malignen Gehirntumoren berücksichtigt wurden, betrug das OR 1,13 (Ahn et al. 2020). Die Aussagekraft der Metaanalyse ist wegen methodischer Probleme eingeschränkt, wie mehrfache Einbeziehung von Ergebnissen derselben Studienpopulation aus verschiedenen Publikationen.

Weitere Metaanalysen sind im Nachtrag 2007 dargestellt (Greim 2007).

### 4.7.4 Bewertungen anderer Gremien

Im Bericht der ECHA (2020) ist tabellarisch ein Überblick über relevante aktuelle epidemiologische Studien gegeben, der Risiken von beruflich gegen Blei Exponierten in Bezug auf Tumorerkrankungen von Gehirn, Niere, Magen und Lunge darstellt. Es finden sich dort weitere Studien ohne statistisch signifikante Anstiege an Tumorrisiken, die als HR, OR, RR, SMR oder Tendenzen in Bezug zu steigenden Blutbleiwerten berechnet wurden. Da keine statistische Signifikanz in diesen Studien vorliegt, wird auf eine detaillierte Beschreibung hier verzichtet.

Von RAC (2020) wurden die epidemiologischen Daten als inkonsistent bewertet.

Auch im Bericht der ATSDR (2020 b) sind epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen Blutbleiwerten beruflich gegen Blei Exponierter und Tumorinzidenzen tabellarisch aufgelistet. Hier aufgeführte Studien mit statistisch signifikant erhöhten Tumorinzidenzen sind bereits bei Greim (2000, 2007) zitiert oder oben detailliert aufgeführt. Eine ausführliche Darstellung weiterer Studien ohne statistisch signifikante Effekte findet sich in den Berichten der ATSDR (2020 a, b).

ATSDR (2020 b) bewertet die Daten folgendermaßen: „Results of occupational exposure studies are mixed and do not establish a pattern of effects of exposure-response relationship. PbBs in these studies generally are > 40 µg/dl. ...Although results of these studies are mixed and interpretation may be limited due to confounding factors, associations

have been reported between occupational exposure to Pb and cancer, including overall mortality and cancers of the lung, brain, stomach, kidney, and bladder.“

#### 4.7.5 Fazit

Erhöhte Risiken für Lungen-, Nieren- oder Gehirntumoren sind nicht in allen Studien beobachtet worden. In einigen Studien mit erhöhten Risiken für Lungentumoren ist das Rauchverhalten als Confounder nicht mitbetrachtet worden. Auch von weiteren Verzerrungen (Bias) in den Kohortenstudien kann ausgegangen werden, da Daten zu Mischexpositionen, Body-Mass-Index, Alter und sozioökonomischen Faktoren nicht durchgehend erhoben wurden. Die Studien geben in der Gesamtschau keinen eindeutigen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung des Bleis beim Menschen, auch nicht bei hohen Expositionen.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Nach wiederholter Verabreichung von Blei wurden neurotoxische, nephrotoxische, kardiovaskuläre und immuntoxische Effekte sowie Veränderungen hämatologischer und die Reproduktion betreffender Parameter beobachtet (Greim 2000).

Tierexperimentelle Studien zur Bleitoxikologie haben, verglichen mit den ausführlichen Erfahrungen am Menschen, nur eine untergeordnete Bedeutung.

Im Folgenden werden daher nur die für den Menschen relevanten Endpunkte dargestellt.

### Allergene Wirkung

#### Hautsensibilisierende Wirkung

In einem bereits im Nachtrag von 2000 beschriebenen Local Lymph Node Assay (LLNA) an Gruppen von je vier CBA/Ca-Mäusen wurde ein negatives Ergebnis mit 2,5; 5 und 10 % Bleidiacetat in Dimethylsulfoxid erzielt (Basketter et al. 1999).

In einem neueren LLNA mit 10, 25 und 50 % Bleidinitrat in Dimethylformamid lieferte im ersten von zwei Experimenten nur eine Konzentration von 25 % ein positives Ergebnis, wobei diese Konzentration beim zweiten Experiment gleichzeitig zu massiver Irritation führte. Weiterhin führten beim zweiten Experiment auch 10 % und 50 % zu einem positiven Ergebnis, jedoch hier ohne Hinweise auf Irritation (ECHA 2021 d). Aufgrund der fehlenden Plausibilität der Ergebnisse des Tests können keine Schlüsse zur sensibilisierenden Wirkung des Bleidinitrats gezogen werden.

Es liegt außerdem ein neuer Maximierungstest mit Bleioxid vor, der im Datenbestand der ECHA in den Registrierungsdossiers zu mehreren Stoffen, z. B. Blei (ECHA 2021 a), Bleidiacetat (ECHA 2021 b) und Bleidichlorid (ECHA 2021 c) mit negativem Testergebnis aufgeführt wird. Des Weiteren liegen ebenfalls negative Maximierungstests für Bleiphosphit und Bleiphthalat (ECHA 2021 a) vor. Diese Bleiverbindungen sind schwer löslich (z. B. Wasserlöslichkeit des Bleioxids 70 mg/l (ECHA 2021 e)), daher ist die Aussagekraft der Tests bezüglich des sensibilisierenden Potentials von Blei und Bleiverbindungen stark eingeschränkt und die Ergebnisse dieser Maximierungstests werden für die Bewertung nicht herangezogen.

#### Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

#### Reproduktionstoxizität

Die Daten sind im Addendum zum BAT-Wert (Greiner et al. 2022) aufgeführt.



