

Blei und seine anorganischen Verbindungen (außer Bleiarsenat und Bleichromat) – Addendum: Evaluierung eines BAT-Wertes

Beurteilungswerte in biologischem Material

Keywords

Blei; anorganische Bleiverbindungen (außer Bleiarsenat und Bleichromat); Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität; Entwicklungsneurotoxizität

Citation Note:

Greiner A, Michaelsen S, Lohmann R, Weistenhöfer W, Schwarz M, van Thriel C, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Blei und seine anorganischen Verbindungen (außer Bleiarsenat und Bleichromat) – Addendum: Evaluierung eines BAT-Wertes. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2022 Jun;7(2):Doc034. https://doi.org/10.34865/bb743992d7_2ad

Manuskript abgeschlossen:
11 Mrz 2021

Publikationsdatum:
29 Jun 2022

Lizenz: Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#). Das Werk enthält Elemente, die von der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz ausgeschlossen sind.



A. Greiner¹
S. Michaelsen²
R. Lohmann²
W. Weistenhöfer¹
M. Schwarz³
C. van Thriel⁴
H. Drexler^{5,*}
A. Hartwig^{6,*}
MAK Commission^{7,*}

¹ Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

² Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

³ Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Eberhard Karls Universität Tübingen, Wilhelmstraße 56, 72074 Tübingen

⁴ Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Ardeystraße 67, 44139 Dortmund

⁵ Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

⁶ 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

⁷ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), 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) and has derived a biological tolerance value (BAT value) at the workplace for the blood concentration of lead and a pregnancy risk group classification. Neurotoxicity is considered to be the most sensitive end point. Neurotoxic effects have been described at concentrations above 180 µg lead/l blood. Therefore, a BAT value of 150 µg lead/l blood was established. Because of the long persistence of lead in the body, the sampling time is not fixed. Since damage to the embryo or foetus in humans by lead has been unequivocally demonstrated and is to be expected even when the maximum workplace concentration (MAK value) and BAT value are observed, Pregnancy Risk Group A was determined.

BAT-Wert (2021)	150 µg Blei/l Blut Probenahmezeitpunkt: keine Beschränkung
Fruchtschädigende Wirkung (2021)	Gruppe A
BAR (2019)	Frauen: 30 µg Blei/l Blut Männer: 40 µg Blei/l Blut Probenahmezeitpunkt: keine Beschränkung
MAK-Wert (2021)	0,004 mg/m³ E (einatembare Fraktion)
Spitzenbegrenzung	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2021)	Kategorie 4
Keimzellmutagene Wirkung (2004)	Kategorie 3 A

Für Blei und seine Verbindungen liegen bereits eine Begründung und mehrere Addenda vor:

1981	Festlegung eines BAT-Wertes für Frauen ≥ 45 Jahre und für Männer: 700 µg Blei/l Blut, 15 mg δ-Aminolävulinsäure/l Urin sowie eines BAT-Wertes für Frauen < 45 Jahre: 450 µg Blei/l Blut, 6 mg δ-Aminolävulinsäure/l Urin (Schaller et al. 1989)
1987	Reevaluierung des BAT-Wertes für Frauen < 45 Jahre: 300 µg Blei/l Blut, 6 mg δ-Aminolävulinsäure/l Urin (Schaller et al. 1989)
2000	Reevaluierung des BAT-Wertes für Frauen ≥ 45 Jahre und für Männer: 400 µg Blei/l Blut (Bolt und Schaller 2001)
2003	Reevaluierung des BAT-Wertes für Frauen < 45 Jahre: 100 µg Blei/l Blut (Schaller und Bolt 2003)
2005	Aussetzung der BAT-Werte (Einstufung von Blei in Kanzerogenitäts-Kategorie 3 B; Aussetzung des MAK-Wertes) Evaluierung der Werte als Biologische Leitwerte (BLW): für Frauen ≥ 45 Jahre und für Männer: 400 µg Blei/l Blut für Frauen < 45 Jahre: 100 µg Blei/l Blut (Bolt 2006)
2012	Aussetzung des BLW für Frauen < 45 Jahre von 100 µg Blei/l Blut; Evaluierung eines Biologischen Arbeitsstoffreferenzwerts (BAR) für Frauen: 70 µg Blei/l Blut (Bolt 2013)
2013	Absenkung des BLW für Blei für Frauen ≥ 45 Jahre und für Männer auf 300 µg Blei/l Blut (Bolt 2014)
2018	Reevaluierung des BLW für Blei für Frauen ≥ 45 Jahre und für Männer: 200 µg Blei/l Blut (Bolt et al. 2019)
2019	Reevaluierung von BAR: für Frauen: 30 µg Blei/l Blut; für Männer: 40 µg/l Blut (Göen et al. 2020)

Blei und seine anorganischen Verbindungen (außer Bleiarsenat und Bleichromat) wurden im Jahr 2021 durch die Kommission reevaluiert und in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 umgestuft (Hartwig und MAK Commission 2022). In diesem Addendum erfolgt eine Reevaluierung der Datenlage bezüglich Entwicklungstoxizität und Neurotoxizität, die

Ableitung eines BAT-Wertes für Blei und seine anorganischen Verbindungen (außer Bleiarsenat und Bleichromat) und die Festlegung der dazugehörigen Schwangerschaftsgruppe.

1 Metabolismus und Toxikokinetik

Die **Resorption** von Blei und seinen anorganischen Verbindungen erfolgt über den Magen-Darm-Trakt und die Lunge, letzteres ist besonders am Arbeitsplatz relevant. Die **Verteilung** im ganzen Körper erfolgt mit dem Blut, in dem 90 % des Bleis in den Erythrozyten gebunden ist. Das im Blut und weichen Geweben befindliche Blei wird mit einer Halbwertszeit von einer Woche bis zwei Jahren relativ schnell ausgeschieden. Der größere Anteil von ca. 95 % bei Erwachsenen und ca. 73 % bei Kindern wird in Knochen und Zähnen eingelagert und nur langsam wieder mobilisiert und ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit von Blei aus Knochen und Zähnen beträgt 10 bis 30 Jahre. Blei passiert die Blut-Hirn-Schranke. Bei der Untersuchung der Gewebeproben von 258 Verstorbenen wurden 0,12 % des Gesamtleis im Gehirn gemessen, was etwa 1,2 % des Bleis im Weichteilgewebe entsprach. Es gab Hinweise darauf, dass mit zunehmendem Alter mehr Blei im Hirngewebe enthalten ist (Schroeder und Tipton 1968). Der kumulative Blut-Blei-Index ($(\mu\text{g Blei/l}) \times \text{Jahre}$) wird als Maß für die kumulative Bleibelastung herangezogen. Die **Ausscheidung** erfolgt überwiegend mit dem Urin und über die Faeces, bei stillenden Müttern auch mit der Muttermilch, sowie in kleinen Mengen mit Schweiß, Speichel, Haaren, Nägeln und Samenflüssigkeit (ATSDR 2020; Bolt et al. 2019; Hartwig und MAK Commission 2022).

2 Kritische Toxizität

Der empfindlichste toxische Endpunkt von Blei und seinen anorganischen Verbindungen ist nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand die Wirkung auf das Nervensystem (Bolt et al. 2019; ECHA 2020; Greim 2000). Es liegen keine ausreichend belastbaren Daten für relevante toxische Wirkungen an anderen Organsystemen vor, die bei Konzentrationen unterhalb derer, für die neurotoxische Wirkungen beschrieben wurden, auftreten. Deswegen sind andere Endpunkte für die kritische Toxizität derzeit nicht plausibel. Eine Evaluierung toxischer Effekte auf andere Organsysteme findet sich bei Bolt et al. (2019).

Es liegen zahlreiche Studien vor, die einzelne Aspekte des möglichen Wirkungsmechanismus von Blei als Untersuchungsgegenstand haben. Wahrscheinlich sind zahlreiche zelluläre Mechanismen für die bleiinduzierten Veränderungen der neurologischen Funktionen verantwortlich. So führt Blei zur Beeinträchtigung zellulärer Funktionen durch:

- Verdrängung des Metallion-Cofaktors aus Proteinen
- Inhibierung von Enzymen
- Inhibierung des Ionentransports
- Beeinträchtigung von zellulären und mitochondrialen Membranpotenzialen und damit des Energiehaushalts
- Beeinträchtigung der intrazellulären Calciumhomöostase
- Beeinträchtigung von Neurotransmittersystemen
- Induktion von oxidativem Stress
- Auslösung entzündlicher Prozesse
- Beeinträchtigung endokriner Funktionen

Alle diese Mechanismen sind in neuronalem Gewebe nachgewiesen worden, ohne dass ein bestimmter Mechanismus dominiert (ATSDR 2020).

Blei kann über zahlreiche Mechanismen Effekte auf das Nervensystem ausüben, wobei wichtige Ziele calciumbindende Proteine und die Calciumhomöostase sind. Grund dafür ist, dass Calcium als Cofaktor an zahlreichen zellulären Prozessen beteiligt ist (ATSDR 2020). Folgende Wechselwirkungen sind möglich:

- a) Pb^{2+} kann Ca^{2+} -Bindungsstellen besetzen und die dadurch erfolgte strukturelle Modifizierung die Aktivität des betroffenen Proteins hemmen.
- b) Pb^{2+} kann an den Bindungsstellen Ca^{2+} imitieren, dadurch fälschlicherweise das betroffene Protein aktivieren und nachfolgend Downstream-Aktivitäten stören.
- c) Pb^{2+} kann außerhalb der Ca^{2+} -Bindungsstellen binden und dadurch zu einer allosterischen Modifizierung der Proteinaktivität führen (Gorkhali et al. 2016).

3 Belastung und Beanspruchung

Verschiedene Faktoren der äußeren Exposition beeinflussen die innere Belastung. Neben der Luftkonzentration von Blei spielt am Arbeitsplatz häufig der Hand-Mund-Kontakt und die daraus resultierende orale Aufnahme eine wichtige Rolle (ECHA 2020). Daher ist die Korrelation der Konzentration von Blei in der Luft mit der im Blut insgesamt mit hohen Unsicherheiten verbunden. Die innere Belastung ist entscheidend für das Auftreten chronischer Effekte. Deshalb ist das Biomonitoring wesentlich für die Erfassung kritischer Belastungen. Die meisten Studien beziehen gesundheitliche Endpunkte auf die Bleikonzentration im Vollblut.

Eine ausführliche Darstellung und Bewertung von Studien zum empfindlichsten Endpunkt von Blei, der Neurotoxizität, findet sich in der vorangegangenen Begründung (Bolt et al. 2019). In diesem Abschnitt werden die seither veröffentlichten Arbeiten sowie ausgewählte Studien aus der letzten Begründung, die sich mit den neurotoxischen Effekten von Blei auf den Menschen beschäftigen, detailliert beschrieben.

In einer Metaanalyse von Vlasak et al. (2019) wurden 22 Publikationen mit insgesamt 3849 Teilnehmern analysiert. Eingeschlossen wurden Studien, die Assoziationen zwischen Bleiexposition und kognitiven Fähigkeiten sowie sensorischen Leistungen beschreiben. Es wurde jeweils die Effektstärke in der Gruppe der Bleiexponierten und der Kontrollgruppe extrahiert und einer Metaanalyse unterzogen. Blutbleikonzentrationen der Exponierten- und Kontrollgruppen konnten nur aus 13 Studien entnommen werden. Bei der exponierten Gruppe betrug die mittlere Blutbleikonzentration $340,8 \pm 136,3 \mu\text{g/l}$, bei der Kontrollgruppe $121,8 \pm 71,9 \mu\text{g/l}$. Den Unterschied in der Blutbleikonzentration zwischen Exponierten und Kontrollen gaben die Autoren mit $210,9 \pm 64,4 \mu\text{g/l}$ (Minimum $7,0 \mu\text{g/l}$; Maximum $330 \mu\text{g/l}$) an. Die Autoren beschreiben statistisch signifikant schlechtere Ergebnisse der gegen Blei exponierten Gruppe in Bezug auf verbale Fähigkeiten, visuell-räumliche Fähigkeiten, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und psychomotorische Funktionen. Betrachtet man die Effektstärkenklassifikation von Cohen so wurden nur kleine Effekte berichtet ($d < 0,5$) und die unterschiedlichen Funktionsbereiche, die durch die Tests erfasst wurden, waren nahezu gleich stark betroffen. Eine spezifische Wirkung der Bleiexposition auf einzelne Funktionsbereiche legen die Ergebnisse nicht nahe. Die Autoren vermuten, dass es aufgrund eines Publikationsbias wahrscheinlich zu einer Überschätzung des Effekts der Bleiexposition auf die kognitive Leistungsfähigkeit kam, da statistisch nicht signifikante Ergebnisse häufig nicht publiziert würden. Zudem war eine Differenzierung zwischen akuten und chronischen Effekten sowie die Beurteilung einer möglichen Reversibilität nicht möglich. Zu einer absoluten Effektschwelle in $\mu\text{g/l}$ konnten die Autoren keine Aussage ableiten, es gab nur eine „relative Effektschwelle“, die für die Ableitung eines BAT-Werts nicht geeignet ist. Bei diesen Berechnungen wurde die Differenz der Blutbleikonzentration zwischen Exponierten und Kontrollen der jeweiligen Studien verwendet und mit den entsprechenden Effektstärken in Beziehung gesetzt. Berücksichtigt man die mittlere Blutbleikonzentration der Kontrollgruppen von $121,8 \mu\text{g/l}$, dann wäre eine Blutbleikonzentration von ca. $220 \mu\text{g/l}$ mit einer Reduktion der Testleistungen um 10 % assoziiert.

In einer umfangreichen, in Südkorea durchgeführten Studie (Schwartz et al. 2001) wurden 803 bleiexponierte Beschäftigte und 135 Kontrollpersonen ohne berufliche Bleiexposition untersucht. Die bleiexponierten Beschäftigten arbeiteten in der Batterieherstellung (13 Betriebe), in Sekundärbleischmelzen (6 Betriebe), in der Bleioxidherstellung

(3 Betriebe) und in der Autokühlerherstellung (1 Betrieb). Acht Exponierte befanden sich inzwischen im Ruhestand. Bei den nicht exponierten Kontrollpersonen handelte es sich um Beschäftigte eines Herstellers von Klimaanlage, die kein Blei oder andere Schwermetalle verwendeten, und um Beschäftigte einer Universität. Die neuropsychologische Testung wurde als modifizierte Version der WHO Neurobehavioral Core Test-Batterie durchgeführt. Des Weiteren erfolgte die Bestimmung der Schwelle für periphere Vibrationsempfindung und Kraft der nicht dominanten Hand (grip and pinch strength). Die mittlere Blutbleikonzentration der Exponierten betrug $320 \pm 150 \mu\text{g/l}$. Die Kontrollgruppe wies eine mittlere Blutbleikonzentration von $53 \pm 18 \mu\text{g/l}$ auf. Verglichen mit der Kontrollgruppe waren die bleiexponierten Beschäftigten älter, hatten einen niedrigeren Bildungsstand und einen geringeren Anteil an Männern. Nach Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand (und Größe bzw. Body Mass Index (BMI) für Messergebnisse bezüglich des peripheren Nervensystems) ergaben sich für die Exponierten statistisch signifikant schlechtere Testergebnisse ($p < 0,05$) in folgenden Tests:

- einfache Reaktionszeit, Standardabweichung der einfachen Reaktionszeit
- Digit Span (Zahlenspanne: vor-, rückwärts)
- Benton Visual Retention (Benton Test: unmittelbares Gedächtnis für visuell-räumliche Stimuli)
- Coloured Progressive Matrices (Raven's Progressive Matrices: Intelligenztestverfahren zur nonverbalen Beurteilung von kognitiven Fähigkeiten)
- Digit Symbol Substitution (Zahlen-Symbol-Test aus Wechsler Adult Intelligence Test (WAIS))
- Purdue Pegboard (dominant hand, non-dominant hand, both hands, assembly) (Purdue Stecktafel Test: 30 Sekunden; rechte, linke, beide Hände; Montage von Stift und Unterlegscheibe)
- Grip strength (Griffstärke-Test)
- periphere Vibrationsschwelle am großen Zeh

Dahingegen schnitt die Kontrollgruppe im Pursuit Aiming-Test (incorrect responses; motorischer Ziel-Verfolgungs-Test (Motorik-Test und Teil der WHO NCTB (neurobehavioral core test battery))), im Pinch Strength Test (Fingerdruckstärke-Test (in der Regel Daumen und Zeigefinger)) und im CES-D ((Depressivitätsfragebogen) Center for Epidemiologic Studies Depression, deutsche Version: Allgemeine Depressions-Skala (ADS)) statistisch signifikant schlechter ab als die Exponiertengruppe.

In linearen Regressionsmodellen, in die nur die Exponierten einbezogen wurden, war die Bleikonzentration im Blut ein statistisch signifikanter Prädiktor für schlechtere Leistungen in folgenden Tests:

- Trail-Making-Test B (Zahlen-Verbindungs-Test (Version B))
- Pursuit Aiming-Test (richtige und falsche Antworten)
- Purdue Pegboard-Test (dominant hand, non-dominant hand, both hands, and assembly)
- Pinch strength

Die Autoren schlugen mit Hilfe der Lowess-Prozedur (locally weighted scatterplot smoothing) in den Streudiagrammen des Purdue Pegboard (assembly) und des Trail-Making-Test B eine Schwelle von ca. $180 \mu\text{g Blei/l Blut}$ für neurotoxische Effekte vor. Bei höheren Blutbleikonzentrationen zeigten sowohl die Regressionslinien als auch die „Lowess-Linien“ einen Rückgang in den Testergebnissen. Die Lowess-Prozedur bestimmt mathematisch einen „Knickpunkt“ in der linearen Beziehung, ab dem mit einer Verstärkung des Effekts gerechnet werden muss.

