

Stoffmonographie und Referenzwerte für monocyclische Aminoaromaten im Urin

Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

Einleitung

Die umweltmedizinische Bedeutung der Aminoaromaten wie zum Beispiel dem Anilin, den Toluidinen, den Chloranilinen beruht auf

- der krebserzeugenden Wirkung (Blasentumore) vieler Aminoaromaten
- der vielfältigen Verwendung unter anderem als Ausgangsprodukte zur Herstellung von Arzneistoffen, Kunststoffen, Gummiprodukten, Pflanzenschutzmitteln und Farbstoffen in Textilien und Lederwaren
- der ubiquitären Verbreitung von Aminoaromaten in der Umwelt, zum Beispiel im Zusammenhang mit dem Abrieb von Gummireifen, dem Tabakrauchen, Verbrennungsprozessen und weiteren noch unbekanntem Quellen
- der Aufnahme von Substanzen (zum Beispiel Pflanzenschutzmitteln) mit der Nahrung, aus denen im menschlichen Körper Aminoaromaten freigesetzt werden
- der Aufnahme von Substanzen aus Haarfärbemitteln, Textilien, Lederwaren, Arzneimitteln, Gummiprodukten, aus denen im menschlichen Körper Aminoaromaten freigesetzt werden können

Aromatische Amine bestehen aus mindestens einem aromatischen Kern und einer daran gebundenen Aminogruppe. Anilin stellt das einfachste aromatische Amin dar.

Aromatische Amine werden seit Mitte des 19. Jahrhunderts als Ausgangssubstanzen in der chemischen Industrie eingesetzt. Dabei stand zunächst die Produktion von Farbstoffen im Vordergrund. Weitere Anwendungsfelder sind bis in die heutige Zeit die Synthese von Pflanzenschutz- und Arzneimitteln sowie die Gummi- und die Kunststoffindustrie. Dass die berufliche Exposition durch aromatische Amine zu Krebserkrankungen führen kann, ist seit mehr als 100 Jahren bekannt. REHN hat 1895 erstmals das Auftreten von Blasenkarzinomen in der Farbenherstellung mit der Belastung durch aromatische Amine in Zusammenhang gebracht [1]. Dieser Zusammenhang gilt seit den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts als wissenschaftlich gesichert. Seit 1936 sind deshalb Schleimhautveränderungen, Krebs und andere Neubildungen in den Harnwegen durch aromatische Amine in die Liste der Berufskrankheiten aufgenommen worden (BK-Nr. 1301 der Berufskrankheiten-Verordnung – BKV). Die industrielle und gesundheitliche Bedeutung, die den Aminoaromaten auch heute noch zukommt, belegt die Tatsache, dass die dadurch ausgelösten Erkrankun-

gen noch immer die Liste der entschädigten, chemisch bedingten Berufserkrankungen anführen.

Von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe sind die hier zur Diskussion stehenden Aminoaromaten Anilin, o-Anisidin, o-, p-Toluidin, 4-Chloranilin, 2-Naphthylamin und 4-Aminobiphenyl in verschiedene Kategorien krebserzeugender Substanzen eingruppiert. 3-Chloranilin, 3,4-Dichloranilin, m-Toluidin und 3,5-Dichloranilin wurden von der Arbeitsstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) bisher nicht bewertet oder es lagen zu wenige Informationen vor, um eine Bewertung vornehmen zu können.

Unabhängig vom Bearbeitungsstatus der Aminoaromaten durch Expertenkommissionen und von derzeit belegbaren Erkenntnissen zur Kanzerogenität muss aber aus präventivmedizinischer Sicht davon ausgegangen werden, dass Aminoaromaten gleichgerichtete Wirkungen aufweisen. Nach Schmähl [2] sollen bei Substanzen derselben Klasse bei gleichem Zielgewebe die Kombinationseffekte linear additiv auftreten. Dies trifft sicherlich auf die Aminoaromaten zu, sodass von einer additiven Wirkung aller hier zur Diskussion stehenden Aminoaromaten ausgegangen werden muss.