## Genotoxizität

### In vitro

In bakteriellen Testsystemen sind Bleisalze nicht mutagen. In klassischen Mutagenitätstests (HPRT-Test mit V79- oder CHO-Zellen) wurden meist nur schwache mutagene Effekte beobachtet. In Versuchen mit CHO-AS52-Zellen traten im Konzentrationsbereich zwischen 0,1 und 0,5  $\mu\text{M}$  hauptsächlich Basenpaarsubstitutionen und im Konzentrationsbereich zwischen 0,5 und 1  $\mu\text{M}$  vorwiegend Deletionen auf. Die eingesetzten AS52-Zellen besitzen ein inaktives *hprt*-Gen und haben stattdessen ein aktives bakterielles *gpt*-Gen integriert. AS52-Zellen zeigten besonders empfindlich Mutagenität durch reaktive Sauerstoffspezies an. Im submikromolaren Bereich konnten Mikronuklei induziert werden sowie ko-mutagene Effekte in Kombination mit UV-Strahlung (Greim 2004).

Eine ausführliche Darstellung aktueller In-vitro-Studien findet sich in der Begründung zu Blei in der TRGS 903 (AGS 2017) sowie den Berichten von ECHA (2020) und ATSDR (2020 b). Aufgrund der sehr hohen Konzentrationen, die in einigen Mikronuklei- und Schwesterchromatidaustausch-Studien eingesetzt wurden, werden die Ergebnisse dieser Studien als nicht relevant für den Menschen betrachtet. Zusammenfassend werden in den Berichten durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) bedingte Strangbrüche durch Blei als abgesicherter Mechanismus betrachtet. Zudem zeigen auch neuere Studien, dass alle wesentlichen DNA-Reparatursysteme durch Blei gehemmt werden und damit eine indirekte Genotoxizität vorliegt. Eine direkte mutagene Wirkung des Bleis wurde nicht beobachtet (AGS 2017; ATSDR 2020 b; ECHA 2020; RAC 2020).

### In vivo

Die Auswertung des *Drosophila*-Flügelmosaiktests an je 40 Flügeln bzw. 20 Fliegen pro Konzentrationsgruppe ergab bei Fütterung der Larven mit 0, 2, 4 oder 8 mM Bleidichlorid und 0, 2, 4 oder 8 mM Bleidinitrat auch nach Vorbehandlung mit Gamma-Strahlung keine Erhöhung der Mutationshäufigkeit. Die Positivkontrolle Ethylmethansulfonat zeigte dagegen eine deutliche Zunahme an Mutationen (Carmona et al. 2011).

Nach 24-stündiger Fütterung von *Drosophila*-Larven mit 0, 2, 4 oder 8 mM Bleidichlorid und 0, 2, 4 oder 8 mM Bleidinitrat trat bei Bleidinitrat in den Hämatocyten eine konzentrationsabhängig erhöhte Zunahme an DNA-Strangbrüchen im Comet Assay auf, jedoch nicht bei Bleidichlorid (Carmona et al. 2011).

Bei Mäusen, die bis zu vier Wochen lang inhalativ gegen Bleidiacetat exponiert waren (Blutbleikonzentration 6,8  $\mu\text{g/l}$ ), wurden in verschiedenen Organsystemen DNA-Strangbrüche im Comet-Assay beobachtet, wobei nur die Lunge und die Leber nach akuter Exposition statistisch signifikant erhöhte DNA-Schäden zeigten im Vergleich zu den jeweiligen Organkontrollen (Valverde et al. 2002).

Nach oraler Gabe von Bleiverbindungen fanden sich in einer Vielzahl von Studien statistisch signifikante Anstiege an Chromosomenaberrationen in Knochenmark und Lymphozyten bei Affen, Ratten und Mäusen. Ebenfalls nach oraler, jedoch nicht nach subkutaner oder intraperitonealer Verabreichung wurden Mikronuklei in Knochenmark und Erythrozyten bei Ratten und Mäusen beobachtet. Bei Ratten und Mäusen waren Schwesterchromatidaustauschraten (Knochenmark) nach intraperitonealer Gabe und DNA-Strangbrüche im Comet-Assay (verschiedene Organe) nach oraler Gabe erhöht. Eine detaillierte Darstellung der Studien findet sich bei García-Leston et al. (2010) und Greim (2004).

Eine ausführliche Darstellung aktueller In-vivo-Studien findet sich in der Begründung zu Blei in der TRGS 903 (AGS 2017) sowie in den Berichten von ECHA (2020), RAC (2020) und US EPA (2014).

### Fazit

Blei und seine anorganischen Verbindungen sind nicht direkt mutagen, es werden aber klastogene Effekte beobachtet, die durch eine durch Blei inhibierte DNA-Reparatur oder durch Blei induzierte ROS erklärt werden können.

## Kanzerogenität

Es liegen fast ausschließlich Kanzerogenitätsstudien mit oraler Gabe vor.

Im Nachtrag aus dem Jahr 2007 (Greim 2007) werden die Studien zur Kanzerogenität beim Tier ausführlich dargestellt und folgendermaßen bewertet:

„Tierexperimentelle Studien zur Kanzerogenität, die heutigen Anforderungen entsprechen, liegen nicht vor. Jedoch zeigen die Untersuchungen bei Mäusen mit Bleidiacetat, dass Nierentumoren auch ohne gleichzeitige Nierentoxizität auftreten. Bei Ratten ist Bleidiacetat ein pluripotentes Kanzerogen. Es verursachte Tumoren in Niere, Nebenniere, Hoden, Prostata, Lunge, Leber, Hypophyse, Schilddrüse und Brustdrüse sowie Leukämien, Sarkome des hämatopoetischen Systems und zerebrale Gliome. Das zerebrale Gliom ist ein Tumortyp, der kaum als Spontantumor auftritt.“