Ekinci et al. (2014) erfassten die Nervenfaserschichtdicke der Retina, sowie die Schichtdicke der Makula und der Choroidea bei 50 Beschäftigten einer Batteriefabrik sowie 20 Kontrollpersonen mittels optischer Kohärenztomografie (spectral domain-optical coherence tomography; SD-OCT). Die Beschäftigten der Batteriefabrik wurden anhand ihrer Tätigkeiten in drei Gruppen aufgeteilt. Bei Gruppe 1 ($n = 22$) handelte es sich um Bleiarbeiter, Gruppe 2 ($n = 16$) stellte Behälter her und bei Gruppe 3 ($n = 12$) handelte es sich um Assistenzpersonal. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die die Klinik der Autoren aufsuchten. Gruppe 1 hatte ein durchschnittliches Alter von 27,55 Jahren, Gruppe 2 von 28,69 Jahren, Gruppe 3 von 32,00 Jahren und die Kontrollgruppe von 29,85 Jahren. Statistisch signifikante Unterschiede

im Alter wurden zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 festgestellt. Die mittlere Expositionsdauer der Gruppen betrug 44, 43 bzw. 49 Monate. Die vier Gruppen wiesen statistisch signifikant unterschiedliche Blutbleikonzentrationen auf, wobei die mittlere Blutbleikonzentration von Gruppe 1: $461,8 \pm 23,3 \mu\text{g/l}$, von Gruppe 2: $293,1 \pm 33,0 \mu\text{g/l}$ und von Gruppe 3: $169,2 \pm 19,8 \mu\text{g/l}$ betrug. Bei der Kontrollgruppe betrug die mittlere Blutbleikonzentration $28,5 \pm 9,8 \mu\text{g/l}$. Die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht wurde für Gruppe 1 mit $101,68 \pm 5,32 \mu\text{m}$, für Gruppe 2 mit $119,50 \pm 13,47 \mu\text{m}$ und für Gruppe 3 mit $127,67 \pm 8,92 \mu\text{m}$ angegeben. Für die Kontrollgruppe ergab sich eine mittlere Nervenfaserschichtdicke der Retina von $130,90 \pm 6,63 \mu\text{m}$. Die retinalen Nervenfaserschichtdicken der Gruppe 1 waren statistisch signifikant geringer als die der Gruppen 2 und 3. Die der Gruppen 2 und 3 waren wiederum statistisch signifikant geringer als die der Kontrollgruppe, während zwischen Gruppe 2 und 3 kein statistisch signifikanter Unterschied bestand. Bezüglich der Makula wurden für die vier Gruppen Schichtdicken von $94,50 \pm 6,78 \mu\text{m}$ (Gruppe 1), $105,63 \pm 5,43 \mu\text{m}$ (Gruppe 2), $111,50 \pm 6,74 \mu\text{m}$ (Gruppe 3) und $147,95 \pm 6,67 \mu\text{m}$ (Kontrollgruppe) gemessen. Für die Choroidea bestimmten die Autoren Schichtdicken von $176,41 \pm 15,39 \mu\text{m}$ (Gruppe 1), $222,19 \pm 17,79 \mu\text{m}$ (Gruppe 2), $239,17 \pm 15,64 \mu\text{m}$ (Gruppe 3) und $251,50 \pm 10,98 \mu\text{m}$ (Kontrollgruppe). Bezüglich der Makula und der Choroidea ergaben die Post-hoc-Tests statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Hsieh et al. (2009 b) untersuchten mikrostrukturelle Veränderungen in der weißen Substanz bei 19 bleiexponierten Beschäftigten aus der Bleifarbenproduktion und 18 gesunden Kontrollpersonen mittels Diffusions-Tensor-Magnetresonanzverfahren. Die Blutbleikonzentrationen der Exponierten betragen $114,9 \pm 11,5 \mu\text{g/l}$, die der Kontrollgruppe $32,3 \pm 11,5 \mu\text{g/l}$. Der Bleigehalt der Tibia wurde mit $51,71 \pm 1,79 \mu\text{g/g}$ bei den Exponierten und mit $20,84 \pm 2,88 \mu\text{g/g}$ bei den Kontrollpersonen angegeben. Das verwendete Verfahren erfasst die Diffusion von Wasser. Für einen der hiermit ermittelten Effektparameter, der fraktionierten Anisotropie, ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in mehreren Hirnregionen. Eine weitere Publikation (Hsieh et al. 2009 a) berichtet über MRS-Messungen (Magnetresonanzspektroskopie) von *N*-Acetylaspartat (neuronaler Marker), Cholin (Zellmembran-Marker) und Gesamtkreatin in Gehirnen von 22 Beschäftigten einer Bleifarbenfabrik und 18 Kontrollpersonen. Die Exponierten wiesen Blutbleikonzentrationen und Tibia-Bleigehalte von $169,9 \pm 103,8 \mu\text{g/l}$ bzw. $61,55 \pm 30,21 \mu\text{g/g}$ auf, in der Kontrollgruppe betrug die Blutbleikonzentration $34,0 \pm 11,1 \mu\text{g/l}$ und die Bleikonzentration in der Tibia $18,51 \pm 22,40 \mu\text{g/g}$. Bei der Bestimmung von *N*-Acetylaspartat, Cholin und Gesamtkreatin zeigten sich bei den Exponierten statistisch signifikant niedrigere Cholin:Gesamtkreatin-Quotienten und *N*-Acetylaspartat:Gesamtkreatin-Quotienten in mehreren Hirnbereichen. Eine Abnahme des *N*-Acetylaspartats, das sich in neuronalen Zellkörpern befindet, weist dabei auf eine mögliche neuronale und axonale Schädigung oder einen Verlust hin. Es wird relativ zum stabilen Metaboliten Kreatin gemessen, dessen Niveau nach einem neuronalen Verlust konstant ist (Hsieh et al. 2009 a; van der Knaap et al. 1992). Ein vermindertes Cholin-Signal kann auf einen verringerten Zellmembranumsatz oder Myelinveränderungen hinweisen (Cox 1996). Befunde früherer Studien legen nahe, dass durch die neurotoxische Wirkung von Blei die neuronalen Transmitter verändert werden.

In einer Longitudinalstudie von Yu et al. (2021) wurde die neurokognitive Funktion neu eingestellter, zuvor nicht bleiexponierter Beschäftigter eines Bleirecycling-Betriebs bei Aufnahme der Beschäftigung sowie im jährlichen Follow-up untersucht. Es wurden hierfür der Digit-Symbol-Test und der Stroop-Test angewendet, wobei nicht alle untersuchten Beschäftigten beide Testverfahren absolvierten (gesamt: $n = 267$, Digit-Symbol-Test: $n = 260$, Stroop-Test: $n = 168$). Der Digit-Symbol-Test erfasst insbesondere folgende Komponenten kognitiver Leistungen: Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis, visuell-räumliche Verarbeitung und Aufmerksamkeit; der Stroop-Test erfasst insbesondere die selektive Aufmerksamkeit. Des Weiteren wurde die Blutbleikonzentration bestimmt.

Bei der „Digit-Symbol-Test-Kohorte“ ($n = 260$) betrug das geometrische Mittel der Blutbleikonzentration

- vor Beginn der Tätigkeit: $39,7 \mu\text{g/l}$ (5.–95. Perzentil 9–143 $\mu\text{g/l}$)
- beim ersten Follow-up: $134 \mu\text{g/l}$ (5.–95. Perzentil 37–303 $\mu\text{g/l}$)
- beim zweiten Follow-up: $128 \mu\text{g/l}$ (5.–95. Perzentil 28–292 $\mu\text{g/l}$)

Es fanden sich im Digit-Symbol-Test weder für die Latenzzeit noch für die Fehlerzahl statistisch signifikante Unterschiede zwischen Erstuntersuchung und zweitem Follow-up.

Bei der „Stroop-Test-Kohorte“ (n = 168) betrug das geometrische Mittel der Blutbleikonzentration

- vor Beginn der Tätigkeit: 41,3 µg/l (5.–95. Perzentil 12–130 µg/l)
- beim ersten Follow-up: 144 µg/l (5.–95. Perzentil 46–303 µg/l)
- beim zweiten Follow-up: 161 µg/l (5.–95. Perzentil 54–315 µg/l)

Hier zeigte sich im Verlaufe der Follow-up-Untersuchungen ein statistisch signifikanter Anstieg der durchschnittlichen Reaktionszeit für inkongruente und kongruente Darstellungen, für alle Antworten und nur für korrekte Antworten (stets $p < 0,0001$). Im eigentlichen Effekt-Maß des Stroop-Tests, dem „interference score“, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Des Weiteren wurden unter Zugrundelegung des Quotienten aus der Blutbleikonzentration der Follow-up- und der Erstuntersuchung Quartile ermittelt und anhand dieser Quartile die Veränderungen (Δ) in den Ergebnissen der neurokognitiven Tests verglichen. Die linearen Trendtests erwiesen sich für den Digit-Symbol-Test als nicht statistisch signifikant. Bezüglich des Stroop-Tests schildern die Autoren einen Trend zu kleineren Anstiegen der durchschnittlichen Reaktionszeit bei größeren Anstiegen der Blutbleikonzentration. Eine Auswertung in Abhängigkeit der Bleikonzentration beim Follow-up erfolgte nicht.

Bei Betrachtung von Assoziationen zwischen Änderungen (Δ) der neurokognitiven Funktion und Blutbleikonzentrationen wurden Ergebnisse in drei unterschiedlichen Adjustierungsgraden präsentiert:

- a) unadjustiert,
- b) nach Geschlecht, Alter zu Studienbeginn und Ergebnissen der neurokognitiven Tests zu Studienbeginn adjustiert und
- c) zusätzlich nach Ethnie, Änderung des Alters, BMI zu Studienbeginn, Änderung des Körpergewichts, Bildungsniveau, Blutbleikonzentration zu Studienbeginn, Raucherstatus zu Studienbeginn, Änderungen des Raucherstatus während des Follow-ups, Alkoholkonsum (leicht, mäßig und stark) und dem Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Serum-Cholesterin adjustiert.

Assoziationsgrößen wurden bezogen auf eine Verdopplung des Quotienten der Erstuntersuchungs-/Follow-up-Blutbleikonzentration betrachtet. Ohne Adjustierung und bei der unter b) beschriebenen Adjustierung zeigten sich statistisch signifikante Assoziationen zwischen dem Anstieg der Blutbleikonzentrationen und der Latenzzeit im Digit-Symbol-Test sowie für die Änderung der mittleren Reaktionszeit im inkongruenten Versuchsteil des Stroop-Tests sowohl für alle Antworten als auch für die richtigen Antworten. In erweitert adjustierten Modellen wie unter c) beschrieben fanden sich keine statistisch signifikanten Assoziationen.

4 Auswahl der Indikatoren

Unterschiedliche Parameter für eine Bleibelastung wurden bereits früher ausführlich diskutiert. Für die Überwachung bleiexponierter Personen ist die Bleikonzentration im Blut der zuverlässigste und praktikabelste Parameter. Sie ist die spezifischste Größe zur Erfassung der internen Bleibelastung. Beanspruchungsparameter (z. B. δ -Aminolävulinsäure) sind entweder aus methodischen Gründen, besonders aber auf Grund einer zu geringen Sensitivität in Bezug auf die heute deutlich reduzierten Bleibelastungen am Arbeitsplatz nicht mehr zu empfehlen (Bolt et al. 2019).

5 Untersuchungsmethoden

Es stehen zuverlässige und von der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ der Kommission geprüfte Methoden für die quantitative Bestimmung der Bleikonzentration im Vollblut mittels Atomabsorptionsspektrometrie und ICP-MS zur Verfügung (Fleischer und Schaller 1982; Schaller et al. 1985; Schramel et al. 1999). Dabei wird die Be-

stimmung der Bleikonzentration im Vollblut heutzutage meist mit der ICP-MS durchgeführt (Bolea-Fernandez et al. 2017; Heitland und Köster 2021).

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin werden regelmäßig Ringversuche zur Blutbleibestimmung im arbeits- und umweltmedizinischen Bereich als externe Qualitätssicherungsprogramme angeboten (Göen et al. 2012).

6 Hintergrundbelastung

Die interne Bleibelastung der Allgemeinbevölkerung hat sich in den letzten Jahren erheblich reduziert, auch wenn seit dem Jahr 1998 keine neuen repräsentativen Untersuchungen zur Bleibelastung der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland durchgeführt wurden. Für die Umweltprobenbank werden aber jedes Jahr an jedem der vier Standorte Münster, Greifswald, Halle/Saale und Ulm mindestens 120 Blut- und Urin-Proben von jungen Erwachsenen (19–29 Jahre) gewonnen und im sogenannten Real-Time-Monitoring-Programm u. a. Blei im Blut gemessen (Göen et al. 2018). Von der Kommission Human-Biomonitoring wurde zur Aktualisierung der Referenzwerte für Blei bei Frauen und Männern eine Auswertung der Blutbleikonzentrationen der Umweltprobenbank mit Blick auf den zeitlichen Trend sowie auf mögliche Einflussfaktoren durchgeführt (HBM-Kommission 2019; Lermen et al. 2021). Eine Berechnung ergab unter Verwendung der vollständigen Verteilung, des Altersganges und des zeitlichen Verlaufes der Daten im Zeitraum von 2010 bis 2015 Schätzwerte von 31,0 µg Blei/l Blut für Frauen und 39,5 µg Blei/l Blut für Männer (HBM-Kommission 2019). Unter Berücksichtigung dieser Werte wurden BAR für Frauen von 30 µg Blei/l Blut und für Männer von 40 µg Blei/l Blut abgeleitet. Auf eine Differenzierung zwischen Rauchern und Nichtrauchern wurde dabei verzichtet (Göen et al. 2020).

7 Evaluierung eines BAT-Wertes

Adverse Effekte durch Blei und seine Verbindungen sind beim Menschen Neurotoxizität, nierentoxische Effekte, kardiovaskuläre Erkrankungen, hämatologische und klastogene Effekte sowie Störungen der Fertilität des Mannes. Blei wirkt zudem beim Menschen entwicklungsneurotoxisch. Ratten und Mäuse zeigen bei hohen Bleikonzentrationen Nierentumoren und Gliome. Als kritischster Endpunkt gilt die Neurotoxizität (ECHA 2020).

Im Folgenden werden die seit der letzten Evaluierung erschienenen relevanten Studien sowie arbeitsmedizinische Studien mit neurotoxischen Effekten unterhalb von 200 µg Blei/l Blut bewertet.

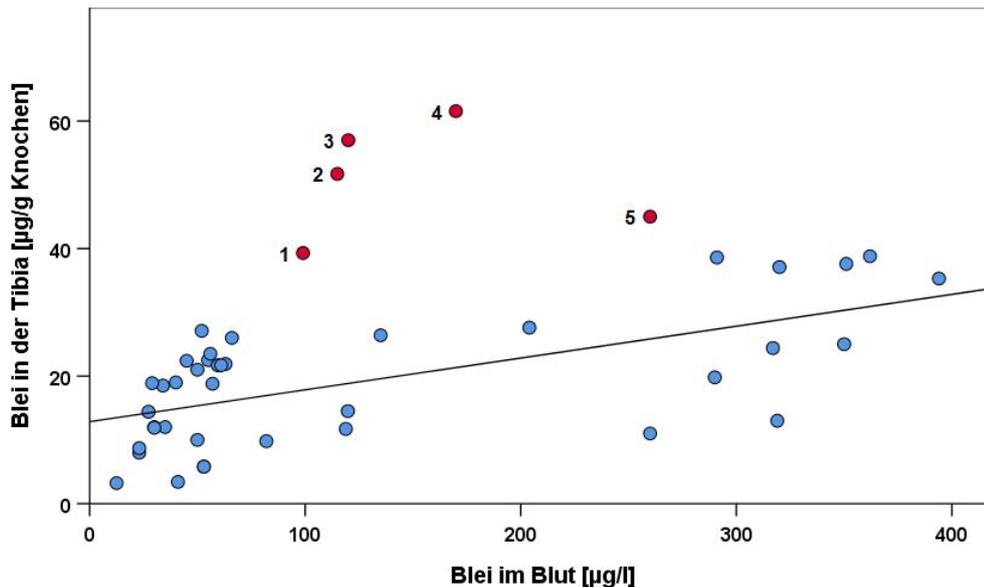
Die ATSDR (2020) geht davon aus, dass möglicherweise keine Schwelle für neurotoxische Effekte vorhanden ist, da neurotoxische Effekte auch bei Blutbleikonzentrationen unterhalb von 100 µg/l beobachtet wurden. Dieser Einschätzung lagen jedoch bevölkerungsbasierte Studien sowie einzelne arbeitsmedizinische Studien ohne spezifische oder aktuelle Bleiexposition zugrunde. Zahlreiche Einflussfaktoren (Confounder) wie Bildungsstand, Erkrankungen mit Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit des Nervensystems oder weitere neurotoxisch wirkende Schadstoffe sind bei bevölkerungsbasierten Studien nicht auszuschließen. Ihre Effekte lassen sich auch durch Adjustierung eventuell nicht vollständig kontrollieren. Zudem müssen länger zurückliegende höhere Bleibelastungen im Umweltbereich in Betracht gezogen werden. Ältere, nicht mehr berufstätige Kollektive sind ebenfalls für die Ableitung eines BAT-Wertes nicht maßgeblich.

Bei näherer Betrachtung der in der Metaanalyse von Vlasak et al. (2019) analysierten 13 Studien, in denen Blutbleikonzentrationen bei Exponierten und Kontrollpersonen angegeben wurden, zeigten sich Auffälligkeiten bezüglich der Exponierten und der Kontrollgruppen: So wurde in der Arbeit von Lindgren et al. (2003) eine Gruppe sowohl aktuell als auch früher hoch Exponierter mit einer Gruppe früher hoch und aktuell niedrig Exponierter verglichen. Bei Winker et al. (2006) wurden aktuell gegen Blei Exponierte mit früher gegen Blei Exponierten verglichen. Auch acht der fünfzehn Teilnehmer der Kontrollgruppe von Milburn et al. (1976) waren früher gegen Blei exponiert. Bei Campara et al. (1984) ist die hohe Hintergrundbelastung der Kontrollgruppe von 204 ± 60 µg Blei/l Blut (Bereich 111–271 µg/l) zu bedenken.

Auch bei Araki et al. (1986) wies die Kontrollgruppe mit durchschnittlich 130 µg Blei/l Blut (Bereich 80–200 µg/l) relativ hohe Bleiwerte auf, ebenso bei Hänninen et al. (1978) mit 119 ± 43 µg Blei/l Blut. Winker et al. (2005) verglichen Beschäftigte, die früher beruflich gegen Blei exponiert waren, mit einer niemals gegen Blei exponierten Gruppe. Insgesamt konnten Vlasak et al. (2019) in ihrer Metaanalyse keine Schwelle für die Bleiexposition ableiten, ab der es zum Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen kommt.

Bei der in [Abschnitt 3](#) ausführlich dargestellten Arbeit von Ekinci et al. (2014), in der der Einfluss einer Bleiexposition auf die Schichtdicken des Augenhintergrunds untersucht wurde, sind vor allem Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der am niedrigsten exponierten Gruppe 3 mit einer mittleren Blutbleikonzentration von 169,2 µg/l von Interesse. Die Kontrollgruppe bestand aus „Patienten der Klinik“. Dabei bleibt unklar, ob es sich um Patienten der Augen_klinik ggfs. auch mit ophthalmologischen Vorerkrankungen gehandelt hat. Als Einflussfaktor auf die Schichtdicke des Augenhintergrunds wird u. a. das Alter diskutiert (Curcio et al. 2011; Duan et al. 2010; Ooto et al. 2011). Auffallend war, dass das mittlere Alter der Expositionsgruppe 3 über dem der Kontrollgruppe (und auch über dem der übrigen Expositionsgruppen) lag. Im post-hoc-Test zeigte sich jedoch lediglich zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 3 ein statistisch signifikanter Altersunterschied, nicht jedoch zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe 3. Ein Einfluss auf die Messergebnisse könnte eventuell dennoch in Betracht gezogen werden. Als weiterer Einflussfaktor auf die erfassten Schichten des Augenhintergrunds wird das Rauchverhalten diskutiert (Teberik 2019; Yang et al. 2019). Das Rauchverhalten wurde zwar gemäß den Angaben im Material- und Methodenteil von Ekinci et al. (2014) erfasst, die Ergebnisse aber nicht präsentiert. Insgesamt ist die Abnahme der Schichtdicken des Augenhintergrunds kein neurotoxischer Befund, der nach einer Bleiexposition typischerweise beschrieben wird. Es ist bisher nicht allgemein etabliert, dass die Zellen der Retina im Vergleich zu anderen Neuronen besonders empfindlich für bleiassoziierte Effekte wären (Fox et al. 1997; He et al. 2000). Das Ausmaß der Effekte, die sich nach Angaben in der Arbeit von Ekinci et al. (2014) innerhalb von ca. vier Jahren entwickelt haben, würden bei linearer Progredienz gravierende Erkrankungsbilder befürchten lassen. Direkte Sehstörungen, beeinträchtigte Sehschärfe oder Erblindung als herausragende Effekte sind jedoch nach Bleiintoxikation nicht bekannt. Dies ist bisher die einzige Studie, die derartige Effekte beschreibt. Die von den Autoren angeregten weiteren verifizierenden Untersuchungen wurden bislang nicht durchgeführt bzw. nicht publiziert. Eine weitere wesentliche Limitierung dieser Arbeit stellt die kleine Stichprobe dar. Die von Ekinci et al. (2014) beschriebene LOAEC (lowest observed adverse effect concentration) von 169,2 µg Blei/l Blut erscheint insgesamt nicht plausibel.