Die Allgemeinbevölkerung ist aromatischen Aminen ausgesetzt. Sie gelangen

Tabelle 1

Aromatische Amine im Urin [$\mu\text{g/l}$] der Normalbevölkerung								
Studie	Nichtraucher, Raucher	Aromatische Amine im Urin	Nichtraucher			Raucher		
			AM/50.P	95.P	(Bereich)	AM/50.P	95.P	(Bereich)
Weiss et al. 2005 [3]	115 NR 45 R	Anilin	3,70	8,20	(0,4–13,0)	3,70	7,50	(1,1–9,2)
		o-Toluidin	0,09	0,26	(0,05–1,66)	0,21	0,54	(0,05–0,84)
		m-Toluidin	0,05	0,18	(0,05–0,27)	0,21	0,43	(0,05–0,71)
		p-Toluidin	0,06	0,41	(0,05–3,38)	0,15	0,59	(0,05–1,13)
		o-Anisidin	0,25	0,66	(0,05–1,39)	0,29	0,70	(0,05–0,99)
		3,5-Dichloranilin	0,45	3,87	(0,05–16,30)	0,05	2,76	(0,05–3,70)
Labat et al. 2006 [73]	NR + R	o-Toluidin	k A	k A	(0,17–2,46) ¹	k A	k A	(0,17–2,46) ¹
Riedel et al. 2006 [8]	10 NR 10 R	o-Toluidin ²	0,17	k A	(0,07–0,20)	0,20	k A	(0,11–0,26)
		2-Naphthylamin ²	0,01	k A	(0,004–0,03)	0,02	k A	(0,006–0,047)
		4-Aminobiphenyl ²	0,01	k A	(0,004–0,02)	0,02	k A	(0,004–0,033)
Ward et al. 1996 [4]	16 NR 10 R	Anilin	1,6	k A	k A	4,2	k A	k A
		o-Toluidin	1,3	k A	k A	0,9	k A	k A
Riffelmann et al. 1995 [5]	8 NR 8 R	Anilin	0,2	k A	(nn–1,2)	1,4	k A	(nn–5,1)
		o-Toluidin	nn	k A	(nn)	1,7	k A	(nn–4,1)
		m-Toluidin	nn	k A	(nn)	0,7	k A	(nn–1,9)
		p-Toluidin	k A	k A	k A	2,2	k A	(nn–6,3)
		4-Chloranilin	nn	k A	(nn)	0,1	k A	(nn–0,8)
		2-Naphthylamin	0,5	k A	(nn–1,6)	3,1	k A	(nn–7,4)
		4-Chlor-o-Toluidin	2,2	k A	(nn–6,3)	3,0	k A	(nn–8,0)
		Benzidin	nn	k A	(nn)	0,2	k A	(nn–1,4)
Brown et al. 1995 [61]	NR + R	Anilin	2,0 ¹	k A	k A	2,0 ¹	k A	k A
		o-Toluidin	0,7 ¹	k A	k A	0,7 ¹	k A	k A
Taess et al. 1993 [60]	31 NR + R	Anilin	2,7 \pm 2,4 (x) ^{1,3}					
		o-Toluidin	1,1 \pm 1,0 (x) ^{1,3}					
El Bayoumy et al. 1986 [6]	12 NR 16 R	Anilin ²	2,8	k A	(0,02–8,4)	3,1	k A	(nn–8,8)
		o-Toluidin ²	4,1	k A	(nn–11,2)	6,3	k A	(1,2–12,9)
		m-Toluidin ²	k A	k A	(nn–7,7)	k A	k A	(nn–4,3)
		p-Toluidin ²	k A	k A	(nn–8,3)	k A	k A	(nn–4,4)
Seidel 2001 [7]	11 NR 12 R	1-Naphthylamin ²	36,0	k A	(12,4–63,1)	506,7	k A	(32,1–2120)
		2-Naphthylamin ²	36,3	k A	(12,2–61,8)	84,5	k A	(3,6–275,2)
		2-Aminobiphenyl ²	29,4	k A	(9,7–59,2)	66,5	k A	(13,0–200,0)
		4-Aminobiphenyl ²	42,8	k A	(25,3–87,4)	78,6	k A	(10,1–242,3)

AM: arithm. Mittelwert; 50.P, 95.P.: Perzentile; ¹ Raucher und Nichtraucher; ² $\mu\text{g}/24\text{ h}$; ³ vor Schicht; nn: nicht nachweisbar; k A: keine Angabe

unter anderem aus Emissionen von Industriebetrieben in die allgemeine Umwelt. Eine Vielzahl von aromatischen Aminen ist im Tabakrauch enthalten. Haarfärbemittel werden als weitere Expositionsquelle für Aminoaromaten angesehen. Eine Reihe von Pflanzenschutzmitteln enthalten aromatische Amine in verschiedenen Bindungsformen und können daraus im menschlichen Stoffwechsel freigesetzt werden.

Azofarbstoffe, aus denen ebenfalls aromatische Amine freigesetzt werden können, werden in der Textilindustrie und der Lederverarbeitung etc. vielfältig verwendet. Lokalanästhetika vom Amidtyp enthalten Aminoaromaten in gebundener Form, die daraus ebenfalls freigesetzt werden können. Die Allgemeinbevölkerung ist demnach aus vielfältigen Quellen einer Belastung durch Aminoaromaten ausgesetzt.

1 Quellen der Belastung

1.1 Aminoaromaten im Tabakrauch

Im Tabakrauch sind verschiedene aromatische Amine enthalten. Dies sind vor allem Anilin, o-, m-, p-Toluidin, o-Anisidin, 4-Aminobiphenyl und 2-Naphthylamin [3].

Die im Tabakrauch vorkommenden Aminoaromaten tragen zum Teil erheb-

lich zur Belastung der Allgemeinbevölkerung durch diese Substanzen bei. Es liegt eine Reihe von Studien vor, die die Konzentration der im Urin ausgeschiedenen Aminoaromaten bei Gruppen der Allgemeinbevölkerung beschrieben haben. In den meisten dieser Studien wurde zwischen Rauchern und Nichtrauchern unterschieden, sodass der Einfluss des Rauchens auf die Aminoaromatenbelastung abgeschätzt werden kann.