### Orale Gabe

Gaben über das Trinkwasser von ca. 0, 2, 10 oder 40 mg Bleidiacetat/kg KG und Tag (0, 50, 250, 1000 mg/l; 0, 31, 156, 625 mg Blei/l) führten in einer Zwei-Jahre-Kanzerogenitätsstudie ab 10 mg/kg KG und Tag zu Nierenadenomen und zu Nierenkarzinomen bei jeweils fünf von 52 männlichen Fischer-Ratten sowie ab 40 mg/kg KG und Tag zu Nierenadenomen bei 22 von 41 männlichen Ratten und zu Nierenkarzinomen bei 24 von 41 männlichen Ratten. Erste Tumoren traten in der Zwischensektion nach 18 Monaten auf. In den Kontrolltieren und in der niedrigsten Dosisgruppe traten keine Tumoren auf (k. w. A., AGS 2017; CalEPA 2002; ECHA 2020; RAC 2020). Die Originalstudie liegt nicht vor. Die Dosis von 10 mg Bleidiacetat/kg KG und Tag führt bei der adulten Ratte (400 g) zu einer täglichen Aufnahme von 4 mg Bleidiacetat/Tag, das entspricht ca. 2,5 mg Blei/Tag. Eine Trinkwasserkonzentration von 150 mg Blei/l ergibt bei Ratten etwa eine Blutbleikonzentration von 270 µg Blei/l (O’Flaherty 1991). Dem entspricht nach dem Verhältnis der Bleikonzentrationen in Niere/Blut (Aungst et al. 1981) bei der Ratte eine Konzentration von 5 µg Blei/g Niere. Für den Menschen beträgt die Konzentration in der Niere dagegen nur ein Fünftel (Abschnitt 3.1).

In weiteren Ratten-Studien zur Kanzerogenität traten Nierentumoren ausschließlich in Dosisbereichen auf, in denen sich bereits eine sehr deutliche Nephrotoxizität entwickelt hatte (AGS 2017; Greim 2007).

Mäuse wurden während der Trächtigkeit und der Laktation kontinuierlich über das Trinkwasser mit 0, 500, 750 oder 1000 mg Bleidiacetat/l belastet (ca. 0, 100, 150 oder 200 mg/kg KG und Tag). Bei den Nachkommen wurde eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz an Nierentumoren (5/25) in der höchsten Dosisgruppe festgestellt, aber keine Nephrotoxizität. In der niedrigsten Dosisgruppe traten bei den männlichen Nachkommen bereits Tubulushyperplasien (3/25) und ein Nierenkarzinom auf (Greim 2007; Waalkes et al. 1995).

Trinkwassergaben von 0, 1000, 2000 oder 4000 mg Bleidiacetat/l an je 25 Mäuse (Wildtyp Metallothionein+) führten nach 104 Wochen nur zu einem Nierenadenom in der Hochdosisgruppe (Waalkes et al. 2004).

Gliome traten bei drei von 67 männlichen Wistar-Ratten nach 18-monatiger kontinuierlicher Gabe von Bleidiacetat im Futter mit im Mittel etwa 3 mg Bleidiacetat/Tag auf. Die weiblichen Tiere wiesen keine Gliome auf. Die Tiere entwickelten statistisch signifikant erhöhte Inzidenzen an Karzinomen und Adenomen in den Nieren, den Nebennieren, den Hoden und der Prostata (Greim 2007; Zawirska und Medrás 1968).

In einer weiteren Fütterungs-Studie (Lebenszeitstudie) traten nach kontinuierlicher Gabe von ca. 3 mg Bleidiacetat/Tag (8,6 mg Blei/kg KG und Tag) an männliche und weibliche Wistar-Ratten bei 10 von 97 Tieren Gliome auf. Eine Zuordnung nach Geschlecht wurde nicht vorgenommen. Weiterhin wiesen die Tiere insgesamt 102 Tumoren auf in Niere, Nebenniere, Lunge, Hypophyse, Schilddrüse, Prostata und Brustdrüse (Greim 2007; Zawirska 1981; Zawirska und Medrás 1972).

### Inhalative Exposition

Nach einjähriger inhalativer Ganzkörper-Exposition gegen  $5,3 \pm 1,7$  mg Bleioxid/m<sup>3</sup> (5 Tage/Woche; 6 Stunden/Tag; MMAD 5,1 µm) wurden bei 50 männlichen Sprague-Dawley-Ratten nur ein Nierentumor und keine Lungentumoren beobachtet (Monchaux et al. 1997). Es wurde keine Kontrollgruppe mitgeführt.

## Fazit

Nierentumoren traten bei Ratten nach zweijähriger Gabe von ca. 10 mg Bleidiacetat/kg KG und Tag (250 mg/l im Trinkwasser) auf (CalEPA 2002). Atypische Hyperplasien und ein Karzinom in der Niere wurden bei Mäusen ab 500 mg Bleidiacetat/l im Trinkwasser beobachtet (Greim 2007; Waalkes et al. 1995). Gliome bei Ratten wurden nach mindestens 16-monatiger Gabe von 3 mg Bleidiacetat/Tag festgestellt (Greim 2007). Blei und seine anorganischen Verbindungen sind kanzerogen im Tierversuch.

## 6 Bewertung

Kritische Effekte sind beim Menschen Neurotoxizität, nierentoxische Effekte, kardiovaskuläre Erkrankungen, hämatologische Effekte, klastogene Effekte sowie Störungen der Fertilität des Mannes; hierbei sind sensitive Parameter der Neurotoxizität die empfindlichsten Endpunkte. Kanzerogenitätsstudien zeigen bei hohen Bleikonzentrationen Nierentumoren und Gliome bei Ratten und Mäusen; beim Menschen ist der Zusammenhang mit einer erhöhten Tumorfrequenz nicht konsistent. Blei führt zudem beim Menschen zu entwicklungsneurotoxischen Effekten.

**MAK-Wert.** Der beste Parameter zur Abbildung einer Bleibelastung ist die aktuelle Blutbleikonzentration. Daher ist der BAT-Wert von 150 µg Blei/l Blut unbedingt einzuhalten. Um dennoch zusätzlich einen Luftgrenzwert abzuleiten, wird ein von OEHHA und Cal EPA (2014) vorgestelltes PBPK-Modell verwendet, welches ausgehend vom Blutbleiwert einen Luftgrenzwert berechnet, bei dem der Blutbleiwert bei 95 % der Exponierten nicht überschritten wird. Obwohl durch eine derartige Modellierung zwangsläufig verallgemeinernde Eingangsparameter gewählt werden, wurden diese sehr datenbasiert ausgewählt und detailliert begründet, auch unter Einbeziehung verschiedener Bleiverbindungen und Partikelgrößenverteilungen an unterschiedlichen Arbeitsplätzen. Daher wurde das Modell als geeignet erachtet, insbesondere auch da es anhand einer Probanden- sowie einer Arbeitsplatzstudie und somit realen Arbeitsplatzbedingungen überprüft und abgeglichen wurde. Dies erbrachte sehr gute Übereinstimmungen.