In den Arbeiten von Hsieh et al. (2009 a, b), in denen Effekte bei Blutbleikonzentrationen von $114,9 \pm 11,5$ µg/l (Hsieh et al. 2009 b; signifikante Unterschiede in der fraktionierten Anisotropie zwischen den Gruppen in mehreren Hirnregionen) bzw. $169,9 \pm 103,8$ µg/l (Hsieh et al. 2009 a; statistisch signifikant niedrigere Cholin:Gesamtkreatin-Quotienten und N-Acetylaspartat:Gesamtkreatin-Quotienten in mehreren Hirnbereichen bei Exponierten) beobachtet wurden, fallen im Vergleich zur Blutbleikonzentration hohe Knochenbleiwerte auf. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Bleibelastung im Vergleich zur aktuellen Bleibelastung früher höher gewesen sein muss, was in der folgenden [Abbildung 1](#) veranschaulicht wird. Hierbei wurden Bleikonzentrationen in Blut und Knochen (Tibia) aus 27 Publikationen in einem Streudiagramm dargestellt. Fünf Punkte (nummeriert) zeigen eine deutliche Abweichung von der ansonsten gut erkennbaren Korrelation. Bei drei dieser Datensätze lassen sich aus den zugrundeliegenden Publikationen Hinweise auf eine vormals deutlich höhere Exposition als zum Probenahmezeitpunkt entnehmen. Die Datenpunkte aus den Arbeiten von Hsieh et al. (2009 a, b) lassen daher vermuten, dass auch hier eine früher deutlich höhere Belastung vorgelegen hat. Es ist daher davon auszugehen, dass die angegebene Blutbleikonzentration nicht die lebenslange Belastung repräsentiert, die zu den Effekten geführt hat. Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft der Studien besteht darin, dass keine Angaben zu möglichen weiteren neurotoxischen Expositionen gemacht werden.



nummeriert: ¹Gerhardsson et al. 1993, ²Hsieh et al. 2009 b, ³Khalil et al. 2009, ⁴Hsieh et al. 2009 a, ⁵Bleecker et al. 1995
 unnummeriert: Bergdahl et al. 1998; Bleecker et al. 1995, 2007; Cake et al. 1996; Elmarsafawy et al. 2002; Farias et al. 2005; Gerhardsson et al. 1993; Hänninen et al. 1998; Hernández-Avila et al. 1998; Khalil et al. 2009; Lin et al. 2004; Payton et al. 1998; Popovic et al. 2005; Potula et al. 1999; Rhodes et al. 2003; Rothenberg et al. 2002; Schwartz et al. 2001; Theppeang et al. 2008; Todd et al. 2001; Tsaih et al. 1999; Wang et al. 2017; Watanabe et al. 1994; Weaver et al. 2009; Weisskopf et al. 2004; Wright et al. 2003.

Abb. 1 Bleikonzentrationen in Blut und Knochen (Tibia) aus 27 Publikationen (teilweise mehrere Wertepaare pro Publikation)

In der Studie von Yu et al. (2021) zur neurokognitiven Funktion bleiexponierter Beschäftigter könnte der statistisch signifikante Anstieg der durchschnittlichen Reaktionszeit im Stroop-Test auf einen adversen bleibedingten Effekt hinweisen. Das Effekt-Maß des Tests ist jedoch der „interference score“ und nur bedingt die Reaktionszeit. Weiter zu bedenken ist, dass einige Studienteilnehmer zu Studienbeginn eine höhere Blutbleikonzentration als im zweiten Follow-up hatten. Bei den weiteren Betrachtungen wurden nicht die absoluten Blutbleikonzentrationen, sondern der Quotient aus der Blutbleikonzentration beim Follow-up und bei der Erstuntersuchung bzw. die Änderung (Δ) der logarithmierten Blutbleikonzentration zugrunde gelegt. Für chronisch-toxische Effekte ist jedoch nicht die Änderung gegenüber dem Ausgangswert, sondern die absolute Höhe maßgeblich. Die fehlende Auswertung hinsichtlich der absoluten Expositionshöhe schränkt die Aussagekraft der Studie ein. Bezüglich Assoziationen lagen je nach Ausmaß der Adjustierung unterschiedliche Ergebnisse vor. Zudem schildern die Autoren, dass sie eine Verzerrung (bias) aufgrund von unzureichender Standardisierung der Untersucher-Teilnehmer-Zuordnung nicht ausschließen können und weisen auf Untersucher-Effekte hin. Die Autoren selbst gelangten zu dem Schluss, dass der Anstieg der Blutbleikonzentration während einer zweijährigen Exposition nicht mit einem relevanten Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert war. Limitierungen dieser Studie liegen nach Ansicht der Kommission vor allem darin, dass es Hinweise auf einen Untersucher-Effekt gibt, dessen Ausmaß und Auswirkungen nicht beurteilt werden kann. Die Auswertestrategie anhand des Quotienten aus Blutbleikonzentration im Follow-up und der Erstuntersuchung lässt die Ableitung einer Wirkschwelle nicht zu. Weiterhin ist teilweise eine Überadjustierung der Ergebnisse zu diskutieren. In der Zusammenschau bleibt ungeklärt, ob die Effekte aufgrund methodischer Fehler zustande gekommen sind oder mit der Bleiexposition zusammenhängen. Nach Ansicht der Kommission belegt diese Studie unter Einbeziehung der Limitierungen in Zusammenschau mit den übrigen Arbeiten nicht hinreichend einen von den Autoren abgeleiteten Effekt bei einer mittleren Blutbleikonzentration von 161 µg/l. Die Ergebnisse des in der Publikation angekündigten erneuten Follow-up bleiben abzuwarten.

In der Querschnittstudie von Schwartz et al. (2001) mit 938 Arbeitern wurde bei 180 µg Blei/l Blut für einige Parameter ein Schwellenwert abgeleitet. Oberhalb dieses Wertes zeigen sowohl die Regressionslinien als auch die „Lowess-Linien“ einen Rückgang der Testergebnisse mit zunehmender Blutbleikonzentration. Dieser Wert von 180 µg Blei/l Blut wird

als NOAEC (no observed adverse effect concentration) für die klinisch relevante Neurotoxizität betrachtet und aufgrund der relativ großen Anzahl der untersuchten Arbeiter als der derzeit zuverlässigste Wert für eine Aussage über bleiinduzierte neurologische Effekte bei Erwachsenen angesehen (ECHA 2020). Dieser Wert wird auch durch die Gesamtschau der Arbeiten, die in der vorherigen BLW-Begründung (Bolt et al. 2019) aufgeführt sind, gestützt.

Wie oben bereits ausgeführt, gibt es Studien, die auf Effekte unterhalb dieses Wertes hindeuten. Aufgrund ihrer Limitierungen können sie jedoch als Ausgangspunkt für eine Grenzwertfestsetzung nicht verwendet werden. Ausgehend von der NOAEC von 180 µg Blei/l Blut in der Arbeit von Schwartz et al. (2001) wird

ein BAT-Wert von 150 µg Blei/l Blut

festgesetzt.

Bei Einhaltung des BAT-Wertes ist ein Beitrag zum Krebsrisiko nicht zu erwarten (vgl. Hartwig und MAK Commission 2022).

Aufgrund der langen biologischen Halbwertszeit von Blei im Menschen ist der Probenahmezeitpunkt nicht an einen definierten Zeitpunkt gebunden.

8 Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

Im Jahre 1978 wurde auf der Basis überwiegend epidemiologischer Studien sowie der höheren Empfindlichkeit von Kindern im Vergleich zu Müttern abgeleitet, dass die Blutbleikonzentration bei Kindern 250 µg/l oder 300 µg/l nicht übersteigen sollte. Aufgrund der Beziehung zwischen maternaler und fetaler Blutbleikonzentration wurde gefolgert, dass auch die Blutbleikonzentration der beruflich exponierten Schwangeren nicht wesentlich höher als 300 µg/l sein sollte (Henschler 1978). Dieser Wert von 300 µg/l entsprach zu dieser Zeit in etwa der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung mit Blei, die sich inzwischen deutlich reduziert hat.

Da eine Wirkungsschwelle für entwicklungstoxische Effekte von Blei nicht nachweisbar ist, wurde für Frauen im reproduktionsfähigen Alter (bis 45 Jahre) kein gesundheitsbasierter Grenzwert, sondern ein BAR anhand der allgemeinen Hintergrundbelastung abgeleitet (Bolt 2013; Bolt et al. 2019; Göen et al. 2020).

8.1 Metabolismus und Toxikokinetik bei Schwangeren, Säuglingen und Kleinkindern

Da Blei die Plazentaschranke gut passiert, korreliert die Bleikonzentration zwischen der Mutter und dem Fetus. Durch die lange Halbwertszeit in Knochen kann auch ohne akute externe Exposition gegen Blei während der Schwangerschaft eine Belastung des Fetus erfolgen (ATSDR 2020; Bolt et al. 2019). Bei Blutbleikonzentrationen der Mutter von 10 bis 90 µg/l betrug das Verhältnis der Bleikonzentration im Nabelschnurblut zum mütterlichen Blut 0,7 bis 1,0 (ATSDR 2020).

Bei **Schwangeren** wird eine Abnahme der Blutbleikonzentration im zweiten Trimester, und eine Zunahme im dritten Trimester der Schwangerschaft sowie nach der Geburt beobachtet. Dies wird mit der Einlagerung von Blei in die fetalen Knochen im zweiten Trimester und durch den stark erhöhten Calciumbedarf im dritten Trimester und während des Stillens erklärt, der mit einer erhöhten Mobilisierung von Blei aus Knochen der Mutter einhergeht. Die Isotopenbestimmung von Blei im Nabelschnurblut legt nahe, dass ca. 80 % des Bleis beim Säugling aus Knochen der Mutter stammen. Eine Calciumsupplementierung während des dritten Trimesters und nach der Geburt wirkt der Mobilisierung von Blei aus dem Körper der Mutter entgegen (ATSDR 2020).

Anhand von Isotopenanalysen wurde festgestellt, dass die hauptsächliche Bleiquelle für **Säuglinge und Kleinkinder**, unabhängig davon, ob sie Muttermilch oder Muttermilchersatznahrung erhalten, die Hand-zu-Mund-Aktivität ist. Eine weitere mögliche Bleiquelle für Säuglinge ist der neonatale Knochen turnover. Dieser ist bei Neugeborenen sowohl

aufgrund des vermehrten Knochenaufbaus als auch des Knochenabbaus während der Umformung des wachsenden Knochens besonders hoch (CDC 2010).

Das Verhältnis der Bleikonzentration in der Muttermilch zum Blut der Mutter reicht von weniger als 0,1 bis 0,9 (ATSDR 2020). In einer Studie an 255 gestillten Säuglingen und deren Müttern wurden Bleibestimmungen am Tag der Geburt (Nabelschnurblut; Blut der Mütter) und einen Monat nach der Geburt (Muttermilch; Blut der Säuglinge; Blut, Patella und Tibia der Mütter) vorgenommen. Die maternalen Blutbleikonzentrationen lagen zwischen 1 und 300 µg/l. Nach Adjustierung für die Bleikonzentration im Nabelschnurblut, Gewichtsveränderung der Säuglinge und Angaben zum Stillstatus führte eine Erhöhung der Bleikonzentration in der Muttermilch um etwa 2 µg/l zu einer Zunahme der Blutbleikonzentration bei den Säuglingen um 8,2 µg/l (Ettinger et al. 2004). Daraus wurde unter Berücksichtigung von Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung abgeschätzt, dass bei maternalen Blutbleikonzentrationen von 300, 200 und 20 bis 40 µg/l der Beitrag über die Muttermilch zu einer Erhöhung der Blutbleikonzentration der Säuglinge von 37, 25 bzw. 2,5 bis 5 µg/l führt. Die Berechnung beruht auf Blutbleikonzentrationen, die nicht über 300 µg/l lagen, weshalb die Extrapolation über diesen Wert hinaus weniger verlässlich wird. Die Berechnungen werden unterstützt durch die beobachteten Daten an Säuglingen im Alter von einem Monat. Bei maternalen Blutbleikonzentrationen von mehr als 400 µg/l stieg das Verhältnis der Bleikonzentration von Muttermilch zu maternalem Blut in nichtlinearer Weise und die Muttermilch enthielt überproportional mehr Blei (CDC 2010).

8.2 Reproduktionstoxizität – Erfahrungen beim Menschen

8.2.1 Männliche Fertilität

In früheren epidemiologischen Studien wurde ein Einfluss beruflicher Bleiexposition von Männern auf das Risiko von Spontanaborten, perinataler Sterblichkeit und geringerem Geburtsgewicht beschrieben. Ähnliches gilt für reduzierte Fertilität und verschiedene Parameter der Spermienqualität. Insgesamt traten solche Effekte bei Blutbleikonzentrationen oberhalb von 400 µg/l auf (Bolt et al. 2019).

Eine Meta-Analyse zum Einfluss von beruflicher Belastung durch Schwermetalle, Pestizide, organische Lösungsmittel sowie weitere Substanzen auf die Fertilität beschreibt einen Zusammenhang zwischen erhöhter Bleibelastung bei Männern und abnehmender Fortpflanzungsfähigkeit. Dazu wurden sieben Studien ausgewertet, die entweder die Blutbleikonzentrationen mit der Fortpflanzungsfähigkeit (fecundability) oder der Dauer bis zum Eintreten einer Schwangerschaft (time to pregnancy) korrelieren. Die Ergebnisse von fünf Studien, die die Fortpflanzungsfähigkeit untersuchten, werden in [Abbildung 2](#) dargestellt. Auch hier zeigten sich eindeutige Effekte ab 400 µg Blei/l Blut (Snijder et al. 2012).

In der Studie von Shiau et al. (2004) war die Dauer bis zum Eintreten einer Schwangerschaft verlängert, wenn die männlichen Exponierten eine Blutbleikonzentration von > 300 µg/l aufwiesen. Allerdings war in dieser Studie die Teilnehmerzahl mit ca. 30 Personen pro Konzentrationsgruppe gering, sodass diese Ergebnisse nicht sehr belastbar sind.

Die in [Abbildung 2](#) dargestellten µmolaren Blutbleikonzentrationen in der Studie von Sallmén et al. (2000) betragen umgerechnet ca. 100–190 µg/l, 200–290 µg/l, 300–370 µg/l und > 390 µg/l. Die Autoren bewerten ihre Ergebnisse einer eingeschränkten Fertilität aufgrund erhöhter Blutbleikonzentrationen als „limited“ (Sallmén et al. 2000).

8.2.2 Weibliche Fertilität

Im Vergleich zu den Studien zu Effekten auf die männlichen Reproduktionsorgane liegt eine geringere Datenbasis zu den Effekten von Blei auf die weiblichen Reproduktionsparameter vor. Meist wurden die epidemiologischen Studien an Populationen mit mittleren Blutbleikonzentrationen von weniger als 100 µg/l durchgeführt. Die Studien liefern Hinweise auf Veränderungen von Serumwerten von Reproduktionshormonen (Östradiol, Luteinisierendes Hormon, Follikelstimulierendes Hormon), erniedrigte Fertilität, vermehrte Spontanaborte, frühzeitige Geburt und früheren Beginn der Menopause. Jedoch sind die Ergebnisse inkonsistent und mehrere Studien berichten keine Assoziation zwischen Blutbleikonzentrationen und Effekten auf weibliche Reproduktionsparameter (ATSDR 2020).

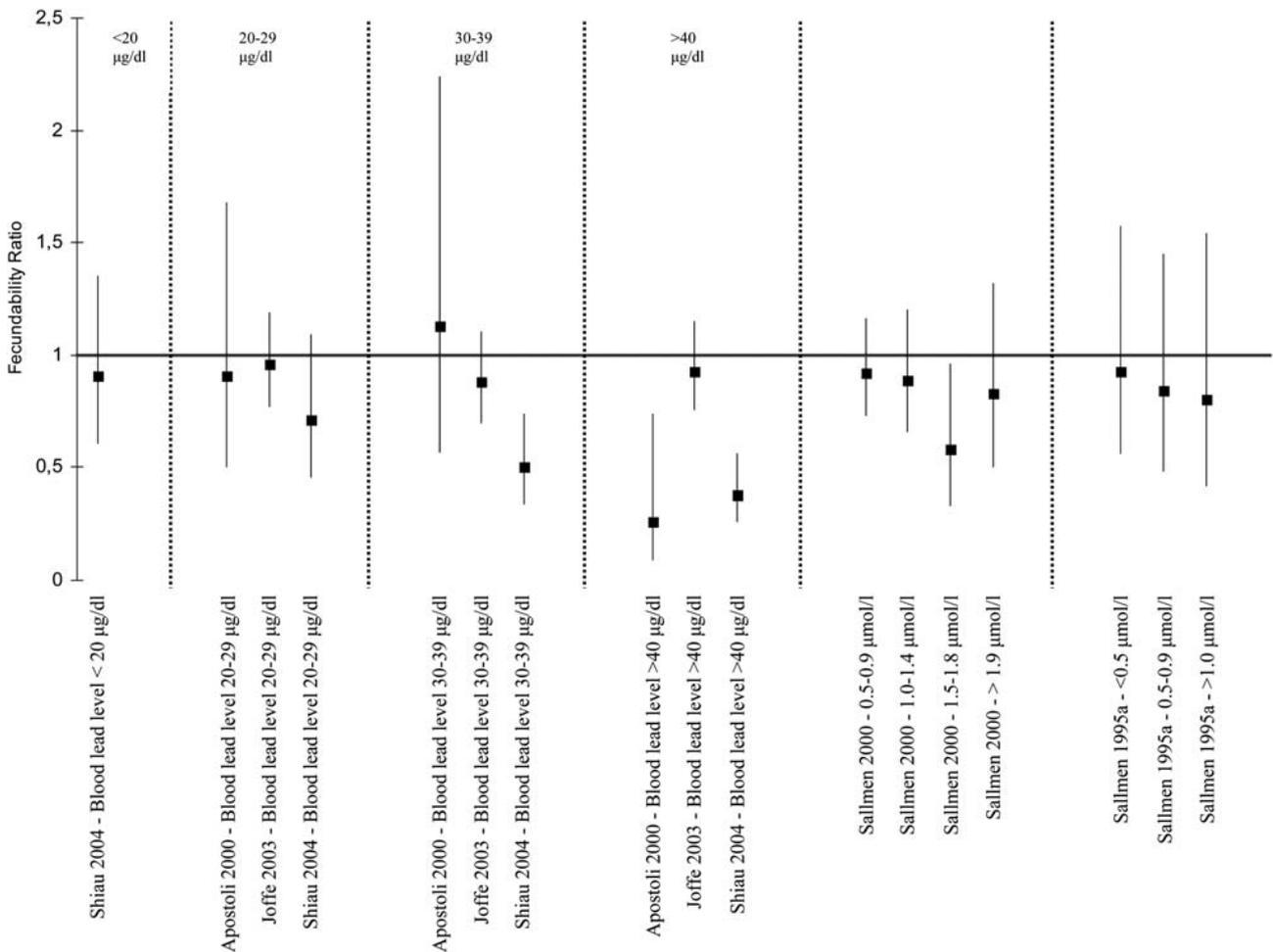


Abb. 2 Effekte erhöhter Bleiwerte auf die Fortpflanzungsfähigkeit (aus Snijder et al. 2012; repliziert mit Genehmigung von Oxford University Press im Namen der European Society of Human Reproduction and Embryology)

8.2.3 Schwangerschaftshypertonie/Präeklampsie

Für die Exposition gegen Blei wurde ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für eine Schwangerschaftshypertonie festgestellt. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten hinsichtlich des Ausmaßes des Effektes, der Bleikonzentration, ab der das Risiko anzusteigen beginnt, und der Frage, ob das Risiko mit akuter oder kumulativer Exposition assoziiert ist. Zudem ist unklar, ob eine bleiinduzierte Zunahme des Blutdrucks während der Schwangerschaft zu schwerer Hypertonie oder Präeklampsie führt. Da eine vorbestehende Hypertonie die renale Funktion erniedrigen kann, was zu einer Retention von Blei führen kann, bleibt der Kausalzusammenhang ungeklärt (CDC 2010).

Es liegt eine Studie an 2067 schwangeren Beschäftigten in der Keramikfliesenherstellung in der Region Emilia-Romagna in Italien mit Follow-up-Untersuchungen vor. Die Frauen wiesen bei Blutbleikonzentrationen von über 150 µg/l häufiger hohen Blutdruck, Präeklampsie, eine verlängerte Schwangerschaftsdauer (statistisch signifikant oberhalb von 50 µg/l) und Probleme mit der Amnionhöhle auf (ECHA 2020; Paredes Alpaca et al. 2013). Ob sich diese Effekte jedoch auf die Blutbleikonzentrationen zurückführen lassen, ist unklar.