Weiss [3] fand statistisch signifikante Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern bei den Konzentrationen der drei isomeren Toluidine in Urinproben der Allgemeinbevölkerung. Allerdings überlappen sich die im Urin von Rauchern und Nichtrauchern gemessenen

Konzentrationen über einen weiten Bereich. Keine entsprechenden Unterschiede konnte er jedoch bei der Anilin und o-Anisidin-Konzentration im Urin feststellen. Da beide Aminoaromaten im Zigarettenrauch nachweisbar sind, bedeutet dieses Ergebnis, dass weitere Quellen für die Aufnahme von Anilin und o-Anisidin vorhanden sind, die den Einfluss des Tabakrauchens überdecken. Die wohl wichtigste Erkenntnis bei dieser Untersuchung von mehr als 150 Personen ist jedoch, dass alle genannten Aminoaromaten einschließlich 4-Chloranilin und 3,5-Dichloranilin in der weitaus überwiegenden Zahl der untersuchten Urinproben der nicht rauchenden Bevölkerung nachgewiesen werden konnten.

Dies deutet auf eine Vielzahl von Quellen hin, aus denen die Allgemeinbevölkerung Aminoaromaten aufnehmen kann (■ **Tabelle 2**).

Weitere Studien mit deutlich geringerer Anzahl von Probanden bestätigen diese Ergebnisse. Die genannten Aminoaromaten werden im Urin von Rauchern wie von Nichtrauchern gefunden, wobei Raucher häufig höhere Werte aufweisen [4, 5, 6]. In einigen, insbesondere neueren Arbeiten gelang es, neben den einkernigen Aminoaromaten auch Naphthylamine und 4-Aminobiphenyle im Urin nachzuweisen [7, 8]. In beiden Studien werden bei Rauchern signifikant höhere Konzentrationen im Urin gemessen als bei Nichtrauchern.

Tabelle 2

Mögliche Expositionsquellen einiger aromatischer Amine

	Quellen	Beispiele (aromatische Amine per se oder als Struktureinheiten in genannten Stoffen enthalten)
Anilin	Tabakrauch	
	Pharmazeutika	Novalgin; Phenylbutazon
	Pestizidrückstände	Carboxin, Chloridazon, Carbetamid, Propham, Desmedipham, Pencycuron
	Farbstoffe in Kosmetika	Pigment Red 64:1, Acid Orange 10; Acid Red 1 und 33, Disperse Yellow 16, Acid Yellow 11, Solvent Red 23 und 73, Acid Black 1, Disperse Violet 23/27, Basic Blue 26, Acetanilid N-Phenyl-p-phenylendiamin und Salze
	Stabilisatoren in Kosmetika	
	Oxidationshaarfärbemittel	
	Tinten/Kugelschreiberminen	
	Lebensmittelfarbstoffe	Rot 2G
	Schwarzer Tee	
	Aquatische Umwelt	Oberflächengewässer, Deponiesickerwässer, Rüstungsaltslasten
Lederprodukte		
Gummiprodukte/Reifen	Diphenylguanidin als Vulkanisationsbeschleuniger	
3-, 4-Chloranilin	Pestizidrückstände	Chlorprophan, Diflubenzurcon
3,4-, 3,5-Dichloranilin	Pestizidrückstände	Sinron, Iprodion, Vruclozolin
Toluidin	Tabakrauch	
	Pharmaka	Prilocain, Benzocain
	Aquatische Umwelt	Oberflächengewässer, Deponiesickerwässer, Rüstungsaltslasten
	Kosmetika: Farbstoffe	Solvent Violet 13 und 10, Solvent Green 3, Acid Violet 9
	Tinten/Kugelschreiberminen	
	Schwarzer Tee	
	Pestizidrückstände	Phenmedipham, Tolyfluanid
	Gummiprodukte/Reifen	Di-o-Tolyguanidin als Vulkanisationsbeschleuniger
4-Aminobiphenyl	Rückstände in Haarfärbemitteln	
	Tabakrauch	

1.2 Aminoaromaten in Pestiziden

Viele Pflanzenschutzmittel (PSM) enthalten aromatische Amine als Strukturelemente. Die mengenmäßig wichtigsten, die auch in Deutschland zugelassen sind, sind in **■ Tabelle 3** dargestellt. Aus ihnen werden entweder direkt auf den Pflanzen oder im menschlichen Stoffwechsel unter anderem Anilin, m-Toluidin, 3- und 4-Chloranilin sowie 3,4- und 3,5-Dichloranilin freigesetzt.

Diese PSM können nach ihrer Applikation in der Landwirtschaft, Obst-, Wein- und Gartenbau direkt von den Anwohnern aufgenommen werden. In der Mehrzahl der Fälle werden sie mit Lebensmitteln aufgenommen, die mit den entsprechenden PSM behandelt worden waren. So fand Weiss [3] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der 3,5-Dichloranilinausscheidung im Urin und der Häufigkeit des Weinkonsums. Dieses dürfte darauf zurückzuführen sein, dass aus dem PSM Vinclozolin, das im Weinbau eingesetzt wird, 3,5-Dichloranilin freigesetzt wird. Die Weintrinker wiesen mit einem Medianwert von 918 ng/l eine deutlich höhere Belastung auf als die übrige Bevölkerung, bei der ein Medianwert von 364 ng/l Urin gemessen wurde. Diese Ergebnisse fanden ihre Bestätigung durch eine andere deutsche Arbeitsgruppe, die für 3,5- und 3,4-Dichloranilin mittlere Konzentrationen von 760 und 250 ng/l Urin fanden [9].