Anhand dieses Modells ergibt sich die Abschätzung eines Luftgrenzwertes bei rein inhalativer Belastung von 0,0039 mg Blei/m<sup>3</sup>, der mit einer Blutbleibelastung von 150 µg/l (95. Perzentil) im PBPK-Modell korrespondiert. Aus dieser Modellrechnung wird ein MAK-Wert von 0,004 mg Blei/m<sup>3</sup> für die einatembare Fraktion abgeleitet.

Bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes werden bei inhalativer Resorption von 30 % und einem Atemvolumen von 10 m<sup>3</sup> pro acht Stunden Arbeitstag 0,012 mg Blei pro Tag aufgenommen.

**Spitzenbegrenzung.** Blei wird im Knochen gespeichert, dies bedingt eine sehr lange Halbwertszeit. Daten zur Reizwirkung liegen nicht vor, sollten aber im Konzentrationsbereich des MAK-Wertes vernachlässigbar sein. Blei und seine anorganischen Verbindungen werden in die Kategorie II mit einem Überschreitungsfaktor 8 eingestuft.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Die entwicklungsstoxische Wirkung von Blei ist seit langem bekannt. Im Vordergrund stehen Störungen der Entwicklung des zentralen Nervensystems, wofür ausreichend konsistente Evidenz aus prospektiven Untersuchungen und großen Querschnittsuntersuchungen an Kindern vorliegt. Es wurden folgende Effekte festgestellt: Verminderung von neurologischen Funktionen, einschließlich Verminderung kognitiver Funktionen (Lernen und Gedächtnis), Veränderung von Verhalten und Stimmung (Aufmerksamkeit, Hyperaktivität, Impulsivität, Reizbarkeit, Delinquenz) sowie Veränderung von neuromotorischen und neurosensorischen Funktionen (visuell-motorische Integration, Fingerfertigkeit, Gleichgewicht, Veränderungen von Hör- und Sehschwellen). Eine NOAEC für Entwicklungsneurotoxizität konnte nicht identifiziert werden. Deswegen ist Blei bei einem BAT-Wert von 150 µg/l Blut der Schwangerschaftsgruppe A zugeordnet worden (Greiner et al. 2022). Der MAK-Wert wurde mittels eines anhand von Arbeitsplatzbelastungen überprüften und angepassten PBPK-Modells der OEHHA und CalEPA (2014) aus der inneren Belastung in Höhe des BAT-Wertes von 150 µg/l abgeleitet. Daher wird die Zuordnung zu Schwangerschaftsgruppe A, die für den BAT-Wert von 150 µg/l Blut vorgenommen wurde, auch für den MAK-Wert von 0,004 mg Blei/m<sup>3</sup> übernommen.

**Krebserzeugende Wirkung.** Die Epidemiologie gibt keinen eindeutigen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung beim Menschen durch berufliche Blei-Exposition.

Blei ist kanzerogen im Tierversuch. Die im Tierversuch aufgetretenen zerebralen Gliome gehören zu den selten auftretenden Tumoren. Das zerebrale Gliom ist ein Tumortyp, der kaum als Spontantumor auftritt. Signifikant erhöhte Inzidenzen an Gliomen traten auch in einer epidemiologischen Studie auf; dieser Befund wurde jedoch in weiteren Studien nicht bestätigt.

Blei zeigt keine direkte Genotoxizität. Die beobachtete Genotoxizität beruht auf indirekter DNA-Schädigung, die durch eine Hemmung der DNA-Reparatur oder durch ROS bei höheren Blutbleikonzentrationen verursacht wird, als dies für die Neurotoxizität als empfindlichstem Endpunkt der Fall ist.

Bei Einhaltung des BAT-Wertes und des MAK-Wertes ist kein Beitrag zum Krebsrisiko des Menschen zu erwarten. Genotoxische Effekte spielen bei Einhaltung des BAT- und MAK-Wertes keine oder nur eine untergeordnete Rolle (Tabelle 2). Daher werden Blei und seine anorganischen Verbindungen in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 umgestuft. Der beste Parameter zur Abbildung einer Bleibelastung ist die aktuelle Blutbleikonzentration. Daher ist der BAT-Wert von 150 µg Blei/l Blut unbedingt einzuhalten.

**Keimzellmutagene Wirkung.** Aufgrund der positiven Befunde zur Klastogenität von Blei bei beruflich Exponierten und der Bioverfügbarkeit von Blei in Keimzellen bleiben Blei und seine anorganischen Verbindungen in der Kategorie 3 A für Keimzellmutagene (Greim 2004).

**Hautresorption.** Der Hand-Mund-Kontakt und damit einhergehende orale Exposition kann insbesondere bei mangelnder Arbeitsplatzhygiene zur Bleibelastung beitragen. Demgegenüber belegen zahlreiche Studien, dass die direkte Resorption von Blei durch die Haut äußerst gering ist und nicht entscheidend zur inneren Exposition von Arbeitnehmern beiträgt. Daher erfolgt keine Markierung mit „H“.

**Sensibilisierende Wirkung.** Es liegen nur vereinzelte Humanbefunde vor, die auf ein mögliches sensibilisierendes Potential des Bleis schließen lassen. Angesichts der früher sehr breiten Verwendung von Bleidiacetat in Haarfärbeprodukten und der Verwendung in medizinischen Externa kann eine wesentliche Sensibilisierungsfähigkeit von Blei oder Bleisalzen ausgeschlossen werden. Bleidiacetat war im LLNA negativ. Eine Markierung mit „Sh“ ist daher weiterhin nicht erforderlich.

Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen keine Informationen vor. Es erfolgt daher keine Markierung mit „Sa“.

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten ([www.dfg.de/mak/interessenkonflikte](http://www.dfg.de/mak/interessenkonflikte)) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

## Literatur

- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2017) Blei und anorganische Bleiverbindungen. Begründung zu Blei in TRGS 903. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. [https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/903/903-blei.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/903/903-blei.pdf?__blob=publicationFile&v=3), abgerufen am 28 Feb 2019
- Ahn J, Park MY, Kang M-Y, Shin I-S, An S, Kim H-R (2020) Occupational lead exposure and brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 17(11):3975. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113975>
- Akram Z, Riaz S, Kayani MA, Jahan S, Ahmad MW, Ullah MA, Wazir H, Mahjabeen I (2019) Lead induces DNA damage and alteration of ALAD and antioxidant genes mRNA expression in construction site workers. *Arch Environ Occup Health* 74(4): 171–178. <https://doi.org/10.1080/19338244.2018.1428523>

- Al Bakheet SA, Attafi IM, Maayah ZH, Abd-Allah AR, Asiri YA, Korashy HM (2013) Effect of long-term human exposure to environmental heavy metals on the expression of detoxification and DNA repair genes. *Environ Pollut* 181: 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.06.014>
- Anttila A, Heikkilä P, Nykyri E, Kauppinen T, Pukkala E, Hernberg S, Hemminki K (1996) Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. *J Occup Environ Med* 38(2): 131–136. <https://doi.org/10.1097/00043764-199602000-00010>
- de Araújo ML, Gomes BC, Devóz PP, Duarte N de AA, Ribeiro DL, de Araújo AL, Batista BL, Greggi Antunes LM, Barbosa F Jr, Rodrigues AS, Rueff J, Barcelos GRM (2021) Association between miR-148a and DNA methylation profile in individuals exposed to lead (Pb). *Front Genet* 12: 620744. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.620744>
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2020 a) Supporting document for epidemiological studies for lead. Atlanta, GA: ATSDR. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp13-s.pdf>, abgerufen am 28 Apr 2021
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2020 b) Toxicological profile for lead. Atlanta, GA: ATSDR. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>, abgerufen am 22 Dez 2020
- Aungst BJ, Dolce JA, Fung H-L (1981) The effect of dose on the disposition of lead in rats after intravenous and oral administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 61(1): 48–57. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(81\)90006-5](https://doi.org/10.1016/0041-008x(81)90006-5)
- Barry PS (1975) A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Occup Environ Med* 32(2): 119–139. <https://doi.org/10.1136/oem.32.2.119>
- Barry V, Todd AC, Steenland K (2019) Bone lead associations with blood lead, kidney function and blood pressure among US, lead-exposed workers in a surveillance programme. *Occup Environ Med* 76(5): 349–354. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105505>
- Basketter DA, Lea LJ, Cooper KJ, Ryan CA, Gerberick GF, Dearman RJ, Kimber I (1999) Identification of metal allergens in the local lymph node assay. *Am J Contact Dermatitis* 10(4): 207–212
- Bertke SJ, Lehman EJ, Wurzelbacher SJ, Hein MJ (2016) Mortality of lead smelter workers: A follow-up study with exposure assessment. *Am J Ind Med* 59(11): 979–986. <https://doi.org/10.1002/ajim.22618>
- Beyersmann D, Hartwig A (2008) Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol* 82(8): 493–512. <https://doi.org/10.1007/s00204-008-0313-y>
- Boffetta P, Fontana L, Stewart P, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Janout V, Bencko V, Foretova L, Jinga V, Matveev V, Kollarova H, Ferro G, Chow W-H, Rothman N, van Bemmelen D, Karami S, Brennan P, Moore LE (2011) Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 68(10): 723–728. <https://doi.org/10.1136/oem.2010.056341>
- Bolt HM, Schaller KH (2001) Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). In: Lehnert G, Greim H, Hrsg. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA)*. 10. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb743992d0010>
- Bolt HM, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2019) Addendum zu Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). BAT Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 4(2): 921–949. <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb743992d0024>
- Bress WC, Bidanset JH (1991) Percutaneous in vivo and in vitro absorption of lead. *Vet Hum Toxicol* 33(3): 212–214
- CalEPA (California Environmental Protection Agency) (2002) No Significant Risk Levels (NSRLs) for the Proposition 65 carcinogens, lead and lead compounds (oral). Sacramento, CA: CalEPA. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/leadcompoundsoralnsrlsfinal.pdf>, abgerufen am 11 Feb 2021
- Carmona ER, Creus A, Marcos R (2011) Genotoxicity testing of two lead-compounds in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 724(1–2): 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.05.008>
- Chen Z, Lou J, Chen S, Zheng W, Wu W, Jin L, Deng H, He J (2006) Evaluating the genotoxic effects of workers exposed to lead using micronucleus assay, comet assay and TCR gene mutation test. *Toxicology* 223(3): 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.03.016>
- Chinde S, Kumari M, Devi KR, Murty US, Rahman MF, Kumari SI, Mahboob M, Grover P (2014) Assessment of genotoxic effects of lead in occupationally exposed workers. *Environ Sci Pollut Res Int* 21(19): 11469–11480. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3128-9>
- Chowdhury R, Sarnat SE, Darrow L, McClellan W, Steenland K (2014) Mortality among participants in a lead surveillance program. *Environ Res* 132: 100–104. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.008>
- Danadevi K, Rozati R, Saleha Banu B, Hanumanth Rao P, Grover P (2003) DNA damage in workers exposed to lead using comet assay. *Toxicology* 187(2–3): 183–193. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(03\)00054-4](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(03)00054-4)
- Devóz PP, Gomes WR, de Araújo ML, Ribeiro DL, Pedron T, Greggi Antunes LM, Batista BL, Barbosa F Jr, Barcelos GRM (2017) Lead (Pb) exposure induces disturbances in epigenetic status in workers exposed to this metal. *J Toxicol Environ Health A* 80(19–21): 1098–1105. <https://doi.org/10.1080/15287394.2017.1357364>
- Duydu Y, Süzen HS (2003) Influence of  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism on the frequency of sister chromatid exchange (SCE) and the number of high-frequency cells (HFCs) in lymphocytes from lead-exposed workers. *Mutat Res* 540(1): 79–88. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(03\)00172-4](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(03)00172-4)

- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) Annex 1 in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) for evaluation of limit values for lead and its compounds at the workplace. ECHA/RAC/A77-0-0000006827-62-01F. Helsinki: ECHA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/44aca1a9b-5a73-f8fc-5bbb-961054c1548b>, abgerufen am 04 Nov 2020
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 a) Lead (CAS Number 7439-92-1). Registration dossier. Joint submission, first publication 18 Feb 2011, last modification 27 Feb 2021. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/16063>, abgerufen am 07 Mai 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 b) Lead di(acetate) (CAS Number 301-04-2). Registration dossier. Joint submission, first publication 02 Mar 2011, last modification 05 Feb 2021. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/13113>, abgerufen am 21 Apr 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 c) Lead dichloride (CAS Number 7758-95-4). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Mar 2011, last modification 27 Mar 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/5248>, abgerufen am 21 Apr 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 d) Lead dinitrate (CAS Number 10099-74-8). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Mar 2011, last modification 29 May 2018. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/148971/2>, abgerufen am 07 Mai 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 e) Lead monoxide (CAS Number 1317-36-8). Registration dossier. Joint submission, first publication 18 Feb 2011, last modification 27 Feb 2021. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15541>, abgerufen am 21 Apr 2021
- Florence TM, Lilley SG, Stauber JL (1988) Skin absorption of lead. *Lancet* 332(8603): 157–158. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)90702-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)90702-7)
- Fracasso ME, Perbellini L, Soldà S, Talamini G, Franceschetti P (2002) Lead induced DNA strand breaks in lymphocytes of exposed workers: role of reactive oxygen species and protein kinase C. *Mutat Res* 515(1–2): 159–169. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(02\)00012-8](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(02)00012-8)
- García-Lestón J, Méndez J, Pásaro E, Laffon B (2010) Genotoxic effects of lead: an updated review. *Environ Int* 36(6): 623–636. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.04.011>
- García-Lestón J, Roma-Torres J, Vilares M, Pinto R, Prista J, Teixeira JP, Mayan O, Conde J, Pingarilho M, Gaspar JF, Pásaro E, Méndez J, Laffon B (2012) Genotoxic effects of occupational exposure to lead and influence of polymorphisms in genes involved in lead toxicokinetics and in DNA repair. *Environ Int* 43: 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.03.001>
- Greim H, Hrsg (2000) Blei und seine anorganischen Verbindungen außer Bleiarsenat und Bleichromat. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 31. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb743992d0031>
- Greim H, Hrsg (2002) Blei und seine anorganischen Verbindungen. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 34. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb743992d0034>
- Greim H, Hrsg (2004) Blei und seine anorganischen Verbindungen (einatembare Fraktion). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 38. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb743992d0038>
- Greim H, Hrsg (2007) Blei und seine anorganischen Verbindungen (einatembare Fraktion). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 43. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb743992d0043>
- Greiner A, Michaelsen S, Lohmann R, Weistenhöfer W, Schwarz M, van Thriel C, Drexler H, Hartwig A, MAK Comission (2022) Blei und seine anorganischen Verbindungen (außer Bleiarsenat und Bleichromat) – Addendum: Evaluierung eines BAT-Wertes. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf 7(2): Doc034. [https://doi.org/10.34865/bb743992d7\\_2ad](https://doi.org/10.34865/bb743992d7_2ad)
- Gross SB, Pfitzer EA, Yeager DW, Kehoe RA (1975) Lead in human tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 32(3): 638–651. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(75\)90127-1](https://doi.org/10.1016/0041-008X(75)90127-1)
- Grover P, Rekhadevi PV, Danadevi K, Vuyyuri SB, Mahboob M, Rahman MF (2010) Genotoxicity evaluation in workers occupationally exposed to lead. *Int J Hyg Environ Health* 213(2): 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.01.005>
- Henschler D, Hrsg (1978) Blei und seine Verbindungen (berechnet als Pb) außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 6. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb743992d0006>
- Ilychova SA, Zaridze DG (2012) Cancer mortality among female and male workers occupationally exposed to inorganic lead in the printing industry. *Occup Environ Med* 69(2): 87–92. <https://doi.org/10.1136/oem.2011.065201>
- Jannuzzi AT, Alpertunga B (2016) Evaluation of DNA damage and DNA repair capacity in occupationally lead-exposed workers. *Toxicol Ind Health* 32(11): 1859–1865. <https://doi.org/10.1177/0748233715590919>
- Janušauskaitė G (2020) Mikroelementų ir metalotioneinų sąsajos su glioblastoma [Correlation of trace elements and metallothioneins in patients with glioblastoma]. Master Thesis. Kaunas: Lithuanian University of Health Sciences. <https://publications.lsmuni.lt/object/elaba:60204867/index.html>, abgerufen am 13 Jan 2021