8.3 Entwicklungstoxizität

Die bleiinduzierten Wachstumsverzögerungen, insbesondere im letzten Abschnitt der Schwangerschaft, sind das Ergebnis einer Inhibierung der fetalen Hämoglobinsynthese und/oder eines Effekts auf den plazentalen Blutfluss und die Substrataufnahme (Gerber et al. 1980).

Das fetale Hämoglobin (HbF) besteht aus zwei α - und zwei γ -Ketten. Im Gegensatz dazu ist das häufigste Hämoglobin (HbA0) beim Erwachsenen aus zwei α - und zwei β -Ketten ($\alpha\beta_2$) aufgebaut. HbF hat eine höhere Sauerstoffaffinität als HbA0 und kann diesem daher den Sauerstoff abnehmen, wodurch die Sauerstoffversorgung des Fetus verbessert wird. HbF hat eine höhere Affinität zu Blei als HbA0 (Ong und Lee 1980). Auch indirekte Effekte auf den Fetus über die Inhibierung des maternalen HbA0 sind möglich. Erniedrigte Hämoglobinwerte haben einen reduzierten Sauerstofftransport zur Folge, was im heranwachsenden Organismus mit hohen Bedürfnissen an Sauerstoff und Nährstoffen zu Wachstumsverzögerungen führt.

Die entwicklungsneurotoxische Wirkung nach Bleiexposition ist in zahlreichen epidemiologischen Studien gut belegt und seit Langem bekannt. Übereinstimmend wird davon ausgegangen, dass eine NOAEC für die entwicklungs- und entwicklungsneurotoxische Wirkung von Blei nicht abgeleitet werden kann. Bei Kindern treten Effekte bereits bei einer Blutkonzentration unterhalb von 100 $\mu\text{g/l}$ auf (ATSDR 2020; CDC 2010; ECHA 2020; EFSA 2010; NTP 2012).

Folgende Assoziationen wurden zwischen entwicklungstoxischen Effekten und pränatalen maternalen Blutbleikonzentrationen oder Nabelschnurblutbleikonzentrationen festgestellt (ATSDR 2020):

Blutbleikonzentration Entwicklungstoxische Effekte

$\leq 100 \mu\text{g/l}$

- Einfluss auf Geburtsparameter (Verringerung von Geburtsgewicht, Kopfumfang und Scheitel-Fersen-Länge; Studienergebnisse inkonsistent)
- erniedrigte anthropometrische Maße im Kindesalter (Körpergewicht, Körpergröße, Kopfumfang, Rumpflänge, Arm- und Beinlänge, BMI; Studienergebnisse inkonsistent)
- verzögerte Pubertät bei Mädchen (Brustentwicklung, Schamhaarentwicklung, Einsetzen der Menarche; bestätigt in vielen Studien)
- verzögerte Pubertät bei Jungen (Hodenvolumen, Genitalentwicklung, Schamhaarentwicklung; wenige Studien mit nicht eindeutigen Ergebnissen)

$> 100 \mu\text{g/l}$

- vorzeitige Geburt (Studienergebnisse inkonsistent)
- Einfluss auf Geburtsparameter (geringeres Geburtsgewicht)
- erniedrigte anthropometrische Maße im Kindesalter (Körpergewicht, Körpergröße, Kopfumfang, Brustumfang)
- verzögerte Pubertät bei Mädchen (Brustentwicklung)
- verzögerte Pubertät bei Jungen (reduzierte Hodengröße, verzögerte Schamhaarentwicklung, verzögerte Penisentwicklung)

8.3.1 Fetales Wachstum/geringes Geburtsgewicht

Einer Evaluierung der CDC im Jahr 2010 zufolge erhöht die maternale Bleiexposition das Risiko für ein geringes Geburtsgewicht. Die Daten sind jedoch begrenzt und die Blutbleikonzentration, ab welcher das Risiko erhöht ist, ist nicht bekannt (CDC 2010). NTP folgerte im Jahr 2012, dass für maternale Blutbleikonzentrationen von $< 50 \mu\text{g/l}$ eine ausreichende Evidenz für eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für ein vermindertes fetales Wachstum gegeben ist (NTP 2012).

Im Folgenden sind beispielhaft Studien mit einer positiven Assoziation zwischen der maternalen Blutbleikonzentration und Effekten auf das fetale Wachstum aufgeführt.

In einer prospektiven Kohortenstudie standen die Daten von 14 541 Schwangeren mit einem voraussichtlichen Entbindungstermin zwischen 1. April 1991 und 31. Dezember 1992 von der Avon Health Authority, Großbritannien, zur Verfügung; es kam zu 14 062 Lebendgeburten. Es erfolgte eine Adjustierung für Kovariaten einschließlich Größe der Mutter, Rauchen, Parität, Geschlecht des Kindes und Gestationsalter. 4285 Blutproben wurden untersucht. Die mittleren maternalen Blutbleikonzentrationen betragen $36,7 \pm 14,7 \mu\text{g/l}$. In multivariaten binären logistischen Modellen erhöhte eine Blutbleikonzentration von $\geq 50 \mu\text{g/l}$ statistisch signifikant das Risiko einer vorzeitigen Geburt (adjustiertes Odds Ratio (OR) 2,00; 95%-Konfidenzintervall (KI): 1,35–3,00), jedoch nicht das Risiko, ein Kind mit einem geringeren Geburtsgewicht zu bekommen (adjustiertes OR 1,37; 95%-KI: 0,86–2,18). In multivariaten Regressionsmodellen war eine Erhöhung der Blutbleikonzentration um $10 \mu\text{g/l}$ statistisch signifikant mit Erniedrigungen des Geburtsgewichts ($-13,23 \text{ g}$; 95%-KI: $-23,75$ bis $-2,70 \text{ g}$), des Kopfumfangs ($-0,04 \text{ cm}$; 95%-KI: $-0,07$ bis $-0,06 \text{ cm}$ (laut Publikation)) und der Scheitel-Fersen-Länge ($-0,05 \text{ cm}$; 95%-KI: $-0,10$ bis $0,00 \text{ cm}$) assoziiert (Taylor et al. 2015). Mit derselben Datenbasis errechnete die Arbeitsgruppe mit Hilfe eines adjustierten Modells, dass eine Erhöhung der Blutbleikonzentration um $10 \mu\text{g/l}$ eine Erniedrigung des Geburtsgewichts um $9,93 \text{ g}$ (95%-KI: $-20,27$ bis $-0,41 \text{ g}$), des Kopfumfangs um $0,03 \text{ cm}$ (95%-KI: $-0,06$ bis $0,00 \text{ cm}$) und der Scheitel-Fersen-Länge von $0,05 \text{ cm}$ (95%-KI: $-0,10$ bis $0,00 \text{ cm}$) erwarten lässt (Taylor et al. 2016).

In eine Kohortenstudie wurden 252 Mutter-Kind-Paare einbezogen. Die Schwangeren wurden aus einer ländlichen Küstenregion in der Provinz Shandong, China, zwischen September 2010 und Dezember 2011 rekrutiert. Die mittlere maternale Blutbleikonzentration lag bei $35,3 \mu\text{g/l}$ (Bereich $10,0$ – $119,1 \mu\text{g/l}$) und die mittlere Nabelschnurblutbleikonzentration bei $29,2 \mu\text{g/l}$ (Bereich $4,1$ – $106,0 \mu\text{g/l}$). Im Modell wurden Geschlecht des Kindes, maternale Bildung, maternales Alter, Gestationsalter, vorgeburtlicher BMI, Parität und Gewichtszunahme während der Schwangerschaft als Kovariaten eingesetzt. Nach Adjustierung im Modell ergab sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen erhöhten maternalen Blutbleikonzentrationen und einem reduzierten Geburtsgewicht ($-148,99 \text{ g}$; 95%-KI: $-286,33$ bis $-11,66 \text{ g}$). Zudem wurde eine statistisch signifikante Abnahme der Körperlänge mit zunehmender Nabelschnurblutbleikonzentration gefunden ($-0,84 \text{ cm}$; 95%-KI: $-1,52$ bis $-0,16 \text{ cm}$). Assoziationen zwischen den gemessenen maternalen Blutbleikonzentrationen und Körperlänge sowie Kopfumfang wurden nicht festgestellt. In dieser Studie wurden auch die maternalen Blutquecksilberkonzentrationen gemessen, die bei keiner der Studienteilnehmerinnen über $2,14 \mu\text{g/l}$ lagen (Xie et al. 2013). Andere potentiell fetotoxische Substanzen wurden nicht berücksichtigt.

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 43 288 Mutter-Kind-Paare aus dem New York State Heavy Metals Register der Jahre 2003 bis 2005 untersucht. Die mittlere maternale Blutbleikonzentration lag bei $21 \mu\text{g/l}$. Es wurde eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Anstieg der maternalen Blutbleikonzentration und einer Abnahme des Geburtsgewichts beobachtet. In einem linearen Regressionsmodell mit fraktionalem Polynom wurde eine Adjustierung für Zeitpunkt der Bleimessung, Gestationsalter, maternales Alter, Ethnie, Bildung, Rauchen, Alkoholkonsum, Drogenkonsum, Ehestand, Teilnahme an finanziellen Hilfsprogrammen, Parität und Geschlecht des Kindes vorgenommen. Im Modell ergab sich relativ zu einer Blutbleikonzentration von $10 \mu\text{g/l}$ für Blutbleikonzentrationen von 50 bzw. $100 \mu\text{g/l}$ eine durchschnittliche Abnahme des Geburtsgewichts von 61 bzw. 87 g . Relativ zu Blutbleikonzentrationen $\leq 10 \mu\text{g/l}$ (geringstes Quartil) lag bei Blutbleikonzentrationen des höchsten Quartils (31 bis $99 \mu\text{g/l}$) das OR für vorzeitige Geburt bei $1,04$ (95%-KI: $0,89$ – $1,22$) und das OR für „Small for Gestational Age“ bei $1,07$ (95%-KI: $0,93$ – $1,23$). Eindeutige Konzentrations-Wirkungs-Trends waren bei der Analyse aller Quartile nicht festzustellen. Die Autoren folgerten, dass geringe Blutbleikonzentrationen mit einem geringen Risiko für ein niedrigeres Geburtsgewicht und einer supralinearen Konzentrations-Wirkungs-Beziehung assoziiert waren (Zhu et al. 2010).

Die Studie von Irgens et al. (1998) mit Abschätzung der beruflichen Bleiexposition über eine Job-Matrix (Norwegen, 1970–1993, 1886 Kinder, davon 83 von Müttern mit hoher und 1803 von Müttern mit niedriger/moderater beruflicher Bleiexposition, die mittels einer Expositionsmatrix ihrer Tätigkeit ermittelt wurde) ist eine der wenigen Arbeitsplatz-Studien, in denen u. a. Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit untersucht wurden. Frauen, die während der Schwangerschaft gegen Blei exponiert waren, hatten ein marginal höheres Risiko, ein Kind mit geringerem Körpergewicht zu bekommen, als Frauen, die nicht gegen Blei exponiert waren (OR $1,34$; 95%-KI: $1,12$ – $1,60$). Dosisabhängige Assoziationen wurden für niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburt beobachtet (Irgens et al. 1998). Messungen der Blutbleikonzentrationen wurden nicht vorgenommen.

8.3.2 Spontanabort/vorzeitige Geburt

Nach der Bewertung der ATSDR sind bereits Blutbleikonzentrationen von $\leq 100 \mu\text{g/l}$ mit einer erhöhten Anzahl von Spontanaborten und vorzeitigen Geburten assoziiert, wobei die Studienergebnisse inkonsistent sind (ATSDR 2020).

Im Folgenden sind Studien mit einer positiven Assoziation zwischen Spontanaborten/vorzeitiger Geburt bei Blutbleikonzentrationen bis $150 \mu\text{g/l}$ aufgeführt.

Es wurde ein Zusammenhang zwischen maternalen Blutbleikonzentrationen und einem erhöhten Risiko für Spontanaborte in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie gezeigt. Bei dieser detaillierten prospektiven Studie wurden 668 Schwangere einbezogen, die zur Schwangerschaftsbestätigung oder Vorsorge private oder öffentliche Krankenhäuser in Mexiko-City im Zeitraum zwischen Januar 1994 und Juni 1996 besuchten. Es gab 35 Spontanaborte. Eine ausführliche Kontrolle möglicher Confounder wie Alter, Bildung, Raucherstatus, Alkoholkonsum, physische Aktivität, Virusserologie und Erkrankungen wurde vorgenommen. Die mittlere Blutbleikonzentration der Mütter mit Spontanaborten lag bei $120,3 \mu\text{g/l}$ und die der Kontrollen bei $100,9 \mu\text{g/l}$ ($p = 0,02$). Im Vergleich zur Referenzkategorie mit einer Blutbleikonzentration von $< 50 \mu\text{g/l}$ lagen die OR (k. A. zum 95%-KI) für Spontanaborte für die Gruppen bei 2,3 (Blutbleikonzentration $50\text{--}90 \mu\text{g/l}$), 5,4 ($100\text{--}140 \mu\text{g/l}$) und 12,2 ($> 150 \mu\text{g/l}$). Das Risiko für einen Spontanabort in den gegenwärtigen Schwangerschaften war bei Frauen mit einem vorangehenden Spontanabort 2,5-fach (95%-KI: 0,53–11,7) so hoch. Nach multivariater Adjustierung ergab sich pro $10\text{-}\mu\text{g/l}$ -Erhöhung der Blutbleikonzentration eine Zunahme des Risikos für einen Spontanabort von 13%; dies entspricht für eine $50\text{-}\mu\text{g/l}$ -Erhöhung fast einer Verdopplung des Risikos (OR: 1,8; 95%-KI: 1,1–3,1) (Borja-Aburto et al. 1999).

In einer prospektiven Geburts-Kohortenstudie erhöhte, wie bereits im [Abschnitt 8.3.1](#) ausgeführt, in multivariaten binären logistischen Modellen eine Blutbleikonzentration von $\geq 50 \mu\text{g/l}$ statistisch signifikant das Risiko einer vorzeitigen Geburt (adjustiertes OR 2,00; 95%-KI: 1,35–3,00), jedoch nicht das Risiko, ein Neugeborenes mit einem geringeren Geburtsgewicht zu bekommen (adjustiertes OR 1,37; 95%-KI: 0,86–2,18) (Taylor et al. 2015).

8.3.3 Teratogenität

In sehr wenigen Studien wurde der Zusammenhang zwischen der maternalen Bleiexposition und dem Risiko für angeborene Fehlbildungen untersucht (ATSDR 2020; CDC 2010; NTP 2012). Es wurde gefolgert, dass die Daten nicht ausreichen, um einen Zusammenhang zwischen maternaler Bleiexposition und angeborenen Anomalien zu zeigen (CDC 2010; NTP 2012). Assoziationen zwischen der Blutbleikonzentration und dem Auftreten von angeborenen Anomalien wurden nicht gezeigt. Beispielsweise ergab eine Fall-Kontroll-Studie mit 97 Fällen und 201 Kontrollen kein erhöhtes Risiko für angeborene Herzdefekte. Für das Terzil mit der höchsten Nabelschnurblutbleikonzentration ($\geq 8,26 \mu\text{g/l}$) lag das OR für angeborene Herzdefekte bei 1,67 (95%-KI: 0,88–3,17) (ATSDR 2020; Liu et al. 2018). In der im [Abschnitt 8.3.1](#) beschriebenen Studie ergab sich für die während der Schwangerschaft gegen Blei exponierten Frauen ein erhöhtes Risiko, ein Kind mit einem Neuralrohr-Defekt zu bekommen (OR 2,87; 95%-KI: 1,05–6,38) (Irgens et al. 1998).

8.4 Entwicklungsneurotoxizität

Die besondere Empfindlichkeit des Fetus und Kleinkindes gegenüber der neurotoxischen Wirkung von Blei ist zum Teil auf die noch unreifen Mikrogefäße im Gehirn, die die Blut-Hirn-Schranke beeinflussen, und das Fehlen eines hoch-affinen Blei-Bindungsproteins in der Astroglia, das Blei sequestriert, zurückzuführen (ATSDR 2020). Kritische Schlüsselprozesse für die funktionelle Gehirnentwicklung sind Bildung und Differenzierung von neuronalen Vorläuferzellen zu Gliazellen und Neuronen, gefolgt von Wachstum, Migration und Differenzierung von Gliazellen und Neuronen in deren Subtypen, Wachstum von Axonen und Dendriten, Bildung und Eliminierung von Synapsen, Myelinisierung, Apoptose, Ontogenie von Neurotransmittern und Rezeptoren sowie die Bildung der Blut-Hirn-Schranke (Bal-Price et al. 2015; Stiles und Jernigan 2010). Beim Menschen finden Bildung und Migration von Neuronen größtenteils pränatal statt, während Wachstum und Migration von Gliazellen-Vorläufern bis nach der Geburt sowie die Differenzierung und Reifung von Gliazellen bis in die Kindheit andauern. Auch Synaptogenese und Myelinisierung sind Prozesse, die pränatal beginnen und bis in die Kindheit hinein stattfinden (Semple et al. 2013; Stiles und Jernigan 2010). Die komplexen

und dynamischen Entwicklungsprozesse unterscheiden sich zwischen verschiedenen Gehirnregionen, was wiederum die unterschiedliche Empfindlichkeit des sich entwickelnden Gehirns auf dieselbe Chemikalie zu verschiedenen Zeitpunkten beeinflusst (Rice und Barone 2000). Die Integrität des Entwicklungsprozesses hängt entscheidend von der Verfügbarkeit des passenden neuronalen Elements zum geeigneten Entwicklungszeitpunkt ab (Stiles und Jernigan 2010). Schäden bei der frühen Entwicklung des zentralen Nervensystems (ZNS) besitzen das Potenzial, weitreichendere Auswirkungen auf das gesamte Gehirn nach sich zu ziehen, während Beeinträchtigungen in späteren Entwicklungsphasen möglicherweise nur spezifische Strukturen betreffen (Bal-Price et al. 2015).

Es liegt ein Adverse Outcome Pathway für die Bindung von Blei als Antagonist an den NMDA (*N*-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor während der Synaptogenese vor, was die Beeinträchtigung von Lern- und Gedächtnisleistungen zur Folge hat. Bei Nagern bindet Pb^{2+} am NMDA-Rezeptor im sich entwickelnden Gehirn mit höherer Affinität als im adulten Gehirn. Ob das für den Menschen auch zutrifft, ist nicht bekannt. Während der Synaptogenese führt die Bindung von Blei an den NMDA-Rezeptor im Hippocampus zur Inhibierung der Rezeptoraktivität und damit zu einer verzögerten Ontogenese der NR2A-Untereinheit des Rezeptors, was zu einem verminderten Einstrom von Calciumionen in die Neuronen und einer erniedrigten Glutamat- sowie BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)-Freisetzung führt. Daraus ergeben sich auf zellulärer Ebene eine abnormale Morphologie der Dendriten, eine reduzierte Synaptogenese, eine Beeinträchtigung der neuronalen Signalübertragung und der Kapazität für Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression sowie eine Verminderung von Überleben und Differenzierung der Neuronen. Auf der Organebene kommt es zu einer verminderten Bildung des neuronalen Netzwerks und dessen Funktion, was Defizite bei Lern- und Gedächtnisleistungen nach sich zieht (Ergänzendes Material zur Studie von Bal-Price et al. 2015).