Für die anderen Aminoaromaten ließ sich ein statistischer Zusammenhang mit dem erfragten Ernährungsverhalten nicht herleiten. Dies bedeutet aber keineswegs, dass die Aufnahme von Pflanzenschutzmitteln mit der Nahrung unerheblich wäre. Vielerlei Einflüsse, wie die Unterschiede in den Rückstandsmengen der einzelnen Lebensmittel, das begrenzte Erinnerungsvermögen in Bezug auf die Lebensmittelaufnahme etc., gestalten es praktisch unmöglich, die äußere PSM-Belastung über Fragebogen zu erfassen. Andererseits belegen aber Rückstandsuntersuchungen in Lebensmitteln, die in den USA durchgeführt wurden (zum Beispiel [10]), dass nicht unerhebliche Mengen an Chlorpropham, Linuron, Vinclozolin und Iprodion aufgenommen werden, die zu einer zusätzlichen Belastung an 3-Chlor-

anilin, 3,4-Dichloranilin und 3,5-Dichloranilin führen. In Deutschland werden von den Landesuntersuchungsämtern regelmäßig Rückstände von PSM in pflanzlichen Proben und den daraus bereiteten Produkten gemessen. Dazu gehören Iprodion, Dichlofluanid, Vinclozolin und Tolyfluanid. So waren zum Beispiel in 42 % der untersuchten Weinproben Vinclozolinrückstände bis zu Konzentrationen von 5,8 mg/l zu finden (Chemisches Landesuntersuchungsamt Freiburg).

Leider sind die der Öffentlichkeit und der „scientific community“ zugänglichen Angaben der Landesuntersuchungsämter in Deutschland in der Regel nicht genügend detailliert, um stoffspezifische Angaben über die Art und die Quantität der einzelnen PSM machen zu können, die in Lebensmitteln gefunden werden. Daher lässt sich die Problematik der PSM-Rückstände in Lebensmitteln nur in sehr allgemeiner Art darstellen. Aus einem Bericht des LGL Bayern lässt sich entnehmen, dass sich in mehr als 60 % der untersuchten Obst- und Gemüseproben zwei und mehr PSM nachweisen lassen. 2006 wurden in fast 5 % der untersuchten Obst- und Gemüseproben mehr als zehn verschiedene PSM gefunden [11].

1.3 Aminoaromaten in Nahrungsmitteln

Bei der Untersuchung von 81 Nichtrauchern hinsichtlich der Ausscheidung von Aminoaromaten im Urin erhielt Seidel [12] erste Hinweise darauf, dass die Belastung durch Naphthylamine und Aminobiphenyle möglicherweise mit der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel zusammenhängt. Bei Nachuntersuchung von 20 der bereits untersuchten Personen mit erhöhten Aminoaromatengehalten im Urin wurde deshalb zusätzlich ein Ernährungsprotokoll aufgenommen. Es ergaben sich Hinweise, dass Naphthylamine mit Obst und Gemüse, gebratenen Eiern, Wein und Sekt sowie Fleisch und Wurst aufgenommen werden. Für die Aminobiphenyle ergaben sich Hinweise auf einen Einfluss des Verzehrs von Gebratenem. In einer weiteren Nachuntersuchung, an der sechs Männer und Frauen teilnahmen, wurden neben der Aminoaromatausscheidung im Urin auch der Gehalt der

aufgenommenen Nahrungsmittel an Naphthylaminen und Aminobiphenylen gemessen (Duplikatstudie). Es zeigte sich, dass Naphthylamine und Aminobiphenyle vor allem im Salat, gegrilltem Schweinebauch und Nackensteaks sowie Burgern enthalten waren. In Schweinebauch zum Beispiel wurden bis zu 1,96 Mikrogramm 4-Aminobiphenyl/kg gemessen. Der Autor führt deshalb die Hintergrundbelastung durch Naphthylamine und Aminobiphenyle auf die Aufnahme mit Nahrungsmitteln zurück.

Auch in früheren Studien waren bereits Aminoaromaten in verschiedenen Nahrungsmitteln sowie in Speiseöldämpfen gefunden worden [13, 12].

1.4 Aminoaromaten in Haarfärbemitteln

Auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von Haarfärbemitteln und dem Auftreten von Blasenkrebs wurde immer wieder hingewiesen [14, 15, 16, 17].

Aminoaromaten treten auch als Komponenten von Azofarbstoffen in Kosmetika und Haarfärbemitteln auf. Aus den heute zugelassenen Azofarbstoffen können metabolisch o-Anisidin und 2,4-Xylydin freigesetzt werden [12].

In einer Studie aus den USA wurden über den Nachweis von 4-Aminobiphenyl in Haarfärbemitteln berichtet [18]. Dies war der Anlass dazu aromatische Amine auch in deutschen Haarfärbemitteln zu untersuchen. Positive Befunde für o-Toluidin wurden in sechs von zwölf Haarfärbemitteln erzielt. Die Gehalte lagen zwischen 10 und 4590 µg/kg [12].

1.5 Aminoaromaten in Lederwaren und Textilien

In Deutschland ist die Herstellung und das in Verkehr bringen von Bedarfsgegenständen verboten, wenn sie mit Azofarbstoffen [19, 20] behandelt wurden aus denen krebserzeugende aromatische Amine freigesetzt werden können. Unter anderem sind dies o-Toluidin, 2-Aminonaphthalin und 4-Aminobiphenyl.