- Julander A, Midander K, Garcia-Garcia S, Vihlborg P, Graff P (2020) A case study of brass foundry workers' estimated lead (Pb) body burden from different exposure routes. *Ann Work Expo Health* 64(9): 970–981. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa061>
- Kašuba V, Rozgaj R, Milić M, Želježić D, Kopjar N, Pizent A, Kljaković-Gašpić Z, Jazbec A (2012) Evaluation of genotoxic effects of lead in pottery-glaze workers using micronucleus assay, alkaline comet assay and DNA diffusion assay. *Int Arch Occup Environ Health* 85(7): 807–818. <https://doi.org/10.1007/s00420-011-0726-4>
- Kayaaltı Z, Yavuz İ, Söylemez E, Bacaksız A, Tutkun E, Sayal A, Söylemezoğlu T (2015) Evaluation of DNA damage using 3 comet assay parameters in workers occupationally exposed to lead. *Arch Environ Occup Health* 70(3): 120–125. <https://doi.org/10.1080/19338244.2013.787964>
- Kentner M, Fischer T (1994) Exposure to lead at work: significance of different biomonitoring parameters. *Occup Hyg* 1: 219–240
- Kim M-G, Ryoo J-H, Chang S-J, Kim C-B, Park J-K, Koh S-B, Ahn Y-S (2015) Blood lead levels and cause-specific mortality of inorganic lead-exposed workers in South Korea. *PLoS One* 10(10): e0140360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140360>
- Larese Filon F, Boeniger M, Maina G, Adami G, Spinelli P, Damian A (2006) Skin absorption of inorganic lead (PbO) and the effect of skin cleansers. *J Occup Environ Med* 48(7): 692–699. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000214474.61563.1c>
- Leggett RW (1993) An age-specific kinetic model of lead metabolism in humans. *Environ Health Perspect* 101(7): 598–616. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101598>
- Liao LM, Friesen MC, Xiang Y-B, Cai H, Koh D-H, Ji B-T, Yang G, Li H-L, Locke SJ, Rothman N, Zheng W, Gao Y-T, Shu X-O, Purdue MP (2016) Occupational lead exposure and associations with selected cancers: the Shanghai men's and women's health study cohorts. *Environ Health Perspect* 124(1): 97–103. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408171>
- Lilley SG, Florence TM, Stauber JL (1988) The use of sweat to monitor lead absorption through the skin. *Sci Tot Environ* 76(2–3): 267–278. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(88\)90112-X](https://doi.org/10.1016/0048-9697(88)90112-X)
- Mari M, Nadal M, Schuhmacher M, Barberia E, García F, Domingo JL (2014) Human exposure to metals: levels in autopsy tissues of individuals living near a hazardous waste incinerator. *Biol Trace Elem Res* 159(1): 15–21. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9957-z>
- McElvenny DM, Miller BG, MacCalman LA, Sleeuwenhoek A, van Tongeren M, Shepherd K, Darnton AJ, Cherrie JW (2015) Mortality of a cohort of workers in Great Britain with blood lead measurements. *Occup Environ Med* 72(9): 625–632. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102637>
- Minozzo R, Deimling LI, Gigante LP, Santos-Mello R (2004) Micronuclei in peripheral blood lymphocytes of workers exposed to lead. *Mutat Res* 565(1): 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2004.09.003>
- Monchaux G, Morin M, Morlier JP, Olivier MF (1997) Long-term effects of combined exposure to fission neutrons and inhaled lead oxide particles in rats. *Ann Occup Hyg* 41(Suppl 1): 630–635
- Moore MR, Meredith PA, Watson WS, Sumner DJ, Taylor MK, Goldberg A (1980) The percutaneous absorption of lead-203 in humans from cosmetic preparations containing lead acetate, as assessed by whole-body counting and other techniques. *Food Cosmet Toxicol* 18(4): 399–405. [https://doi.org/10.1016/0015-6264\(80\)90197-2](https://doi.org/10.1016/0015-6264(80)90197-2)
- OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment), CalEPA (California Environmental Protection Agency) (2014) Estimating workplace air and worker blood lead concentration using an updated physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model. Sacramento, CA: CalEPA. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/air/document/finalpbctoOctober2013errata.pdf>, abgerufen am 12 Mai 2021
- O'Flaherty EJ (1991) Physiologically based models for bone-seeking elements. I. Rat skeletal and bone growth. *Toxicol Appl Pharmacol* 111(2): 299–312. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(91\)90032-a](https://doi.org/10.1016/0041-008x(91)90032-a)
- O'Flaherty EJ (1993) Physiologically based models for bone-seeking elements. IV. Kinetics of lead disposition in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 118(1): 16–29. <https://doi.org/10.1006/taap.1993.1004>
- Olewińska E, Kasperczyk A, Kapka L, Kozłowska A, Pawlas N, Dobrakowski M, Birkner E, Kasperczyk S (2010) Level of DNA damage in lead-exposed workers. *Ann Agric Environ Med* 17(2): 231–236
- Park D-U, Paik N-W (2002) Effect on blood lead of airborne lead particles characterized by size. *Ann Occup Hyg* 46(2): 237–243. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mef036>
- Pan T-L, Wang P-W, Al-Suwayeh SA, Chen C-C, Fang J-Y (2010) Skin toxicology of lead species evaluated by their permeability and proteomic profiles: A comparison of organic and inorganic lead. *Toxicol Lett* 197(1): 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.04.019>
- Pinto D, Ceballos JM, García G, Guzmán P, Del Razo LM, Vera E, Gómez H, García A, Gensebatt ME (2000) Increased cytogenetic damage in outdoor painters. *Mutat Res* 467(2): 105–111. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(00\)00024-3](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(00)00024-3)
- RAC (Committee for Risk Assessment) (2020) Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for lead and its compounds. ECHA/RAC/A77-O-0000006827-62-01/F. Helsinki: European Chemicals Agency. [https://echa.europa.eu/documents/10162/30184854/oel\\_lead\\_final\\_opinion\\_en.pdf/1853edfa-da47-c110-106e-2a70c30cef93](https://echa.europa.eu/documents/10162/30184854/oel_lead_final_opinion_en.pdf/1853edfa-da47-c110-106e-2a70c30cef93), abgerufen am 02 Nov 2020
- Sadetzki S, Chetrit A, Turner MC, van Tongeren M, Benke G, Figuerola J, Fleming S, Hours M, Kincl L, Krewski D, McLean D, Parent M-E, Richardson L, Schlehofer B, Schläfer K, Blettner M, Schüz J, Siemiatycki J, Cardis E (2016) Occupational exposure to metals and risk of meningioma: a multinational case-control study. *J Neurooncol* 130(3): 505–515. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2244-4>