Zahlreiche Veränderungen auf zellulärer Ebene wurden *in vitro* und/oder *in vivo* mit bleiinduzierten entwicklungsneurotoxischen Effekten in Zusammenhang gebracht:

- Beeinträchtigungen der Differenzierung und Migration von pluripotenten Stammzellen sowie von neuronalen und glialen Vorläuferzellen (Deng et al. 2001; Deng und Poretz 2001; Maiuolo et al. 2019; Mansel et al. 2019; Nam et al. 2019; Zawia und Harry 1996)
- Störungen der Myelinbildung durch Oligodendrozyten (Deng et al. 2001; Deng und Poretz 2001; Maiuolo et al. 2019; Nam et al. 2019; Zawia und Harry 1996)
- verzögerte Bildung bzw. Fehlen der Myelinscheiden von Axonen (Deng et al. 2001; Deng und Poretz 2001; Jones et al. 2008; Maiuolo et al. 2019; Nam et al. 2019; Zawia und Harry 1996)
- strukturelle Schäden an Synapsen sowie deren funktionelle Störungen (Ahmad et al. 2020; Gąssowska et al. 2016; Neal und Guilarte 2010; Struzynska et al. 2007)
- vermehrte Apoptose von Astrozyten (Kushwaha et al. 2018)
- Störungen des Energiehaushalts und oxidativer Stress (Ahmad et al. 2020; Baranowska-Bosiacka et al. 2017)
- Auslösung entzündlicher Reaktionen inkl. der Produktion von Zytokinen (Chibowska et al. 2016, 2020; Struzynska et al. 2007)

Als molekulare Angriffspunkte, die mit bleiinduzierten Effekten in Zusammenhang stehen, werden u. a. diskutiert:

- das Zelladhäsionsprotein *N*-Cadherin, das größtenteils das Zusammenwachsen und die Interaktion von Stammzellen reguliert (Mansel et al. 2019)
- der Transkriptionsfaktor Sox2, der in der frühen neuronalen Entwicklung exprimiert wird und eine Rolle bei Neurogenese und Gliogenese spielt (Mansel et al. 2019)
- Osteopontin, das an Integrin und Calcium bindende Phosphoproteine bindet und für die neuronale Entwicklung und die axonale Myelinisierung notwendig ist (Nam et al. 2019)
- Glucose-regulated protein (GRP78), ein Chaperon, das die Sekretion von Interleukin-6 durch Astrozyten reguliert (White et al. 2007)
- Schlüsselenzyme des Glykogenmetabolismus (Baranowska-Bosiacka et al. 2017), Bindung an kritische SH-Gruppen von Proteinen (US EPA 2014)

- vermehrte Bildung amyloidogener Proteine (Bakulski et al. 2020; White et al. 2007)
- Störung der Kommunikation zwischen verschiedenen Zelltypen (Bakulski et al. 2020)
- Hypo- und Hypermethylierung der DNA (Singh et al. 2018; White et al. 2007)

Für die entwicklungsneurotoxische Wirkung von Blei liegt ausreichend konsistente Evidenz aus prospektiven Untersuchungen und großen Querschnittsuntersuchungen an Kindern vor (ATSDR 2020; CDC 2010; ECHA 2020; EFSA 2010; NTP 2012). Folgende entwicklungsneurotoxische Effekte bei Kindern sind mit Blutbleikonzentrationen assoziiert (ATSDR 2020):

Blutbleikonzentration Entwicklungsneurotoxische Effekte

- | | |
|------------|--|
| ≤ 100 µg/l | <ul style="list-style-type: none"> • Verminderung kognitiver Funktionen, einschließlich Fullscale IQ (Intelligenzquotient) • Veränderungen von Verhalten und Stimmung, die zu Lerndefiziten beitragen können, einschließlich Aufmerksamkeitsdefiziten, Hyperaktivität, autistischem Verhalten, Verhaltensstörungen und Delinquenz • Veränderung von neuromotorischen und neurosensorischen Funktionen (grobe und feinmotorische Fähigkeiten, visuell-motorische Integration, Veränderungen von Hörschwellen) |
| > 100 µg/l | <ul style="list-style-type: none"> • Verminderung kognitiver Funktionen, einschließlich Fullscale IQ • Veränderung von Verhalten und Stimmung, einschließlich Aufmerksamkeitsdefizite, Hyperaktivität, autistischem Verhalten, Verhaltensstörungen und Delinquenz • Veränderung von neuromotorischen und neurosensorischen Funktionen (grobe und feinmotorische Fähigkeiten, visuell-motorische Integration, Veränderungen von Hörschwellen und visuell evozierten Potenzialen) • periphere Neuropathie • Enzephalopathie |

Zusammengenommen belegen die Studien, dass die kognitiven Funktionen bei Kindern nach pränataler und/oder umweltbedingter Exposition gegen geringe Bleikonzentrationen beeinträchtigt werden. Mehrere Modelle sagen größere Verringerungen der kognitiven Funktionen bei einer Erhöhung der Blutbleikonzentrationen von 10 auf 100 µg/l im Vergleich zu einer Erhöhung über 100 µg/l voraus, was für eine supralineare Konzentrations-Wirkungs-Beziehung spricht. Bei Blutbleikonzentrationen > 300 µg/l wurden auch Veränderungen der Funktion von Nerven sowie Enzephalopathien festgestellt. Hinsichtlich der Verminderung kognitiver Funktionen konnte bisher keine spezifische Lebensspanne als kritischer Zeitraum identifiziert werden (ATSDR 2020). Bei Erwachsenen ist unklar, ob eine Exposition im Kindesalter relevanter für diese Wirkungen ist als eine Exposition im Erwachsenenalter oder ob es auf die kumulative Exposition ankommt (ATSDR 2020). Eine NOAEC für Entwicklungsneurotoxizität konnte nicht identifiziert werden (ATSDR 2020; CDC 2010; NTP 2012).

Es gibt eine Vielzahl von prospektiven Studien zu neurotoxischen Effekten mit der Erfassung der **pränatalen Exposition** gegen Blei (entweder maternales Blut oder Nabelschnurblut). Aus diesen Studien ergeben sich Hinweise, dass die pränatale Bleiexposition bei einer Blutbleikonzentration von < 50 µg/l mit der Abnahme von generellen und spezifischen kognitiven Funktionen bei Kindern assoziiert ist. Es gibt Hinweise für einen Zusammenhang zwischen einer pränatalen Blutbleikonzentration von < 100 µg/l und einem erniedrigten IQ-Wert, einer erhöhten Inzidenz von Aufmerksamkeitsstörungen und antisozialem Verhalten sowie einem erniedrigten Hörvermögen bei Kindern (NTP 2012).

Im Bericht der CDC findet sich eine ausführliche Zusammenstellung von Studien, in denen über Blutbleikonzentrationen während der Schwangerschaft oder Nabelschnurblutmessungen und neurotoxische Effekte berichtet wird. Aus der Vielzahl an Studien schließt CDC, dass überzeugende Evidenz für die Beeinträchtigung der kindlichen Nervensystementwicklung durch pränatale Bleiexpositionen vorliegt (CDC 2010).

Es ist einschränkend in Betracht zu ziehen, dass bei Kindern über Muttermilch (siehe [Abschnitt 8.1](#)) und Nahrung sowie insbesondere im Alter von etwa zwei Jahren eine erhöhte Bleiaufnahme bestehen kann (Hand-zu-Mund-Aktivität, habituelle Aufnahme von Gegenständen) (ATSDR 2020). Folglich ist eine sichere Differenzierung zwischen durch pränatale Exposition (durch Exposition der Mutter am Arbeitsplatz) oder postnatale Exposition (Umwelt und Muttermilch) entstandenen Effekten beim Kind nicht eindeutig möglich. Es ist also nicht klar festzulegen, welche ZNS-Effekte aus einem Insult in welcher Lebensphase resultieren und ob die vorgeburtliche Phase deutlich empfindlicher ist als die frühe postnatale Phase.

Die EFSA hat im Jahr 2010 ein Benchmark Dose Lower Confidence Limit für 1% Extra Risk ($BMDL_{01}$) von 12 μg Blei/l Blut als Referenzwert für die Risikocharakterisierung von Blei zur Bewertung der intellektuellen Defizite bei Kindern abgeleitet. Als Endpunkt wurde der bei Kindern ermittelte Full-Scale IQ-Score verwendet (EFSA 2010). Die Benchmark-Berechnung beruht auf einer gepoolten Analyse aus sieben internationalen populationsbasierten longitudinalen Kohortenstudien (Lanphear et al. 2005). Diese umfassten Daten aus Boston, Massachusetts (Bellinger et al. 1992), Cincinnati, Ohio (Dietrich et al. 1993), Cleveland, Ohio (Ernhart et al. 1989), Mexico City, Mexico (Schnaas et al. 2000), Port Pirie, Australien (Baghurst et al. 1992), Rochester, New York (Canfield et al. 2003) und dem Kosovo (Wasserman et al. 1997). Auch wenn die Ergebnisse der einzelnen Studien in einigen Punkten unterschiedlich sind, vielleicht aufgrund des Einflusses von Kovariaten, individueller Empfindlichkeit und Testmethoden, unterstützt die Gesamtevidenz nach Adjustierung gegen mögliche Confounder stark eine Assoziation zwischen Biomarkern für eine frühe chronische Bleiexposition und einem geringeren IQ-Wert sowie ähnlichen neuropsychologischen Messungen bei Kindern im Schulalter. Zwei Studien zeigten keinen negativen Effekt der Bleiexposition auf, wobei die Gründe für diese Diskrepanz unklar sind. Die drei größten Studien (Cincinnati-, Port Pirie-, Kosovo-Studie) unterstützen den Zusammenhang zwischen Bleiexposition und Entwicklungsneurotoxizität am stärksten (EFSA 2010).

In der gepoolten Analyse von Lanphear et al. (2005) wurden insgesamt 1333 Kinder im Alter von 4 bis 7 Jahren aus sieben internationalen Studien einbezogen. Der Full-Scale IQ-Wert diente als primäres Messergebnis. Der Maximalwert der geometrischen Mittelwerte der Blutbleikonzentration der Kinder betrug unabhängig vom Messzeitpunkt bzw. Alter 178 $\mu\text{g}/\text{l}$ und nahm auf 94 $\mu\text{g}/\text{l}$ im Alter von 5 bis 7 Jahren ab. Insgesamt wiesen 244 Kinder maximale Blutbleikonzentrationen von unter 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ auf, wobei diese bei 103 Kindern unter 75 $\mu\text{g}/\text{l}$ lagen. Mittels eines log-linearen Modells errechnete IQ-Punkt-Dekremente lagen bei einer Erhöhung der Blutbleikonzentration von 24 auf 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ bei 3,9 (95%-KI: 2,4–5,3); von 100 auf 200 $\mu\text{g}/\text{l}$ bei 1,9 (95%-KI: 1,2–2,6) und von 200 auf 300 $\mu\text{g}/\text{l}$ bei 1,1 (95%-KI: 0,7–1,5). Bei gleicher Erhöhung der Blutbleikonzentration war das IQ-Punkt-Dekrement bei einer maximalen Blutbleikonzentration von weniger als 75 $\mu\text{g}/\text{l}$ signifikant größer im Vergleich zu Kindern mit einer maximalen Blutbleikonzentration von mindestens 75 $\mu\text{g}/\text{l}$ ($p = 0,015$) (Lanphear et al. 2005). Die Analyse zeigte auch, dass bleiassoziierte intellektuelle Defizite bei niedrigeren Konzentrationen erst bei der Untersuchung von Kindern sichtbar wurden, die nach dem Verwendungsverbot bleihaltiger Kraftstoffe geboren wurden. Eine Schwelle für derartige Effekte konnte nicht identifiziert werden. Die Konzentrations-Wirkungs-Kurve ist bei Blutbleikonzentrationen von weniger als 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ steiler (EFSA 2010).

Die EFSA beauftragte die Universität von Kopenhagen mit der Benchmarkdosis-Berechnung für die Wirkung von Blei auf die intellektuelle Funktion mit den kompletten individuellen Daten aller 1333 Kinder aus den sieben Studien. Die Benchmark-Berechnungen basierten auf Standardmodellen zur multiplen Regression. Nach Adjustierung gegen mögliche Confounder ergaben sich Modell-abhängig BMD_{01} -Werte (Senkung um einen IQ-Punkt) von 3,5 μg Blei/l Blut bzw. 18,0 μg Blei/l Blut sowie die $BMDL_{01}$ -Werte von 2,6 μg Blei/l bzw. 12,0 μg Blei/l Blut (Jørgensen 2010). Diese Werte liegen im Bereich der Hintergrundbelastung.

In einem Übersichtsartikel wird über geschlechtsabhängige Unterschiede bei der Exposition gegen Blei während der Entwicklung berichtet. In epidemiologischen Studien scheinen Inzidenz, Manifestation und Schweregrad der Effekte von Blei auf das sich entwickelnde Gehirn bei Mädchen und Jungen unterschiedlich ausgeprägt zu sein. Auch Tierexperimente weisen auf geschlechtsabhängige Unterschiede hin. Jedoch ist keine Konsistenz über die Studien hinweg zu sehen. In den meisten epidemiologischen Studien wurde allerdings nicht nach Geschlechtern getrennt (Singh et al. 2018).

8.4.1 Neurotoxische Endpunkte bei prä- oder perinataler Untersuchung

Für eine Studie zur Untersuchung neuronaler Vernetzungsmuster wurden bei 118 Müttern bei Vorsorgeuntersuchungen funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI)-Untersuchungen zur Untersuchung neuronaler Vernetzungsmuster in den Schwangerschaftswochen 23,9 bis 39,6 vorgenommen. Basierend auf den Blutbleikonzentrationen der Neugeborenen wurden zwei Gruppen definiert: eine bleiexponierte Gruppe (Blutbleikonzentration 10–110 µg/l, Mittelwert 24,3 µg/l ($\pm 6,5$); n = 13; mittlere Anzahl an Schwangerschaftswochen bei der fMRI: $33,69 \pm 4,28$; 7 Jungen) und eine Kontrollgruppe (Blutbleikonzentration < 10 µg/l; n = 13; mittlere Anzahl an Schwangerschaftswochen bei der fMRI: $33,72 \pm 4,29$; 6 Jungen). Bleiexponierte Feten wiesen eine altersbezogene stärkere Vernetzung zwischen dem hinteren cingulären Cortex und dem lateralen präfrontalen Cortex auf. Die Kontrollgruppe zeigte eine altersbezogene stärkere hemisphärenübergreifende Vernetzung (Thomason et al. 2019). Mit einer Fallzahl von 13 handelt es sich um eine sehr kleine Stichprobe. Methode und Auswertung sind aber als robust anzusehen. Die Anwesenheit von anderen neurotoxischen Substanzen im Blut z. B. Quecksilber oder chlorierte Biphenyle wurde nicht geprüft. Trotz eingeschränkter Aussagekraft deutet die Studie darauf hin, dass die pränatale Bleiexposition zu einer Veränderung der kognitiven Entwicklung führt.

Eine prospektive Studie umfasste spontan geborene Kinder aus einer ländlichen Gegend in Sanhe County, Provinz Hebei, im Norden von China. Die Mütter wurden zwischen November 2009 und November 2011 rekrutiert. Zur Korrelation mit postnatalen Funktionstests wurde den Müttern an zwei Zeitpunkten Blut abgenommen (ca. 16. Schwangerschaftswoche: auditorische Hirnstammreaktion: n = 343 und Sehschärfe: n = 1038, 39. Schwangerschaftswoche: n = 362 bzw. 1058) und den Neugeborenen Nabelschnurblut kurz nach der Geburt (n = 321 und 949). Die auditorisch induzierten Hirnstammreaktionen der Säuglinge wurden am 2. Lebenstag und die Sehschärfe (gemessen mittels Teller-Sehschärfekarten) im Alter von sechs Wochen gemessen. Hohe maternale Blutbleikonzentrationen in der 39. Schwangerschaftswoche waren mit auditorisch induzierten Hirnstammreaktionen und einer geringeren Sehschärfe korreliert (Silver et al. 2016). Die Studie weist darauf hin, dass die pränatale Bleiexposition einen negativen Einfluss auf die Entwicklung der auditorischen und visuellen sensorischen Systeme hat.

8.5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität

8.5.1 Fertilität

Je drei weibliche Wistar-Ratten erhielten 0, 50, 100 oder 150 µg **Bleiacetat**/l Trinkwasser drei Monate vor der Verpaarung bis zum Ende der Laktation. Die männlichen Tiere erhielten drei Monate vor der Verpaarung das Bleiacetat-haltige Trinkwasser. Es kam zu einer erniedrigten Wurfgröße und zu einem veränderten Geschlechterverhältnis (erhöhte Anzahl weiblicher Nachkommen). Zudem wurde eine verzögerte Vaginalöffnung sowie ein reduziertes Körpergewicht zum Zeitpunkt der Vaginalöffnung bei den weiblichen Tieren der F1-Generation berichtet (Dumitrescu et al. 2008). Aufgrund der niedrigen Tierzahl von nur drei Tieren pro Gruppe und des geringen Untersuchungsumfangs kann die Studie jedoch nicht zur Bewertung herangezogen werden.

In einer Ein-Generationenstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 415 (von 1981) an Wistar-Ratten (30 weibliche und 15 männliche Tiere pro Gruppe) wurden die Tiere gegen **Bleiacetat** (0, 1000, 5000, 10 000 mg Bleiacetat/kg Futter; entspricht ca. 0, 90, 450, 900 mg Bleiacetat/kg Körpergewicht (KG) und Tag (Umrechnungsfaktor 0,09 (subchronisch) nach EFSA 2012), entspricht ca. 0, 58, 288, 576 mg Blei/kg KG und Tag) und Mancozeb (4500 mg/kg Futter), einem Pflanzenschutzmittel, exponiert. In der Elterngeneration wurden keine Effekte auf Verpaarung, Fertilität und Gestation festgestellt (Várnagy et al. 2002). Die Blutbleikonzentrationen wurden nicht bestimmt. Die Darstellung der Methoden und Ergebnisse ist sehr knapp. Dass bei derart hohen Dosierungen keine Effekte festgestellt wurden, ist nicht plausibel. Auch aufgrund der Mischexposition ist die Studie nicht zur Bewertung der Fertilität von Blei geeignet.

8.5.1.1 Studien zur Untersuchung der Fertilität männlicher Tiere

Studien zur Untersuchung der Fertilität männlicher Cynomolgus-Affen, die bis zu zehn Jahre lang gegen **Bleiacetat** (1500 µg/kg KG und Tag) exponiert waren, zeigten ultrastrukturelle Effekte in Hoden und Hodenkanälchen. Die Blutkonzentrationen lagen zwischen 320 und 360 µg Blei/l sowie 420 µg Blei/l (Cullen et al. 1993; Foster et al. 1993, 1998). Bei Wistar-Ratten wurden nach Exposition gegen 0,1% **Bleiacetat** über das Trinkwasser bei Blutkonzentrationen von 340 bis 370 µg Blei/l bei erwachsenen Tieren reduzierte Testosteronkonzentrationen im Serum und reduzierte Spermienzahlen berichtet (Sokol und Berman 1991). Kunming-Mäuse, die 60 Tage lang gegen **Bleiacetat** über das Trinkwasser exponiert waren, wiesen eine beeinträchtigte Spermatogenese und Spermienentwicklung sowie eine reduzierte Fertilität auf (keine Angabe zur Blutkonzentrationen von Blei; Wang et al. 2013). Eine Blutbleikonzentration, die keine Effekte auf die männliche Fertilität bei Ratten, Mäusen und Affen zeigte, kann nicht abgeleitet werden. Für Dutch-Belt-Kaninchen ließ sich nach 15-wöchiger subkutaner Injektion von 3,85 mg **Bleiacetat**/kg KG ein Schwellenwert für die Beeinträchtigung der Samenqualität bei 160 bis 240 µg Blei/l Blut ableiten (ECHA 2020).

8.5.1.2 Studien zur Untersuchung der Fertilität weiblicher Tiere

Weibliche Ratten (14 Tiere pro Gruppe), die subkutan 0,05 mg **Bleiacetat**/kg KG und Tag vor und während der Verpaarung und während der Gestation erhielten, wiesen keine Veränderungen der Fortpflanzungsleistung auf (Nampoothiri und Gupta 2008). Die Studie wurde nur mit einer Dosierung durchgeführt, wobei die im Blut gemessenen Bleikonzentrationen im Vergleich zu anderen Studien mit ähnlicher Exposition hoch erscheinen.