Dennoch kann als belegt gelten, dass ein nennenswerter Anteil von gefärbten Verbraucherprodukten wie Textilien und

Tabelle 3

Pflanzenschutzmittel (PSM), die aromatische Amine freisetzen können; jährliche Aufwandmengen in Deutschland [74]

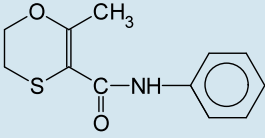
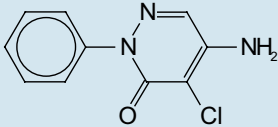
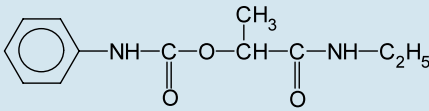
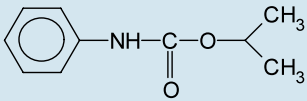
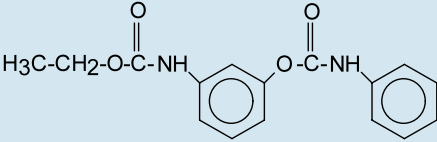
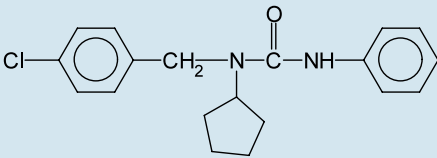
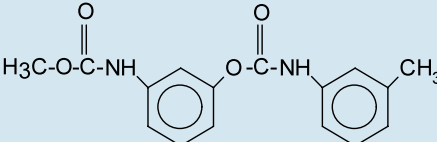
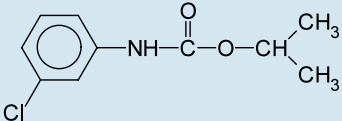
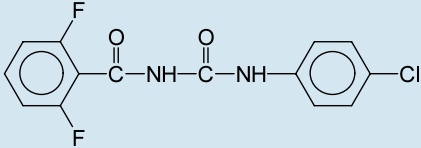
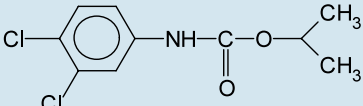
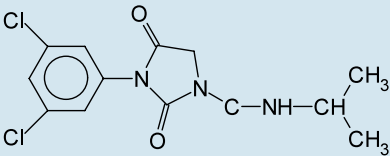
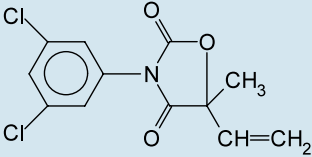
Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Anwendung
Anilin bildende PSM			
 Carboxin (> 100 t/a)	Abavit, Arbosan, Prelude	Uniroyal (Schering)	Fungizid: Weizen, Gerste, Roggen, Hafer
 Chloridazon (> 100 t/a)	Largo Pyramin Rebell	BASF AG	Herbizid: Rüben
 Carbetamid	Pradone Kombi	Aventis	Herbizid: Raps, Futtererbse
 Propham	Agermin Detia Tixit	Bayer AG	Wachstumsregulator: Kartoffeln
 Desmedipham	Betanal Progress	Schering	Herbizid: Zuckerrüben, Futterrüben
 Pencycuron	BAY12980 F Monceren	Bayer AG	Fungizid: Kartoffeln
Fenuron*, Siduron*, Proxyphan*, Diclofluamid*, Fenfuram*, Carboxin* m-Toluidin bildende PSM			
 Phenmedipham (> 100 t/a)	Betanal, Betosip, Betaren, Pistol, Largo	Schering	Herbizid: Zuckerrübe, Futterrübe, Spinat, Erdbeeren, Rote Beete
3-Chloranilin bildende PSM			
 Chlorpropham	Tixit Luxan MitoFOG Pulsfog	Elf Atochem, PPG	Wachstumsregulator: Kartoffeln
Barbam*			

Tabelle 3

Pflanzenschutzmittel (PSM), die aromatische Amine freisetzen können; jährliche Aufwandmengen in Deutschland [74]

Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Anwendung
4-Chloranilin bildende PSM			
 Diflubenzuron	Dimilin	Philips-Duhar (Schering)	Insektizid: Nadelholz, Laubholz, Champignons
Monulinuron*, Monuron*, Monalid*, Buturon*			
3,4-Dichloranilin bildende PSM			
 Diuron	Adimitrol Rapir Unkraut-Ex Vorox ...	Bayer AG Du Pont	Herbizid: Kernobst, Weinbau, Wege und Plätze
Linuron*, Neburon*, Propanil*			
3,5-Dichloranilin bildende PSM			
 Iprodion	Gralan Granit Rovral Verisan	Aventis	Fungizid: Weizen, Gerste, Roggen, Hafer, Salat, Kohl, Zierpflanzen
 Vinclozolin	Konker Ronilan	BASF AG	Fungizid: Weinbau, Winterraps, Salat, Obstbau, Zierpflanzen
Procymidone*, Chlozolinate*			
* in Deutschland nicht zugelassen			

Lederwaren Azofarbstoffe enthalten, aus denen aromatische Amine freigesetzt werden.

1.6 Aminoaromaten aus sonstigen Quellen

Aromatische Amine treten auch in Innenräumen und in der Außenluft auf. Die Konzentration für das ubiquitär vorkommende Anilin werden mit Höchstwerten von 1700 ng/m³ (Innenraumluft) beziehungsweise 420 ng/m³ (Außenluft) angegeben [21]. Auch für die isomeren Toluidine werden in der Innenraumluft höhere Werte als in der Außenluft gemessen. Die Konzentrationen liegen zwischen <NWG und 21 ng/m³. 4-Aminobiphenyl und

2-Naphthylamin waren nur in einzelnen Proben nachweisbar [22, 21].