- Southard EB, Roff A, Fortugno T, Richie JP Jr, Kaag M, Chinchilli VM, Virtamo J, Albanes D, Weinstein S, Wilson RT (2012) Lead, calcium uptake, and related genetic variants in association with renal cell carcinoma risk in a cohort of male Finnish smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(1): 191–201. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0670>
- Spiewak R (2018) Assessment for metal allergy: patch testing. In: Chen JK, Thyssen JP, Hrsg. *Metal allergy. From dermatitis to implant and device failure*. Cham: Springer. S. 107–124. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-58503-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-58503-1_11), abgerufen am 22 Apr 2021
- Stauber JL, Florence TM, Gulson BL, Dale LS (1994) Percutaneous absorption of inorganic lead compounds. *Sci Total Environ* 145(1–2): 55–70. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(94\)90297-6](https://doi.org/10.1016/0048-9697(94)90297-6)
- Steenland K, Barry V (2020) Chronic renal disease among lead-exposed workers. *Occup Environ Med* 77(6): 415–417. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-106363>
- Steenland K, Barry V, Anttila A, Sallmén M, McElvenny D, Todd AC, Straif K (2017) A cohort mortality study of lead-exposed workers in the USA, Finland and the UK. *Occup Environ Med* 74(11): 785–791. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104311>
- Steenland K, Barry V, Anttila A, Sallmen M, Mueller W, Ritchie P, McElvenny DM, Straif K (2019) Cancer incidence among workers with blood lead measurements in two countries. *Occup Environ Med* 76(9): 603–610. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105786>
- Sun C-C, Wong T-T, Hwang Y-H, Chao K-Y, Jee S-H, Wang J-D (2002) Percutaneous absorption of inorganic lead compounds. *AIHA J (Fairfax, Va)* 63(5): 641–646. <https://doi.org/10.1080/15428110208984751>
- Sweeney LM (2021) Probabilistic pharmacokinetic modeling of airborne lead corresponding to toxicologically relevant blood lead levels in workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 122: 104894. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104894>
- Umweltbundesamt (2021) Blei-Belastung des Menschen. Umweltprobenbank des Bundes. [https://www.umweltprobenbank.de/de/documents/selected\\_results/12700](https://www.umweltprobenbank.de/de/documents/selected_results/12700), abgerufen am 04 Mai 2021
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2014) Integrated science assessment for lead. Contains errata sheet created 5/12/2014. (Final Report, Jul 2013). EPA/600/R-10/075F. Washington, DC: US EPA. [http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p\\_download\\_id=518908](http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=518908), abgerufen am 30 Apr 2021
- Vaglenov A, Creus A, Laltchev S, Petkova V, Pavlova S, Marcos R (2001) Occupational exposure to lead and induction of genetic damage. *Environ Health Perspect* 109(3): 295–298. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109295>
- Valverde M, Fortoul TI, Díaz-Barriga F, Mejía J, del Castillo ER (2002) Genotoxicity induced in CD-1 mice by inhaled lead: differential organ response. *Mutagenesis* 17(1): 55–61. <https://doi.org/10.1093/mutage/17.1.55>
- Vork KL, Carlisle JC (2020) Evaluation and updates to the Leggett model for pharmacokinetic modeling of exposure to lead in the workplace – Part I adjustments to the adult systemic model. *J Occup Environ Hyg* 17(6): 283–300. <https://doi.org/10.1080/15459624.2020.1743845>
- Waalkes MP, Diwan BA, Ward JM, Devor DE, Goyer RA (1995) Renal tubular tumors and atypical hyperplasias in B6C3F1 mice exposed to lead acetate during gestation and lactation occur with minimal chronic nephropathy. *Cancer Res* 55(22): 5265–5271
- Waalkes MP, Liu J, Goyer RA, Diwan BA (2004) Metallothionein-I/II double knockout mice are hypersensitive to lead-induced kidney carcinogenesis: role of inclusion body formation. *Cancer Res* 64(21): 7766–7772. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2220>
- Wong O, Harris F (2000) Cancer mortality study of employees at lead battery plants and lead smelters, 1947–1995. *Am J Ind Med* 38(3): 255–270. [https://doi.org/10.1002/1097-0274\(200009\)38:3<255::aid-ajim4>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0274(200009)38:3<255::aid-ajim4>3.0.co;2-8)
- Wu F-Y, Chang P-W, Wu C-C, Kuo H-W (2002) Correlations of blood lead with DNA-protein cross-links and sister chromatid exchanges in lead workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(3): 287–290
- Yu L-B, Tu Y-T, Huang J-W, Zhang Y-N, Zheng G-Q, Xu X-W, Wang J-W, Xiao JQ, Christiani DC, Xia Z-L (2018) Hypermethylation of CpG islands is associated with increasing chromosomal damage in Chinese lead-exposed workers. *Environ Mol Mutagen* 59(6): 549–556. <https://doi.org/10.1002/em.22194>
- Zawirska B (1981) The role of the kidneys in disorders of porphyrin metabolism during carcinogenesis induced with lead acetate. *Environ Res* 24(2): 391–408. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(81\)90168-7](https://doi.org/10.1016/0013-9351(81)90168-7)
- Zawirska B, Medraś K (1968) Tumoren und Störungen des Porphyrinstoffwechsels bei Ratten mit chronischer experimenteller Bleiintoxikation. I. Morphologische Studien. *Zentralbl Allg Pathol* 111(1): 1–12
- Zawirska B, Medraś K (1972) The role of the kidneys in disorders of porphyrin metabolism during carcinogenesis induced with lead acetate. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 20(2): 257–272
- Zhang H, Wei K, Zhang M, Liu R, Chen Y (2014) Assessing the mechanism of DNA damage induced by lead through direct and indirect interactions. *J Photochem Photobiol B* 136: 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.04.020>
- Zhang X-X, He Z, Feng B, Shao H (2019) An epigenome-wide DNA methylation study of workers with an occupational exposure to lead. *J Appl Toxicol* 39(9): 1311–1319. <https://doi.org/10.1002/jat.3816>