8.5.2 Entwicklungstoxizität

Zahlreiche Untersuchungen belegen bleiinduzierte Fetotoxizität bei Schafen, Hunden, Meerschweinchen, Hamstern, Ratten und Mäusen. Nach Injektion von Blei kommt es bei Ratten, Mäusen und Hamstern zu spezifischen Fehlbildungen des ZNS und des Skeletts in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Injektion (Gerber et al. 1980).

Wie auch beim adulten Tier stehen Beeinträchtigungen des Nervensystems beim Fetus im Vordergrund. Dazu liegt eine Vielzahl von Studien mit prä- und postnataler Exposition bis zum Absetzen der Ratten am 21. Postnataltag vor. Endpunkte sind u. a.:

- kognitive Funktionen bei Ratten und Affen (Beeinträchtigungen des Lernens, des räumlichen Gedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses, der exekutiven Funktionen, der Fähigkeit, Antwortsequenzen zu erlernen sowie assoziative Fähigkeiten; u. a. Altmann et al. 1993; Cory-Slechta 2003; Lassiter et al. 2015; Moreira et al. 2001; Winneke et al. 1977; Yang et al. 2003)
- motorische Funktionen bei Nagern (Effekte auf Stehvermögen, Gleichgewicht und Koordination; u. a. Lassiter et al. 2015; Leasure et al. 2008; Winneke et al. 1977)
- Aufmerksamkeit und impulsives Verhalten bei Ratten (u. a. Brockel und Cory-Slechta 1998; Cory-Slechta 2003; Lassiter et al. 2015; Moreira et al. 2001)
- Effekte auf neuronale Strukturen und Funktionen bei Nagern (Beeinträchtigung der Neurogenese, von Neuritenauswuchs und synaptischer Plastizität; u. a. Lassiter et al. 2015)
- Effekte auf Freisetzung oder Regulation von Neurotransmittern bei Ratten (Abnahme der GABA-Freisetzung im Hippocampus, Effekte auf Serotonin und Dopamin; u. a. Lassiter et al. 2015; Leasure et al. 2008)

Tabelle 1 umfasst Studien zu verhaltensbezogenen Endpunkten mit Angabe zu Blutbleikonzentrationen bei den Muttertieren oder den Nachkommen zum Zeitpunkt der Geburt. Aufgeführt werden Studien, in denen nach dem Gestational-Lead-Exposure-Modell die Tiere bis zum 10. Postnataltag behandelt werden (Fox et al. 2008; Leasure et al. 2008; Zhao et al. 2018). Grund hierfür ist, dass das Gehirn des Menschen zum Zeitpunkt der Geburt im Vergleich zum Nager einen höheren Reifegrad aufweist. Dieser Reifegrad zum Zeitpunkt der Geburt des Menschen wird beim Nager erst am 10. Postnataltag erreicht (Semple et al. 2013). Zusätzlich werden beispielhaft einige Studien mit prä- und postnataler Bleiexposition aufgeführt.

Tab. 1 Studien mit prä- und postnataler Exposition gegen Blei oder Bleiverbindungen (Gestational-Lead-Exposure-(GLE)-Modell u. a.)

Spezies	Exposition	Bleikonzentration im Blut [$\mu\text{g/l}$]	Befunde	Literatur
Pränatal bzw. prä- und postnatal bis PND 10 behandelt				
Ratte, Sprague-Dawley, 8 ♀	GLE-Modell; 2 Wochen vor Verpaarung, gesamte Gestation bis PND 10, 0; 0,005; 0,01; 0,02 % Bleiacetat im Trinkwasser, (0, 27, 55, 109 mg Pb/l), Gehirn: PND 30, Morris- Water-Maze Test: PND 30	<u>Nachkommen, PND 0:</u> ca. 10 (Kontrolle), 180, 230, 480 (aus Graphik) <u>Nachkommen, PND 30:</u> alle Dosisgruppen ca. 10, keine Messung im Blut der Muttertiere <u>Hippocampus, Nachkommen,</u> <u>PND 30:</u> ca. 0,02; 0,14; 0,2; 0,23 $\mu\text{g/g}$ Feuchtgew. (aus Graphik)	\geq ca. 180 $\mu\text{g/l}$: Morris-Water-Maze-Test: beeinträchtigte Performance (Escape Latency \downarrow , Zeit im Quadrant \downarrow), CA3-CA1-Region des Hippocampus: EPSC-Amplitude \downarrow , CA1-Region des Hippocampus: Dichte der dendritischen Dornen von Pyramidenzellen \downarrow (dosisabhängig), NLGN1-Expression \downarrow (postsynaptisches Protein, das Synaptogenese vermittelt); keine Effekte: KG, Hippocampus am PND 30: dendritische Komplexität von Pyramidenzellen	Zhao et al. 2018
Ratte, Long Evans Hooded, 12–15 ♀	GLE-Modell; 2 Wochen vor Verpaarung, gesamte Gestation bis PND 10, 0; 0,005; 0,01; 0,02 % Bleiacetat im Trinkwasser, (0, 27, 55, 109 mg Pb/l), Untersuchung der Retina: PND 90	<u>Nachkommen, PND 0:</u> < 10 (Kontrolle), 120, 240, 460	120 u. 240 $\mu\text{g/l}$: Retina: ERG-Supernormalität, Stäbchen-Photorezeptor- und Stäbchen- Bipolarzellen-Neurogenese \uparrow ; 460 $\mu\text{g/l}$: Retina: ERG-Supernormalität, Verlust von Stäbchenzellen, Zn-Konzentration \downarrow ; nicht-monotone Dosis-Wirkungs- Beziehungen	Fox et al. 2008
Maus, C57BL/6, 10–15 ♀	GLE-Modell; 2 Wochen vor Verpaarung, gesamte Gestation bis PND 10 (GLE), PND 0 bis PND 21 (PLE), GLE: 0; 0,005; 0,01; 0,02 % Bleiacetat im Trinkwasser, (0, 27, 55, 109 mg Pb/l), PLE: 0; 0,005; 0,01 % Bleiacetat im Trinkwasser Untersuchung nach 1 Jahr	GLE: <u>Nachkommen, PND 0:</u> \leq 10 (Kontrolle), \leq 100 (90 aus Graphik), 270, 420 <u>Nachkommen, PND 30:</u> alle \leq 10	GLE: \geq 90 $\mu\text{g/l}$: ♂: spontane motorische Aktivität \downarrow , Amphetamin-induzierte motorische Aktivität \uparrow , Rotarod-Test: Performance \downarrow ; Striatum u. Vorderhirn: Veränderungen im Dopaminmetabolismus (stärkste Effekte bei dieser Blutkonzentration: nicht-monotone Konzentrations- Wirkungs-Beziehung); 420 $\mu\text{g/l}$: ♂: Fettleibigkeit (1 Jahr, ♀ nicht); PLE: keine verhaltenstoxischen Untersuchungen durchgeführt	Leasure et al. 2008
Affe, Totenkopf- äffchen, 8 ♀	ab GW 8,5 bzw. GW 5 bis zur Geburt (Gestationsdauer: 22 Wochen), Blei auf Apfelstücken u. im Wasser, Untersuchung im Alter von 5–6 Jahren	<u>Muttertiere:</u> Exponierte Tiere: 210, 230, 230, 370, 370, 440, 560, 790 (die beiden letzteren Expositionen ab GW 8,5) Kontrollen: 65 (40–90) <u>Neugeborene:</u> Werte nah an denen der Muttertiere	> 210 $\mu\text{g/l}$: Steady-State-Verhalten ähnlich den Kontrollen, Transition-Verhalten: Acquisition: langsames Fortschreiten u. 2–4mal mehr Reinforcers nötig, d. h. Beeinträchtigung der Lernfähigkeit; > 400 $\mu\text{g/l}$: Verhaltenstest mit einem modifizierten „Lindsley Manipulandum“: Beeinträchtigung des Steady-State-u. Transition-Verhaltens, d. h. des Lernens	Newland et al. 1994, 1996

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies	Exposition	Bleikonzentration im Blut [$\mu\text{g/l}$]	Befunde	Literatur
prä- und postnatal behandelt				
Ratte, Wistar, je 22 ♀	Gruppe Maternal: 50 Tage vor Verpaarung, Gestation bis PND 16 (ähnlich dem GLE), Gruppe Postweaning: ab PND 16 bis zur Sektion, Gruppe Permanent: wie Gruppe Maternal u. weiter nach PND 16 bis zur Sektion; Sektion aller Gruppen an PND 210, Untersuchung am PND 70–210, 0, 745 mg Bleiacetat/kg Futter, (ca. 0, 67 mg/kg KG u. Tag ^{a)})	<u>Muttertiere:</u> k. A. <u>Nachkommen:</u> Blutmessung bei der Sektion Gruppe Maternal: 2,6 (Gehirn: < 0,01 $\mu\text{g/g}$ Feuchtgew.) Gruppe Postweaning: 162 (Gehirn: 0,09 $\mu\text{g/g}$ Feuchtgew.) Gruppe Permanent: 143 (Gehirn: 0,16 $\mu\text{g/g}$ Feuchtgew.) Kontrollgruppe: 2,1 (Gehirn: < 0,01 $\mu\text{g/g}$ Feuchtgew.)	Gruppe Maternal: Active Avoidance Test: Beeinträchtigung des Lernens, LTP verändert; Gruppe Postweaning: Active Avoidance Test: kein Unterschied zur Kontrolle, LTP nicht verändert im Vgl. zur Kontrolle; Gruppe Permanent: Active Avoidance Test: Beeinträchtigung des Lernens, LTP verändert; Folgerung: sich entwickelndes Gehirn empfindlicher gegen bleiinduzierte funktionelle Veränderungen im Vgl. zur Exposition nach der Entwöhnung	Altmann et al. 1993
Ratte, Wistar, je 15–17 ♀	Gestation, Laktation bis PND 21, 0, 500 mg Bleiacetat/l Trinkwasser, Kontrollen: 660 mg Natriumacetat/l Trinkwasser, Untersuchung am PND 23 od. PND 70	<u>Muttertiere:</u> < 10, 412 <u>Nachkommen, PND 23:</u> < 10, 212 <u>Nachkommen, PND 70:</u> alle < 10	bei 412 $\mu\text{g Pb/l}$ (Muttertiere) <u>Nachkommen:</u> Hyperaktivität, Open-Field-Test nach File u. Wardill: Explorationsverhalten ↓, Elevated-Plus-Maze-Test: Angstverhalten ↑, Shuttle-Avoidance-Task: Beeinträchtigung von Lernen u. Gedächtnis	Moreira et al. 2001
Ratte, Wistar, je 20 ♀	60 Tage vor Verpaarung, 10 Wochen Verpaarung, Gestation, Laktation, bis zur Entwöhnung etwa 3 Wochen nach der Geburt 0, 745 mg Bleiacetat/kg Futter, (ca. 0, 67 mg/kg KG u. Tag ^{a)}), Untersuchung von 40 der 110 ♂ Nachkommen zwischen PND 100 u. 200	<u>Muttertiere:</u> pränatal: 240, Laktation: 310 <u>Nachkommen:</u> 270–290	bei 240 $\mu\text{g Pb/l}$ (Muttertiere) <u>Nachkommen:</u> Open-Field-Test: lokomotorische Aktivität, Aufrichten, Putzverhalten ↑ (Hyperaktivität); schwieriger Lerntest (Größenunterscheidung): Erlernung nur von Kontrolltieren, nicht von bleiexponierten Tieren; einfacher Lerntest (Richtungsunterscheidung): keine Unterschiede zur Kontrollgruppe keine Totgeburten, keine externen Fehlbildungen, keine „Runts“	Winneke et al. 1977

^{a)} Umrechnungsfaktor 0,09 subchronisch nach EFSA (2012)

EPCS: Evoked Excitatory Postsynaptic Currents; ERG: Elektoretinogramm; GLE: Gestational Lead Exposure; GW: Gestationswoche; LTP: Long-Term Potentiation; NLGN1: Neuroligin 1; PLE: Postnatal-only Lead Exposure; PND: Postnataltag

Studien an Ratten und Mäusen, die ein Gestational-Lead-Exposure-Modell verwendeten, zeigten Effekte in Verhaltenstests. So traten bei neugeborenen Ratten ab Blutbleikonzentrationen von etwa 180 $\mu\text{g/l}$ eine Beeinträchtigung im Morris-Water-Maze-Test (Morris-Wasserlabyrinth-Test zur Untersuchung des räumlichen Lernens und der Einflüsse darauf), verminderte evozierte exzitatorische postsynaptische Ströme (evoked excitatory postsynaptic currents) in der CA3-CA1-Region des Hippocampus sowie eine reduzierte Dichte der dendritischen Dornen von Pyramidenzellen auf (Zhao et al. 2018).

Bei Mäusen kam es bei Blutbleikonzentrationen der **neugeborenen** Tiere ab etwa 90 $\mu\text{g/l}$ zu verminderter spontaner motorischer Aktivität, einer reduzierten Performance im Rotarod-Test sowie zu Veränderungen im Dopaminmetabolismus (Leasure et al. 2008).

Zudem trat im Gestational-Lead-Exposure-Modell an Nachkommen von Ratten eine persistente Veränderung im Elektretinogramm auf. Unterhalb von 460 µg Blei/l Blut war diese auf eine erhöhte Neurogenese der Stäbchen zurückzuführen. Ab 460 µg Blei/l Blut wurde die Supernormalität als Stäbchen-selektive Toxizität gesehen (Fox et al. 2008).

Bei Totenkopffäffchen führte die **pränatale** orale Bleiexposition ab einer maternalen Blutbleikonzentration von 230 µg/l zu einer Beeinträchtigung der Lernfähigkeit der Nachkommen (Newland et al. 1994, 1996).

Studien mit **prä- und postnataler** Bleiexposition an Ratten belegen bei den Nachkommen ab Blutbleikonzentrationen von 143 µg/l Effekte bzgl. Lernen und Gedächtnis (Altmann et al. 1993), bei maternalen Blutbleikonzentrationen ab 240 µg/l Hyperaktivität, verminderte lokomotorische Aktivität, vermindertes Explorationsverhalten und vermehrtes Angstverhalten (Henschler 1978; Moreira et al. 2001; Winneke et al. 1977).

Es gibt mehrere Studien, die Effekte auf Immunparameter durch pränatal verabreichte Bleiverbindungen zeigen. So wurden bei den Nachkommen Veränderungen wie eine Unterdrückung der Antikörperantwort, veränderte Immunglobulinwerte, veränderte Zytokinproduktion oder eine Beeinträchtigung der Immunantwort vom verzögerten Typ (Delayed Type Hypersensitivity) festgestellt. Diese Effekte wurden bei Blutbleikonzentrationen von etwa 290 µg/l bei Schafen, von 1120 µg/l bei Ratten und weniger als 200 µg/l bei Mäusen beobachtet. Viele Reaktionen des Immunsystems, die beim Menschen nach Bleiexposition beobachtet werden, können im Tierversuch abgebildet werden. Jedoch ist bei der Extrapolation dieser Endpunkte vom Tier auf den Menschen Vorsicht geboten, da die Immunfunktionen abhängig von Tierspezies, Geschlecht und der Entwicklungsstufe sind (ATSDR 2007).

In einer Kanzerogenitätsstudie wurden C57Bl/6Ncr-Mäuse während der Trächtigkeit und der Laktation kontinuierlich über das Trinkwasser mit 0, 500, 750 oder 1000 mg Bleiacetat/l belastet (ca. 0, 100, 150 oder 200 mg/kg KG und Tag). Bei den Nachkommen wurden eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz an Nierentumoren (5/25) in der höchsten Dosisgruppe festgestellt, aber keine Nephrotoxizität. In der niedrigsten Dosisgruppe von 500 mg Bleiacetat/l traten bei den männlichen Nachkommen bereits Tubulushyperplasien (3/25) und ein Nierenkarzinom auf (Hartwig und MAK Commission 2022; Waalkes et al. 1995).

8.6 Bewertung der fruchtschädigenden Wirkung von Blei

8.6.1 Humandaten

Es liegen zahlreiche epidemiologische Studien zur Bleiexposition vor. Assoziationen zwischen **entwicklungstoxischen Effekten** – wie Effekten auf Geburtsparameter (Verringerung von Geburtsgewicht, Kopfumfang und Scheitel-Fersen-Länge) und erniedrigten anthropometrischen Maßen im Kindesalter (Körpergewicht, Körpergröße, Kopfumfang, Rumpflänge, Arm- und Beinlänge, BMI) – und pränatalen maternalen Blutbleikonzentrationen oder Nabelschnurblutkonzentrationen werden bereits unterhalb von 100 µg/l festgestellt, wobei die Studienergebnisse in diesem Konzentrationsbereich inkonsistent sind. Über 100 µg/l kommt es zu konsistenten Effekten auf Geburtsparameter (geringeres Geburtsgewicht) und erniedrigten anthropometrischen Maßen im Kindesalter (Körpergewicht, Körpergröße, Kopfumfang, Brustumfang) (ATSDR 2020).

Für die **entwicklungstoxische Wirkung** von Blei gibt es ausreichend konsistente Evidenz aus prospektiven Untersuchungen und großen Querschnittsuntersuchungen an Kindern (ATSDR 2020; CDC 2010; ECHA 2020; EFSA 2010; NTP 2012). Dabei werden Assoziationen zwischen entwicklungsneurotoxischen Effekten bei Kindern – wie Verminderung kognitiver Funktionen, Veränderung von Verhalten und Stimmung, Lerndefizite, Aufmerksamkeitsdefizite, Hyperaktivität, autistischem Verhalten, Verhaltensstörungen und Delinquenz – bei Blutbleikonzentrationen von unter 100 µg/l festgestellt. Über 100 µg Blei/l Blut kommt es zusätzlich zu Veränderungen von neuromotorischen und neurosensorischen Funktionen (grobe und feinmotorische Fähigkeiten, visuell-motorische Integration, Veränderungen von Hörschwellen und visuell evozierten Potenzialen), peripherer Neuropathie und Enzephalopathie (ATSDR 2020). Zusammenfassend besteht Konsens, dass keine NOAEC für die entwicklungsneurotoxische Wirkung von Blei abgeleitet werden kann (ATSDR 2020; CDC 2010; ECHA 2020; EFSA 2010; NTP 2012).

Es gibt mehrere prospektive Studien zu neurotoxischen Effekten bei Kindern mit der Erfassung der **pränatalen Exposition** gegen Blei (entweder maternales Blut oder Nabelschnurblut). CDC schließt daraus, dass überzeugende Evidenz für die Beeinträchtigung der Entwicklung des kindlichen Nervensystems durch eine pränatale Bleiexposition vorliegt (CDC 2010). NTP sieht eine limitierte Evidenz, dass die pränatale Bleiexposition bei Blutbleikonzentration von weniger als 50 µg/l mit der Abnahme von generellen und spezifischen kognitiven Funktionen bei Kindern assoziiert ist. Auch für einen erniedrigten IQ-Wert, eine erhöhte Inzidenz für Aufmerksamkeitsstörungen und antisoziales Verhalten sowie erniedrigtes Hörvermögen bei Kindern liegen Hinweise für die pränatale Exposition bei Blutbleikonzentrationen von weniger als 100 µg/l vor (NTP 2012). Wie bereits in [Abschnitt 8.4](#) dargestellt, wird jedoch die Schlussfolgerung zu den ZNS-Effekten einer pränatalen Bleiexposition bei Kindern dadurch erschwert, dass zwischen den pränatalen und postnatalen Blutbleikonzentrationen bei Kindern eine hohe Korrelation besteht und die während der Kindheit gemessenen Blutbleikonzentrationen ebenso mit derartigen Effekten korreliert sind (ATSDR 2020; EFSA 2010; Lanphear et al. 2005; NTP 2012). Es kann nicht sicher unterschieden werden, ob die Effekte beim Kind durch pränatale (Exposition der Mutter am Arbeitsplatz) oder postnatale Exposition (Umwelt und Muttermilch) entstehen und ob die vorgeburtliche Phase deutlich empfindlicher ist als die frühe postnatale Phase.

Eine spezifische Lebensphase (pränatale, frühe oder späte Postnatalzeit) als kritischer Zeitraum für die bleiinduzierten Effekte konnte nicht identifiziert werden (ATSDR 2020; ECHA 2020; NTP 2012).