In der Gummiindustrie kommen noch heute Substanzen zum Einsatz, aus denen Aminoaromate wie zum Beispiel das humankarzinogene o-Toluidin freigesetzt werden können [23]. Mit dem Gummiabrieb von Autoreifen können solche Amine in die Umwelt gelangen. Das Umweltbundesamt schätzt den jährlichen Gummiabrieb in Deutschland auf circa 60 t ein. In einer Stichprobe von fünf gebrauchten Autoreifen wurden Anilinkonzentrationen zwischen 0,17 und 0,94 g/kg und o-Toluidin-Konzentrationen zwischen 71 µg/kg und 130 mg/kg gefunden. In einzelnen Reifen wurden außerdem m-, p-Toluidin sowie die isomeren Naphthyl-

amine und Aminobiphenyle gefunden. Die Konzentrationen lagen im unteren bis mittleren µg/kg-Bereich [12].

2 Aufnahme, Verteilung, Metabolismus

Oral und inhalativ werden Arylamine gut aufgenommen. Aufgrund der guten Hautgängigkeit sind sie in der MAK- und BAT-Liste als „H“ gekennzeichnet [24]. Im Anschluss an die Resorption verteilen die Arylamine sich rasch im gesamten Körper. Monocyclische Arylamine werden nach Metabolisierung hauptsächlich renal ausgeschieden, bei bicyclischen Arylaminen erfolgt die Exkretion zum überwiegenden Teil über den Faeces. Die

Eliminierung erfolgt innerhalb von zwei bis drei Tagen, die Halbwertszeiten liegen zwischen drei Stunden und vier Tagen [25].

Aromatische Amine werden in der Leber in einer Phase I-Reaktion am Ring beziehungsweise am Stickstoff oxidiert und in einer Phase II-Reaktion N-acetyliert und anschließend oxidiert. Die Oxidation erfolgt nach metabolischer Aktivierung durch das Cytochrom-P-450-Enzymsystem (CYP-450 1A2). Das Metabolismuschema gibt einen Überblick über die drei Stoffwechselfade am Beispiel von Anilin (**Abb. 1**).

Der metabolische Hauptpfad der aromatischen Amine verläuft über die N-Acetylierung. Dabei wird durch die sogenannte N-Acetyltransferase (NAT-2) aus dem Arylamin ein Acetamid, im Falle des Anilin Acetanilid, gebildet und über den Urin ausgeschieden. Im Dosismonitoring wird dieses nach Hydrolyse zusammen mit einem geringen Anteil an unverändert und unkonjugiert ausgeschiedenen aromatischen Aminen quantifiziert und anhand dessen die innere Belastung ermittelt [3]. In einer Nebenreaktion erfolgt eine Hydroxylierung des Acetamids am Ring unter Bildung von p-Hydroxyacetamid, welches als Glucuronid beziehungsweise Sulfat über den Urin ausgeschieden wird [26].

Die beiden Nebenpfade im Metabolismus der aromatischen Amine sind die Folgereaktionen einer direkten Oxidation des Arylamins am Ring beziehungsweise am Stickstoff durch CYP-450. Die Oxidation des Rings ist der weniger bedeutende der beiden Nebenwege und entspricht einer Entgiftungsreaktion. Die dabei gebildeten einfach hydroxylierten Amine werden als O-Konjugate, das zweifach hydroxylierte als Sulfatester mit dem Urin ausgeschieden [27].

Der zweite der beiden Nebenpfade ist von zentraler Bedeutung für das kanzerogene Potential der Arylamine. Dabei erfolgt die Oxidation am Stickstoff des Arylamins unter Bildung von N-Hydroxylarylammin [27]. Aus N-Hydroxylamin wird im sauren Milieu der Blase entweder direkt oder nach Glucuronidierung beziehungsweise Acetylierung das Arylnitrenium-Ion freigesetzt. Dieses ist das ultimale Kanzerogen, welches mit der DNA unter

Bildung eines DNA-Addukts reagieren kann [28]. Diese Reaktion wird als entscheidend für die chemische Kanzerogenese der aromatischen Amine angesehen [29]. Eine Entgiftung des Arylnitrenium-Ions durch die Reaktion mit Glutathion zum Glutathionaddukt ist ebenfalls möglich.

N-Hydroxylarylammin gelangt nach der Oxidation in der Leber auch ins Blut und reagiert in den Erythrozyten in einer gekoppelten Oxidation zum Nitrosobenzol. Dabei wird Hämoglobin zu Methämoglobin oxidiert. Da die Reduktion von Nitrosobenzol zum N-Hydroxyarylammin durch NADPH möglich ist kann ein Molekül Hydroxylamin mehrere Moleküle Hämoglobin oxidieren [30]. Die Entgiftung des Nitrosobenzols erfolgt durch Reaktion mit Glutathion beziehungsweise mit Hämoglobin zum entsprechenden Hämoglobinaddukt [27]. Die Hb-Addukte werden im biochemischen Effektmonitoring als Parameter für die Beanspruchung herangezogen [3]. Leitet man die Beanspruchung eines Menschen durch Aromatische Amine anhand der Hämoglobin- beziehungsweise DNA-Addukte ab, so ist zu beachten, dass diese keine spezifischen Parameter für eine Exposition gegen aromatische Amine darstellen, da die Reduktion aromatischer Nitroverbindungen ebenfalls zu Nitroso- beziehungsweise Hydroxylamin-Derivaten führen kann.

Beim Metabolismus der aromatischen Amine spielt der ausgeprägte Polymorphismus der N-Acetyltransferase (NAT-2) eine bedeutende Rolle. Es existieren sechs genetische Variationen, die sich auf die Geschwindigkeit der Acetylierung auswirken. Man unterscheidet zwischen langsamen und schnellen Acetylierern. Je nach Ausprägung des Polymorphismuses verläuft der Metabolismus der aromatischen Amine in großen Teilen entweder über die Oxidation durch CYP 450 oder über die Acetylierung durch NAT. Bei schnellen Acetylierern wird rasch das entsprechende Acetamid gebildet und renal ausgeschieden. Langsame Acetylierer zeichnen sich durch höhere Adduktraten aus, da in diesem Fall die Oxidation durch CYP 450 gegenüber der Acetylierung begünstigt ist [31]. Epidemiologische Studien bestätigen diese Ergebnisse, da deut-

lich weniger schnelle Acetylierer unter den Patienten mit Tumoren der ableitenden Harnwege zu finden sind [32, 33, 34, 35]. Um den Acetylierer-Status zu ermitteln kann der sogenannte Koffein-Test verwendet werden [36].

3 Toxikologie der aromatischen Amine

3.1 Akute und chronische Toxizität

Eine akute Intoxikation, vor allem mit monocyclischen aromatischen Aminen, zeigt sich primär durch die Bildung von Methämoglobin. Die Arylhydroxylamine werden in einer gekoppelten Oxidation zu den Nitrosoaminen umgesetzt, das Eisen(II)-ion des Hämoglobins wird zu Eisen(III) oxidiert. Das dabei entstandene Methämoglobin (Met-Hb) steht nicht mehr zum Transport von Sauerstoff für die Zellatmung zur Verfügung. Der physiologische Methämoglobinspiegel liegt zwischen 1 und 2%. Eine Methämoglobinämie von mehr als 10% des Gesamthämoglobins führt beim Menschen zu einer Zyanose, die sich in Blaufärbung der Lippen, Nase, Ohren und der Nagelbetten äußert [30]. Bei Met-Hämoglobinspiegel in Höhe von mehr als 40% stellen sich ausgeprägte Schwäche, Schwindel, mäßige Atemnot sowie eine Beschleunigung des Pulses ein. Konzentrationen oberhalb von 80% können zum Tod führen. Der Genuss von bereits geringen Mengen an Alkohol führt bei bestehender Arylaminexposition zu einer verstärkten Met-Hb-Bildung. Bei schweren Intoxikationen können aromatische Amine Heinz-Körper in den Erythrozyten hervorrufen. Die geschädigten Erythrozyten werden schließlich eliminiert, während gleichzeitig eine starke Zunahme an Retikulozyten hervorgerufen wird.

Auch chronische Arylamin-Belastungen können bei nur geringer Met-Hämoglobinbildung und damit verbundener leichter Zyanose zur Ausbildung von Heinz-Körpern und in Folge davon zu Anämien führen [27].

Bei der Met-Hb Bildung werden erhebliche Unterschiede festgestellt in Abhängigkeit von Art und Position der Substituenten am aromatischen Ring. So ist zum Beispiel das Potential, Met-Hb zu bil-