8.6.2 Tierexperimentelle Daten

Zahlreiche Untersuchungen belegen die bleiinduzierte Fetotoxizität bei Schafen, Hunden, Meerschweinchen, Hamstern, Ratten und Mäusen. Nach Injektion von Blei kommt es bei Ratten, Mäusen und Hamstern zu spezifischen Fehlbildungen des ZNS und des Skeletts in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Injektion. Im Vordergrund stehen Beeinträchtigungen des Nervensystems bei Ratte, Maus und Affe. Es kommt zu folgenden Effekten: Beeinträchtigungen des Lernens, des räumlichen Gedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses, der exekutiven Funktionen, der Fähigkeit Antwortsequenzen zu erlernen, der assoziativen Fähigkeiten und der motorischen Funktionen, Effekte auf Aufmerksamkeit und impulsives Verhalten, Effekte auf neuronale Strukturen und Funktionen sowie Effekte auf Freisetzung oder Regulation von Neurotransmittern. Im Gestational-Lead-Exposure-Modell werden bei Ratten ab Blutbleikonzentrationen der neugeborenen Tiere von etwa 180 µg/l eine Beeinträchtigung im Morris-Water-Maze-Test, verminderte evozierte exzitatorische postsynaptische Ströme in der CA3-CA1-Region des Hippocampus sowie eine reduzierte Dichte der dendritischen Dornen von Pyramidenzellen beobachtet (Zhao et al. 2018). Bei neugeborenen Mäusen kommt es ab Blutbleikonzentrationen von etwa 90 µg/l zu verminderter spontaner motorischer Aktivität, einer reduzierten Performance im Drehstab-Test sowie zu Veränderungen im Dopaminmetabolismus (Leasure et al. 2008). Aus zahlreichen Toxikokinetikuntersuchungen ist bekannt, dass Blutbleikonzentrationen der Neugeborenen eine ähnliche Höhe aufweisen wie die der Muttertiere (ATSDR 2020; CDC 2010; NTP 2012). Somit werden Effekte bei den Nachkommen im Gestational-Lead-Exposure-Modell bereits in der Höhe des BAT-Wertes von 150 µg/l Blut beobachtet. Durch die kontrollierten Expositionsbedingungen im Tierversuch werden die beim Menschen festgestellten bleiinduzierten Effekte wie Wachstumsverzögerungen und entwicklungsneurotoxische Effekte plausibel untermauert.

8.6.3 Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe

Für die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe wird für die Bewertung der entwicklungstoxischen Wirkung von Blei auch der postnatale Bereich herangezogen, weil die pränatal erzeugte Exposition aufgrund der langen Halbwertszeit von Blei postnatal bestehen bleibt und weil, wie bereits erwähnt, eine spezifische Lebensphase als kritischer Zeitraum für die bleiinduzierten Effekte nicht identifiziert werden konnte (ATSDR 2020; ECHA 2020; NTP 2012). Für die entwicklungsneurotoxische Wirkung von Blei gibt es ausreichend konsistente Evidenz aus prospektiven Untersuchungen und großen Querschnittsuntersuchungen an Kindern. Die unter kontrollierten Expositionsbedingungen durchgeführten Tierstudien unterstützen die bei Kindern beobachteten Effekte. Eine NOAEC für die entwicklungsneurotoxische Wirkung von Blei kann nicht abgeleitet werden (ATSDR 2020; CDC 2010; ECHA 2020; EFSA 2010; NTP 2012), so dass Effekte bei Expositionen in Höhe des BAT-Wertes von 150 µg Blei/l Blut zu erwarten sind. Blei und seine anorganischen Verbindungen werden daher

bei einem BAT-Wert von 150 µg Blei/l Blut der Schwangerschaftsgruppe A zugeordnet.

Hinsichtlich der Toxikokinetik ist festzuhalten, dass Blei gut die Plazentaschranke passiert. Während der Schwangerschaft kommt es zu einer erhöhten Mobilisierung von Blei aus Knochen der Mutter mit der Einlagerung von Blei in die fetalen Knochen, sodass auch ohne externe Exposition gegen Blei während der Schwangerschaft eine Weitergabe von Blei an den Fetus erfolgt (ATSDR 2020; Bolt et al. 2019). Daher ist eine zusätzliche Bleiexposition von Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter über die Hintergrundbelastung (BAR) hinaus mit einem zusätzlichen Gesundheitsrisiko des Neugeborenen verbunden.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

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

Literatur

- Ahmad F, Haque S, Ravinayagam V, Ahmad A, Kamli MR, Barreto GE, Ashraf GM (2020) Developmental lead (Pb)-induced deficits in redox and bioenergetic status of cerebellar synapses are ameliorated by ascorbate supplementation. *Toxicology* 440: 152492. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152492>
- Altmann L, Weinsberg F, Sveinsson K, Lilienthal H, Wiegand H, Wincke G (1993) Impairment of long-term potentiation and learning following chronic lead exposure. *Toxicol Lett* 66(1): 105–112. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(93\)90085-c](https://doi.org/10.1016/0378-4274(93)90085-c)
- Araki S, Yokoyama K, Aono H, Murata K (1986) Psychological performance in relation to central and peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc, and copper. *Am J Ind Med* 9(6): 535–542. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700090605>
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2007) Toxicological profile for lead. Atlanta, GA: ATSDR. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK158766/pdf/Bookshelf_NBK158766.pdf, abgerufen am 10 Dez 2021
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2020) Toxicological profile for lead. Atlanta, GA: ATSDR. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>, abgerufen am 10 Dez 2021
- Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, Vimpani GV, Robertson EF, Roberts RJ, Tong S-L (1992) Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study. *N Engl J Med* 327(18): 1279–1284. <https://doi.org/10.1056/NEJM199210293271805>
- Bakulski KM, Dou JF, Thompson RC, Lee C, Middleton LY, Perera BPU, Ferris SP, Jones TR, Neier K, Zhou X, Sartor MA, Hammoud SS, Dolinoy DC, Colacino JA (2020) Single-cell analysis of the gene expression effects of developmental lead (Pb) exposure on the mouse hippocampus. *Toxicol Sci* 176(2): 396–409. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa069>
- Bal-Price A, Crofton KM, Sachana M, Shafer TJ, Behl M, Forsby A, Hargreaves A, Landesmann B, Lein PJ, Louise J, Monnet-Tschudi F, Paini A, Rolaki A, Schrattenholz A, Suñol C, van Thriel C, Whelan M, Fritsche E (2015) Putative adverse outcome pathways relevant to neurotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 45(1): 83–91. <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.981331>
- Baranowska-Bosiacka I, Falkowska A, Gutowska I, Gąssowska M, Kolasa-Wołoskiuk A, Tarnowski M, Chibowska K, Goschorska M, Lubkowska A, Chlubek D (2017) Glycogen metabolism in brain and neurons – astrocytes metabolic cooperation can be altered by pre- and neonatal lead (Pb) exposure. *Toxicology* 390: 146–158. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.09.007>
- Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL (1992) Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long-term follow-up study. *Pediatrics* 90(6): 855–861. <https://doi.org/10.1542/peds.90.6.855>
- Bergdahl IA, Strömberg U, Gerhardsson L, Schütz A, Chettle DR, Skerfving S (1998) Lead concentrations in tibial and calcaneal bone in relation to the history of occupational lead exposure. *Scand J Work Environ Health* 24(1): 38–45. <https://doi.org/10.5271/sjweh.276>
- Bleecker ML, McNeill FE, Lindgren KN, Masten VL, Ford DP (1995) Relationship between bone lead and other indices of lead exposure in smelter workers. *Toxicol Lett* 77(1–3): 241–248. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(95\)03303-3](https://doi.org/10.1016/0378-4274(95)03303-3)
- Bleecker ML, Ford DP, Vaughan CG, Walsh KS, Lindgren KN (2007) The association of lead exposure and motor performance mediated by cerebral white matter change. *Neurotoxicology* 28(2): 318–323. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2006.04.008>
- Bolea-Fernandez E, Balcaen L, Resano M, Vanhaecke F (2017) Overcoming spectral overlap via inductively coupled plasma-tandem mass spectrometry (ICP-MS/MS). A tutorial review. *J Anal At Spectrom* 32(9): 1660–1679. <https://doi.org/10.1039/C7JA00010C>

- Bolt HM (2006) Addendum zu Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). In: Drexler H, Greim H, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). 13. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb743992d0013>
- Bolt HM (2013) Addendum zu Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). In: Drexler H, Hartwig A, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR). 20. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb743992d0020>
- Bolt HM (2014) Addendum zu Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). In: Drexler H, Hartwig A, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR). 21. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb743992d0021>
- 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>
- Borja-Aburto VH, Hertz-Picciotto I, Rojas Lopez M, Farias P, Rios C, Blanco J (1999) Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 150(6): 590–597. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010057>
- Brockel BJ, Cory-Slechta DA (1998) Lead, attention, and impulsive behavior: changes in a fixed-ratio waiting-for-reward paradigm. *Pharmacol Biochem Behav* 60(2): 545–552. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(98\)00023-9](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(98)00023-9)
- Cake KM, Bowins RJ, Vaillancourt C, Gordon CL, McNutt RH, Laporte R, Webber CE, Chettle DR (1996) Partition of circulating lead between serum and red cells is different for internal and external sources of lead. *Am J Ind Med* 29(5): 440–445. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199605\)29:5<440::AID-AJIM2>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199605)29:5<440::AID-AJIM2>3.0.CO;2-Q)
- Campara P, D'Andrea F, Micciolo R, Savonitto C, Tansella M, Zimmermann-Tansella C (1984) Psychological performance of workers with blood-lead concentration below the current threshold limit value. *Int Arch Occup Environ Health* 53(3): 233–246. <https://doi.org/10.1007/BF00398816>
- Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP (2003) Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter. *N Engl J Med* 348(16): 1517–1526. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022848>
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2010) Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women. Atlanta, GA: CDC. <https://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/leadandpregnancy2010.pdf>, abgerufen am 21 Feb 2022
- Chibowska K, Baranowska-Bosiacka I, Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, Chlubek D (2016) Effect of lead (Pb) on inflammatory processes in the brain. *Int J Mol Sci* 17(12): E2140. <https://doi.org/10.3390/ijms17122140>
- Chibowska K, Korbecki J, Gutowska I, Metryka E, Tarnowski M, Goschorska M, Barczak K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I (2020) Pre- and neonatal exposure to lead (Pb) induces neuroinflammation in the forebrain cortex, hippocampus and cerebellum of rat pups. *Int J Mol Sci* 21(3): 1083. <https://doi.org/10.3390/ijms21031083>
- Cory-Slechta DA (2003) Lead-induced impairments in complex cognitive function: offerings from experimental studies. *Child Neuropsychol* 9(1): 54–75. <https://doi.org/10.1076/chin.9.1.54.14499>
- Cox IJ (1996) Development and applications of in vivo clinical magnetic resonance spectroscopy. *Prog Biophys Mol Biol* 65(1–2): 45–81. [https://doi.org/10.1016/s0079-6107\(96\)00006-5](https://doi.org/10.1016/s0079-6107(96)00006-5)
- Cullen C, Singh A, Dykeman A, Rice D, Foster W (1993) Chronic lead exposure induces ultrastructural alterations in the monkey seminal vesicle. *J Submicrosc Cytol Pathol* 25(1): 127–135
- Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, Mitra A, McGwin G, Spaide RF (2011) Human chorioretinal layer thicknesses measured in macula-wide, high-resolution histologic sections. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(7): 3943–3954. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6377>
- Deng W, Poretz RD (2001) Lead exposure affects levels of galactolipid metabolic enzymes in the developing rat brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 172(2): 98–107. <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9142>
- Deng W, McKinnon RD, Poretz RD (2001) Lead exposure delays the differentiation of oligodendroglial progenitors in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 174(3): 235–244. <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9219>
- Dietrich KN, Berger OG, Succop PA, Hammond PB, Bornschein RL (1993) The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: intellectual attainment in the Cincinnati lead study cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 15(1): 37–44. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(93\)90043-n](https://doi.org/10.1016/0892-0362(93)90043-n)
- Duan XR, Liang YB, Friedman DS, Sun LP, Wong TY, Tao QS, Bao L, Wang NL, Wang JJ (2010) Normal macular thickness measurements using optical coherence tomography in healthy eyes of adult Chinese persons: the Handan Eye Study. *Ophthalmology* 117(8): 1585–1594. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.036>

- Dumitrescu E, Trif A, Petrovici S (2008) Lead acetate impact on some markers of female reproductive system performances (litter size, sex ratio) and physical development (vaginal opening) in rats. *Bull Univ Agric Sci Vet Med Cluj Napoca* 65(2): 283–287
- 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-O-0000006827-62-01/F. Helsinki: ECHA. <https://echa.europa.eu/documents/10162/44ac1a9b-5a73-f8fc-5bbb-961054c1548b>, abgerufen am 10 Jan 2022
- EFSA (European Food Safety Authority) (2010) Scientific opinion on lead in food. *EFSA J* 8(4): 1570. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1570>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10(3): 1–32. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579>
- Ekinci M, Ceylan E, Çağatay HH, Keleş S, Altinkaynak H, Kartal B, Koban Y, Hüseyinoğlu N (2014) Occupational exposure to lead decreases macular, choroidal, and retinal nerve fiber layer thickness in industrial battery workers. *Curr Eye Res* 39(8): 853–858. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.877934>
- Elmarsafawy SF, Tsaih S-W, Korrick S, Dickey JH, Sparrow D, Aro A, Hu H (2002) Occupational determinants of bone and blood lead levels in middle aged and elderly men from the general community: the Normative Aging Study. *Am J Ind Med* 42(1): 38–49. <https://doi.org/10.1002/ajim.10078>
- Ernhart CB, Morrow-Tlucak M, Wolf AW, Super D, Drotar D (1989) Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: intelligence prior to school entry. *Neurotoxicol Teratol* 11(2): 161–170. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(89\)90055-x](https://doi.org/10.1016/0892-0362(89)90055-x)
- Ettinger AS, Téllez-Rojo MM, Amarasiriwardena C, Bellinger D, Peterson K, Schwartz J, Hu H, Hernández-Avila M (2004) Effect of breast milk lead on infant blood lead levels at 1 month of age. *Environ Health Perspect* 112(14): 1381–1385. <https://doi.org/10.1289/ehp.6616>
- Farias P, Echavarría M, Hernández-Avila M, Villanueva C, Amarasiriwardena C, Hernández L, Aro A, Hu H (2005) Bone, blood and semen lead in men with environmental and moderate occupational exposure. *Int J Environ Health Res* 15(1): 21–31. <https://doi.org/10.1080/09603120400018782>
- Fleischer M, Schaller KH (1982) Blei. In: Angerer J, Schaller KH, Henschler D, Hrsg. *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material. 6. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter* <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi743992d0006>
- Foster WG, McMahan A, YoungLai EV, Hughes EG, Rice DC (1993) Reproductive endocrine effects of chronic lead exposure in the male cynomolgus monkey. *Reprod Toxicol* 7(3): 203–209. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(93\)90225-v](https://doi.org/10.1016/0890-6238(93)90225-v)
- Foster WG, Singh A, McMahan A, Rice DC (1998) Chronic lead exposure effects in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) testis. *Ultrastruct Pathol* 22(1): 63–71. <https://doi.org/10.3109/01913129809032259>
- Fox DA, Campbell ML, Blocker YS (1997) Functional alterations and apoptotic cell death in the retina following developmental or adult lead exposure. *Neurotoxicology* 18(3): 645–664
- Fox DA, Kala SV, Hamilton WR, Johnson JE, O'Callaghan JP (2008) Low-level human equivalent gestational lead exposure produces supernormal scotopic electroretinograms, increased retinal neurogenesis, and decreased retinal dopamine utilization in rats. *Environ Health Perspect* 116(5): 618–625. <https://doi.org/10.1289/ehp.11268>
- Gąsowska M, Baranowska-Bosiacka I, Moczyłowska J, Frontczak-Baniewicz M, Gewartowska M, Strużyńska L, Gutowska I, Chlubek D, Adamczyk A (2016) Perinatal exposure to lead (Pb) induces ultrastructural and molecular alterations in synapses of rat offspring. *Toxicology* 373: 13–29. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.10.014>
- Gerber GB, Léonard A, Jacquet P (1980) Toxicity, mutagenicity and teratogenicity of lead. *Mutat Res* 76(2): 115–141. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(80\)90006-8](https://doi.org/10.1016/0165-1110(80)90006-8)
- Gerhardsson L, Attewell R, Chettle DR, Englyst V, Lundström N-G, Nordberg GF, Nyhlin H, Scott MC, Todd AC (1993) In vivo measurements of lead in bone in long-term exposed lead smelter workers. *Arch Environ Health* 48(3): 147–156. <https://doi.org/10.1080/00039896.1993.9940813>
- Göen T, Schaller KH, Drexler H (2012) External quality assessment of human biomonitoring in the range of environmental exposure levels. *Int J Hyg Environ Health* 215(2): 229–232. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.08.012>
- Göen T, Lermen D, Hildebrand J, Bartel-Steinbach M, Weber T, Kolossa-Gehring M (2018) Discovering time-trends of the German populations exposure to contaminants by analysis of human samples of the German Environmental Specimen Bank (ESB). *Toxicol Lett* 298: 194–200. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.06.007>
- Göen T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2020) Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen) – Addendum zur Reevaluierung des BAR. *Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf* 5(4): Doc084. https://doi.org/10.34865/bb743992pbbd5_4ad
- Gorkhali R, Huang K, Kirberger M, Yang JJ (2016) Defining potential roles of Pb²⁺ in neurotoxicity from a calciomics approach. *Metallomics* 8(6): 563–578. <https://doi.org/10.1039/c6mt00038j>
- 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>
- Hänninen H, Hernberg S, Mantere P, Vesanto R, Jalkanen M (1978) Psychological performance of subjects with low exposure to lead. *J Occup Med* 20(10): 683–689

- Hänninen H, Aitio A, Kovala T, Luukkonen R, Matikainen E, Mannelin T, Erkkilä J, Riihimäki V (1998) Occupational exposure to lead and neuro-psychological dysfunction. *Occup Environ Med* 55(3): 202–209. <https://doi.org/10.1136/oem.55.3.202>
- Hartwig A, MAK Commission (2022) Blei und seine anorganischen Verbindungen (außer Bleiarsenat und Bleichromat). MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 7(2): Doc024. https://doi.org/10.34865/mb743992d7_2ad
- HBM-Kommission (2019) Aktualisierung der Referenzwerte für Blei im Blut von Erwachsenen. Stellungnahme der Kommission „Human-Bio-monitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62(10): 1280–1284. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-03002-z>
- He L, Poblentz AT, Medrano CJ, Fox DA (2000) Lead and calcium produce rod photoreceptor cell apoptosis by opening the mitochondrial permeability transition pore. *J Biol Chem* 275(16): 12175–12184. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.16.12175>
- Heitland P, Köster HD (2021) Human biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine. *J Trace Elem Med Biol* 64: 126706. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126706>
- 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>
- Hernández-Avila M, Smith D, Meneses F, Sanin LH, Hu H (1998) The influence of bone and blood lead on plasma lead levels in environmentally exposed adults. *Environ Health Perspect* 106(8): 473–477. <https://doi.org/10.1289/ehp.106-1533211>
- Hsieh T-J, Chen Y-C, Li C-W, Liu G-C, Chiu Y-W, Chuang H-Y (2009 a) A proton magnetic resonance spectroscopy study of the chronic lead effect on the basal ganglion and frontal and occipital lobes in middle-age adults. *Environ Health Perspect* 117(6): 941–945. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800187>
- Hsieh T-J, Chuang H-Y, Chen Y-C, Wang C-L, Lan S-H, Liu G-C, Ho C-K, Lin W-C (2009 b) Subclinical white matter integrity in subjects with cumulative lead exposure. *Radiology* 252(2): 509–517. <https://doi.org/10.1148/radiol.2522080653>
- Irgens A, Krüger K, Skorve AH, Irgens LM (1998) Reproductive outcome in offspring of parents occupationally exposed to lead in Norway. *Am J Ind Med* 34(5): 431–437. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199811\)34:5<431::AID-AJIM3>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199811)34:5<431::AID-AJIM3>3.0.CO;2-T)
- Jones LG, Prins J, Park S, Walton JP, Luebke AE, Lurie DI (2008) Lead exposure during development results in increased neurofilament phosphorylation, neuritic beading, and temporal processing deficits within the murine auditory brainstem. *J Comp Neurol* 506(6): 1003–1017. <https://doi.org/10.1002/cne.21563>
- Jørgensen EB (2010) An international pooled analysis for obtaining a benchmark dose for environmental lead exposure in children. *EFSA Support Publ* 7(4): 47E. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2010.EN-47>
- Khalil N, Morrow LA, Needleman H, Talbott EO, Wilson JW, Cauley JA (2009) Association of cumulative lead and neurocognitive function in an occupational cohort. *Neuropsychology* 23(1): 10–19. <https://doi.org/10.1037/a0013757>
- van der Knaap MS, van der Grond J, Luyten PR, Den Hollander JA, Nauta JJP, Valk J (1992) 1H and 31P magnetic resonance spectroscopy of the brain in degenerative cerebral disorders. *Ann Neurol* 31(2): 202–211. <https://doi.org/10.1002/ana.410310211>
- Kushwaha R, Mishra J, Tripathi S, Khare P, Bandyopadhyay S (2018) Arsenic, cadmium, and lead like troglitazone trigger PPAR γ -dependent poly (ADP-ribose) polymerase expression and subsequent apoptosis in rat brain astrocytes. *Mol Neurobiol* 55(3): 2125–2149. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0469-7>
- Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, Canfield RL, Dietrich KN, Bornschein R, Greene T, Rothenberg SJ, Needleman HL, Schnaas L, Wasserman G, Graziano J, Roberts R (2005) Low-level environmental lead exposure and children’s intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 113(7): 894–899. <https://doi.org/10.1289/ehp.7688>
- Lassiter MG, Owens EO, Patel MM, Kirrane E, Madden M, Richmond-Bryant J, Hines EP, Davis JA, Vinikoor-Imler L, Dubois J-J (2015) Cross-species coherence in effects and modes of action in support of causality determinations in the U.S. Environmental Protection Agency’s Integrated Science Assessment for lead. *Toxicology* 330: 19–40. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.01.015>
- Leasure JL, Giddabasappa A, Chaney S, Johnson JE Jr, Pothakos K, Lau YS, Fox DA (2008) Low-level human equivalent gestational lead exposure produces sex-specific motor and coordination abnormalities and late-onset obesity in year-old mice. *Environ Health Perspect* 116(3): 355–361. <https://doi.org/10.1289/ehp.10862>
- Lermen D, Weber T, Göen T, Bartel-Steinbach M, Gwinner F, Mueller SC, Conrad A, Rütther M, von Briesen H, Kolossa-Gehring M (2021) Long-term time trend of lead exposure in young German adults – evaluation of more than 35 years of data of the German Environmental Specimen Bank. *Int J Hyg Environ Health* 231: 113665. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113665>
- Lin C, Kim R, Tsaih S-W, Sparrow D, Hu H (2004) Determinants of bone and blood lead levels among minorities living in the Boston area. *Environ Health Perspect* 112(11): 1147–1151. <https://doi.org/10.1289/ehp.6705>
- Lindgren KN, Ford DP, Bleecker ML (2003) Pattern of blood lead levels over working lifetime and neuropsychological performance. *Arch Environ Health* 58(6): 373–379
- Liu Z, He C, Chen M, Yang S, Li J, Lin Y, Deng Y, Li N, Guo Y, Yu P, Li X (2018) The effects of lead and aluminum exposure on congenital heart disease and the mechanism of oxidative stress. *Reprod Toxicol* 81: 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.07.081>

- Maiuolo J, Macri R, Bava I, Gliozzi M, Musolino V, Nucera S, Carresi C, Scicchitano M, Bosco F, Scarano F, Palma E, Gratteri S, Mollace V (2019) Myelin disturbances produced by sub-toxic concentration of heavy metals: the role of oligodendrocyte dysfunction. *Int J Mol Sci* 20(18): E4554. <https://doi.org/10.3390/ijms20184554>
- Mansel C, Fross S, Rose J, Dema E, Mann A, Hart H, Klawinski P, Vohra BPS (2019) Lead exposure reduces survival, neuronal determination, and differentiation of P19 stem cells. *Neurotoxicol Teratol* 72: 58–70. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2019.01.005>
- Milburn H, Mitran E, Crockford GW (1976) An investigation of lead workers for subclinical effects of lead using three performance tests. *Ann Occup Hyg* 19(3–4): 239–249. <https://doi.org/10.1093/annhyg/19.3-4.239>
- Moreira EG, Vassilief I, Vassilief VS (2001) Developmental lead exposure: behavioral alterations in the short and long term. *Neurotoxicol Teratol* 23(5): 489–495. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(01\)00159-3](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(01)00159-3)
- Nam SM, Seo JS, Nahm S-S, Chang B-J (2019) Effects of ascorbic acid on osteopontin expression and axonal myelination in the developing cerebellum of lead-exposed rat pups. *Int J Environ Res Public Health* 16(6): E983. <https://doi.org/10.3390/ijerph16060983>
- Nampoothiri LP, Gupta S (2008) Biochemical effects of gestational coexposure to lead and cadmium on reproductive performance, placenta, and ovary. *J Biochem Mol Toxicol* 22(5): 337–344. <https://doi.org/10.1002/jbt.20246>
- Neal AP, Guilarte TR (2010) Molecular neurobiology of lead (Pb²⁺): effects on synaptic function. *Mol Neurobiol* 42(3): 151–160. <https://doi.org/10.1007/s12035-010-8146-0>
- Newland MC, Yezhou S, Lögdberg B, Berlin M (1994) Prolonged behavioral effects of in utero exposure to lead or methyl mercury: reduced sensitivity to changes in reinforcement contingencies during behavioral transitions and in steady state. *Toxicol Appl Pharmacol* 126(1): 6–15. <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1084>
- Newland MC, Yezhou S, Lögdberg B, Berlin M (1996) In utero lead exposure in squirrel monkeys: motor effects seen with schedule-controlled behavior. *Neurotoxicol Teratol* 18(1): 33–40. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(95\)02016-0](https://doi.org/10.1016/0892-0362(95)02016-0)
- NTP (National Toxicology Program) (2012) Health effects of low-level lead. NTP monograph. NIH Publication No. 12-5996. Research Triangle Park, NC: NTP. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/lead/final/monographhealtheffectslowlevellead_newissn_508.pdf, abgerufen am 21 Jan 2022
- Ong CN, Lee WR (1980) High affinity of lead for fetal haemoglobin. *Br J Ind Med* 37(3): 292–298. <https://doi.org/10.1136/oem.37.3.292>
- Ooto S, Hangai M, Tomidokoro A, Saito H, Araie M, Otani T, Kishi S, Matsushita K, Maeda N, Shirakashi M, Abe H, Ohkubo S, Sugiyama K, Iwase A, Yoshimura N (2011) Effects of age, sex, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(12): 8769–8779. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8388>
- Paredes Alpaca RI, Forastiere F, Pirani M (2013) Bassa esposizione a piombo ed esiti della gravidanza: uno studio di coorte delle lavoratrici della ceramica in Emilia-Romagna [Low exposure to lead and reproductive health: a cohort study of female workers in the ceramic industry of Emilia-Romagna (Northern Italy)]. *Epidemiol Prev* 37(6): 367–375
- Payton M, Riggs KM, Spiro A 3rd, Weiss ST, Hu H (1998) Relations of bone and blood lead to cognitive function: the VA Normative Aging Study. *Neurotoxicol Teratol* 20(1): 19–27. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(97\)00075-5](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(97)00075-5)
- Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE (2005) Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ Health Perspect* 113(4): 478–484. <https://doi.org/10.1289/ehp.7386>
- Potula V, Serrano J, Sparrow D, Hu H (1999) Relationship of lead in drinking water to bone lead levels twenty years later in Boston men: the Normative Aging Study. *J Occup Environ Med* 41(5): 349–355. <https://doi.org/10.1097/00043764-199905000-00002>
- Rhodes D, Spiro A 3rd, Aro A, Hu H (2003) Relationship of bone and blood lead levels to psychiatric symptoms: the Normative Aging Study. *J Occup Environ Med* 45(11): 1144–1151. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000094995.23808.7b>
- Rice D, Barone S Jr (2000) Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 108 (Suppl 3): 511–533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Rothenberg SJ, Kondrashov V, Manalo M, Jiang J, Cuellar R, Garcia M, Reynoso B, Reyes S, Diaz M, Todd AC (2002) Increases in hypertension and blood pressure during pregnancy with increased bone lead levels. *Am J Epidemiol* 156(12): 1079–1087. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf163>
- Sallmén M, Lindbohm M-L, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K (2000) Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. *Epidemiology* 11(2): 141–147. <https://doi.org/10.1097/00001648-200003000-00010>
- Schaller KH, Bolt HM (2003) Addendum zu 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)*. 11. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb743992d0011>
- Schaller KH, Pilz W, Angerer J (1985) Blei. In: Angerer J, Schaller KH, Henschler D, Hrsg. *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe*. Band 2: Analysen in biologischem Material. 8. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi743992d0008b>
- Schaller KH, Valentin H, Bolt HM, Myslak Z (1989) Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). In: Lehnert G, Henschler D, Hrsg. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA)*. 4. Lieferung. Weinheim: VCH. S. 1–34. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb743992d0004>

- Schnaas L, Rothenberg SJ, Perroni E, Martínez S, Hernández C, Hernández RM (2000) Temporal pattern in the effect of postnatal blood lead level on intellectual development of young children. *Neurotoxicol Teratol* 22(6): 805–810. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(00\)00101-x](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(00)00101-x)
- Schramel P, Wendler I, Dunemann L, Fleischer M, Emons H (1999) Antimon, Blei, Cadmium, Platin, Quecksilber, Tellur, Thallium, Wismut, Wolfram, Zinn. In: Angerer J, Schaller KH, Greim H, Hrsg. *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material*. 13. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi743992d0013>
- Schroeder HA, Tipton IH (1968) The human body burden of lead. *Arch Environ Health* 17(6): 965–978. <https://doi.org/10.1080/00039896.1968.10665354>
- Schwartz BS, Lee B-K, Lee G-S, Stewart WF, Lee S-S, Hwang K-Y, Ahn K-D, Kim Y-B, Bolla KI, Simon D, Parsons PJ, Todd AC (2001) Associations of blood lead, dimercaptosuccinic acid-chelatable lead, and tibia lead with neurobehavioral test scores in South Korean lead workers. *Am J Epidemiol* 153(5): 453–464. <https://doi.org/10.1093/aje/153.5.453>
- Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haueslein LJ (2013) Brain development in rodents and humans: identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol* 106–107: 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001>
- Shiau C-Y, Wang J-D, Chen P-C (2004) Decreased fecundity among male lead workers. *Occup Environ Med* 61(11): 915–923. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.014944>
- Silver MK, Li X, Liu Y, Li M, Mai X, Kaciroti N, Kileny P, Tardif T, Meeker JD, Lozoff B (2016) Low-level prenatal lead exposure and infant sensory function. *Environ Health* 15(1): 65. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0148-6>
- Singh G, Singh V, Sobolewski M, Cory-Slechta DA, Schneider JS (2018) Sex-dependent effects of developmental lead exposure on the brain. *Front Genet* 9: 89. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00089>
- Snijder CA, te Velde E, Roeleveld N, Burdorf A (2012) Occupational exposure to chemical substances and time to pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 18(3): 284–300. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms005>
- Sokol RZ, Berman N (1991) The effect of age of exposure on lead-induced testicular toxicity. *Toxicology* 69(3): 269–278. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(91\)90186-5](https://doi.org/10.1016/0300-483x(91)90186-5)
- Stiles J, Jernigan TL (2010) The basics of brain development. *Neuropsychol Rev* 20(4): 327–348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- Struzynska L, Dabrowska-Bouta B, Koza K, Sulkowski G (2007) Inflammation-like glial response in lead-exposed immature rat brain. *Toxicol Sci* 95(1): 156–162. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl134>
- Taylor CM, Golding J, Emond AM (2015) Adverse effects of maternal lead levels on birth outcomes in the ALSPAC study: a prospective birth cohort study. *BJOG* 122(3): 322–328. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12756>
- Taylor CM, Tilling K, Golding J, Emond AM (2016) Low level lead exposure and pregnancy outcomes in an observational birth cohort study: dose-response relationships. *BMC Res Notes* 9: 291. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2092-5>
- Teberik K (2019) The effect of smoking on macular, choroidal, and retina nerve fiber layer thickness. *Turk J Ophthalmol* 49(1): 20–24. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2018.80588>
- Theppeang K, Glass TA, Bandeen-Roche K, Todd AC, Rohde CA, Links JM, Schwartz BS (2008) Associations of bone mineral density and lead levels in blood, tibia, and patella in urban-dwelling women. *Environ Health Perspect* 116(6): 784–790. <https://doi.org/10.1289/ehp.10977>
- Thomason ME, Hect JL, Rauh VA, Trentacosta C, Wheelock MD, Eggebrecht AT, Espinoza-Heredia C, Burt SA (2019) Prenatal lead exposure impacts cross-hemispheric and long-range connectivity in the human fetal brain. *Neuroimage* 191: 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.017>
- Todd AC, Lee B-K, Lee G-S, Ahn K-D, Moshier EL, Schwartz BS (2001) Predictors of DMSA chelatable lead, tibial lead, and blood lead in 802 Korean lead workers. *Occup Environ Med* 58(2): 73–80. <https://doi.org/10.1136/oem.58.2.73>
- Tsaih S-W, Schwartz J, Lee M-LT, Amarasiriwardena C, Aro A, Sparrow D, Hu H (1999) The independent contribution of bone and erythrocyte lead to urinary lead among middle-aged and elderly men: the Normative Aging Study. *Environ Health Perspect* 107(5): 391–396. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107391>
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2014) Integrated science assessment (ISA) for lead. Contains errata sheet created 5/12/2014 (Final Report, Jul 2013). EPA/600/R-10/075F. Washington, DC: US EPA. https://ordspub.epa.gov/ords/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=518908, abgerufen am 18 Jan 2022
- Várnagy L, Budai P, Molnár E, Takács I, Fejes S, Albert M, Dobos-Kovács M (2002) One-generation reproduction toxicity study of Dithane M-45 (mancozeb) and lead acetate. *Acta Vet Hung* 50(3): 365–371. <https://doi.org/10.1556/AVet.50.2002.3.12>
- Vlasak T, Jordakieva G, Gnams T, Augner C, Crevenna R, Winker R, Barth A (2019) Blood lead levels and cognitive functioning: a meta-analysis. *Sci Total Environ* 668: 678–684. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.052>
- 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
- Wang X, Wang M, Dong W, Li Y, Zheng X, Piao F, Li S (2013) Subchronic exposure to lead acetate inhibits spermatogenesis and downregulates the expression of Ddx3y in testis of mice. *Reprod Toxicol* 42: 242–250. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.10.003>

- Wang X, Ding N, Tucker KL, Weisskopf MG, Sparrow D, Hu H, Park SK (2017) A Western diet pattern is associated with higher concentrations of blood and bone lead among middle-aged and elderly men. *J Nutr* 147(7): 1374–1383. <https://doi.org/10.3945/jn.117.249060>
- Wasserman GA, Liu X, Lolacono NJ, Factor-Litvak P, Kline JK, Popovac D, Morina N, Musabegovic A, Vrenezi N, Capuni-Paracka S, Lekic V, Preteni-Redjepi E, Hadzialjevic S, Slavkovich V, Graziano JH (1997) Lead exposure and intelligence in 7-year-old children: the Yugoslavia Prospective Study. *Environ Health Perspect* 105(9): 956–962. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105956>
- Watanabe H, Hu H, Rotnitzky A (1994) Correlates of bone and blood lead levels in carpenters. *Am J Ind Med* 26(2): 255–264. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700260211>
- Weaver VM, Griswold M, Todd AC, Jaar BG, Ahn K-D, Thompson CB, Lee B-K (2009) Longitudinal associations between lead dose and renal function in lead workers. *Environ Res* 109(1): 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.09.005>
- Weisskopf MG, Wright RO, Schwartz J, Spiro A 3rd, Sparrow D, Aro A, Hu H (2004) Cumulative lead exposure and prospective change in cognition among elderly men: the VA Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 160(12): 1184–1193. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh333>
- White LD, Cory-Slechta DA, Gilbert ME, Tiffany-Castiglioni E, Zawia NH, Virgolini M, Rossi-George A, Lasley SM, Qian YC, Basha MR (2007) New and evolving concepts in the neurotoxicology of lead. *Toxicol Appl Pharmacol* 225(1): 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.08.001>
- Winker R, Barth A, Ponocny-Seliger E, Pilger A, Osterode W, Rüdiger HW (2005) Keine kognitiven Defizite in ehemals bleiexponierten Arbeitnehmern. *Wien Klin Wochenschr* 117(21–22): 755–760. <https://doi.org/10.1007/s00508-005-0466-0>
- Winker R, Ponocny-Seliger E, Rüdiger HW, Barth A (2006) Lead exposure levels and duration of exposure absence predict neurobehavioral performance. *Int Arch Occup Environ Health* 79(2): 123–127. <https://doi.org/10.1007/s00420-005-0031-1>
- Winneke G, Brockhaus A, Baltissen R (1977) Neurobehavioral and systemic effects of longterm blood lead-elevation in rats. I. Discrimination learning and open field-behavior. *Arch Toxicol* 37(4): 247–263. <https://doi.org/10.1007/BF00330817>
- Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Spiro A 3rd, McDonald K, Weiss ST, Hu H (2003) Lead exposure biomarkers and mini-mental status exam scores in older men. *Epidemiology* 14(6): 713–718. <https://doi.org/10.1097/01.EDE.0000081988.85964.db>
- Xie X, Ding G, Cui C, Chen L, Gao Y, Zhou Y, Shi R, Tian Y (2013) The effects of low-level prenatal lead exposure on birth outcomes. *Environ Pollut* 175: 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.12.013>
- Yang Y, Ma Y, Ni L, Zhao S, Li L, Zhang J, Fan M, Liang C, Cao J, Xu L (2003) Lead exposure through gestation-only caused long-term learning/memory deficits in young adult offspring. *Exp Neurol* 184(1): 489–495. [https://doi.org/10.1016/s0014-4886\(03\)00272-3](https://doi.org/10.1016/s0014-4886(03)00272-3)
- Yang T-K, Huang X-G, Yao J-Y (2019) Effects of cigarette smoking on retinal and choroidal thickness: a systematic review and meta-analysis. *J Ophthalmol* 2019: 8079127. <https://doi.org/10.1155/2019/8079127>
- Yu Y-L, Thijs L, Saenen N, Melgarejo JD, Wei D-M, Yang W-Y, Yu C-G, Roels HA, Nawrot TS, Maestre GE, Staessen JA, Zhang Z-Y (2021) Two-year neurocognitive responses to first occupational lead exposure. *Scand J Work Environ Health* 47(3): 233–243. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3940>
- Zawia NH, Harry GJ (1996) Developmental exposure to lead interferes with glial and neuronal differential gene expression in the rat cerebellum. *Toxicol Appl Pharmacol* 138(1): 43–47. <https://doi.org/10.1006/taap.1996.0095>
- Zhao Z-H, Zheng G, Wang T, Du K-J, Han X, Luo W-J, Shen X-F, Chen J-Y (2018) Low-level gestational lead exposure alters dendritic spine plasticity in the hippocampus and reduces learning and memory in rats. *Sci Rep* 8(1): 3533. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21521-8>
- Zhu M, Fitzgerald EF, Gelberg KH, Lin S, Druschel CM (2010) Maternal low-level lead exposure and fetal growth. *Environ Health Perspect* 118(10): 1471–1475. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901561>