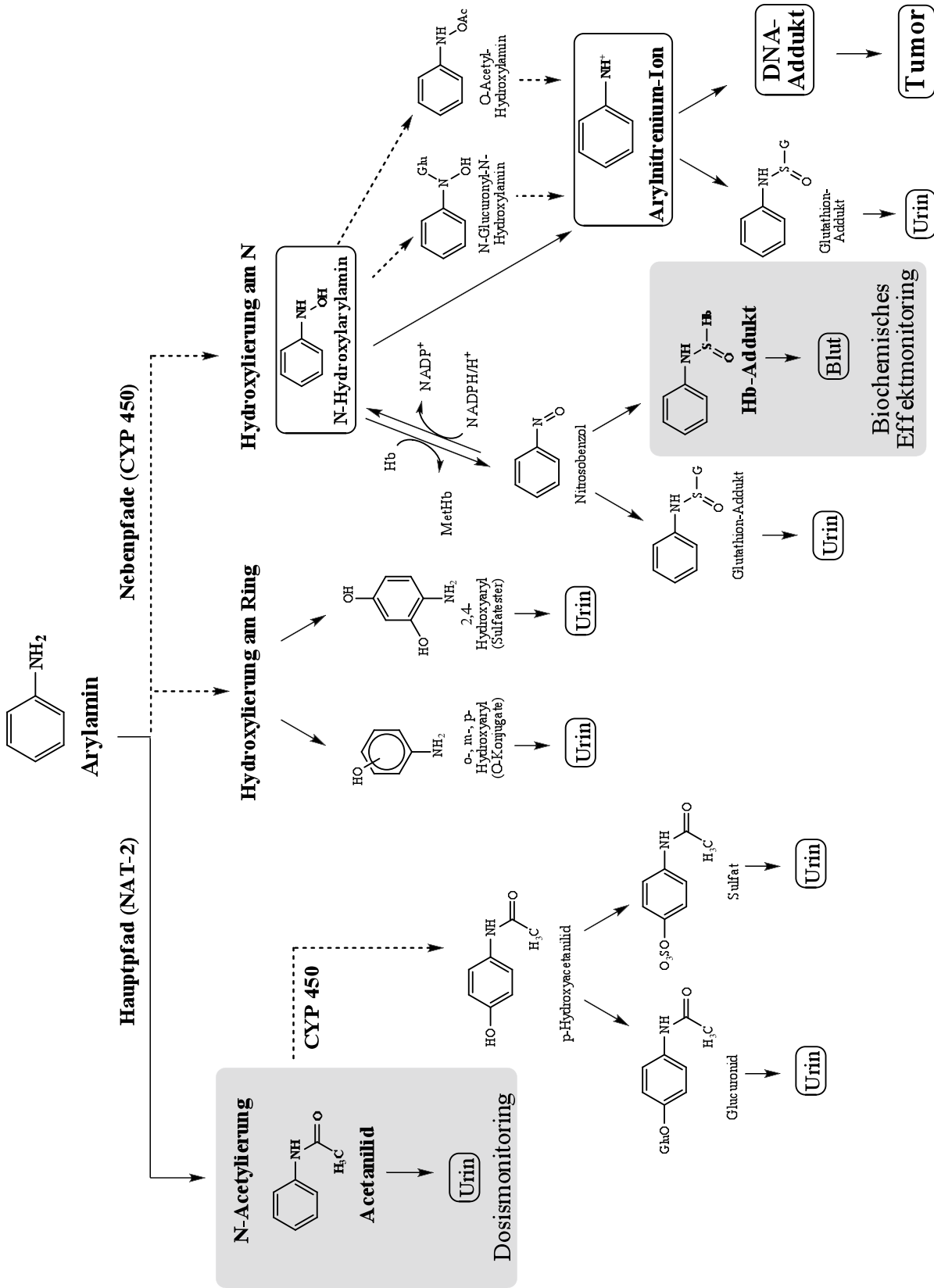


Abb. 1 ▲ Allgemeines Metabolismusschema am Beispiel Anilin

den beim 4-Chloranilin im Vergleich zu anderen aromatischen Aminen besonders hoch. Bei den bicyclischen Arylaminen spielt die Methämoglobinbildung nur eine untergeordnete Rolle. Hier stehen Leber- und Nierenschädigungen im Vordergrund. Insbesondere 4,4'-Methyldianilin kann schwere Leberschädigungen hervorrufen [37].

Glucose-6-phosphat-dehydrogenase (G-6-PDH) ist ein Schlüsselenzym zum Schutz der Zelle vor oxidativem Stress. Infolge eines genetischen G-6-PDH-Mangels kann es bei entsprechend veranlagten Personen zu einer Met-Hb Bildung kommen, auch ohne dass eine zusätzlich Belastung durch Aminoaromaten vorliegen muss. Solche Personen weisen damit eine erhöhte gesundheitliche Gefährdung durch die Aufnahme Aromatischer Amine auf.

Vor dem Hintergrund, dass zum Beispiel die Aufnahme von bis zu 15 mg Anilin keine Erhöhung des Methämoglobinspiegels ergab und erst nach einer Aufnahme von 25 mg eine Erhöhung um 2,5 % zu verzeichnen war, ist eine gesundheitli-

che Beeinträchtigung aufgrund der Met-Hb-Bildung durch Aufnahme der aromatischen Amine in umweltrelevanten Dosen sehr unwahrscheinlich [27].

3.2 Kanzerogenität und Blasenkrebs

Ende des 19. Jahrhunderts wurde zum ersten Mal der Zusammenhang zwischen einer beruflichen Exposition bei der Herstellung eines Farbstoffes auf Anilinbasis („Fuchsin“) und Blasenkrebs beschrieben [1]. Wie erst später erkannt, waren dafür nicht das Anilin selbst, sondern dessen Verunreinigungen mit 2-Naphthylamin, Benzidin und 4-Aminodiphenyl verantwortlich [38].

In epidemiologischen Kohortenstudien konnte bereits in den 50er-Jahren der Zusammenhang zwischen der Exposition mit 2-Naphthylamin und Blasenkrebs belegt werden. In den von Case und Mitarbeiter [39] untersuchten 4622 Arbeitern aus 21 Firmen der Färbemittel-Industrie, war der Anteil an Blasenkrebs in den gegenüber 2-Naphthylamin und Benzidin

exponierten Arbeitern deutlich höher als der erwartete Blasenkrebsanteil (Verhältnis tatsächlicher zu erwarteter Blasenkrebsfälle: 2-Naphthylamin 78; Benzidin 14) [39].

Eine Übersicht über die Bewertung von Aminoaromaten durch die DFG ist der **■ Tabelle 4** zu entnehmen.

Weitere Studien belegen für 4-Aminobiphenyl einen bedeutenden Beitrag zum Blasenkrebsrisiko [40, 41, 42, 43]. So wurden zum Beispiel in einer Kohorte aus 314 Arbeitern, 53 Blasenkrebsfälle dokumentiert [40, 44].

Ortho-Toluidin wurde 2006 durch die DFG in Kategorie 1 eingestuft. Die tragende epidemiologische Studie ist von [45, 4] veröffentlicht. Dabei handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie zur Harnblasentumorinzidenz, die an 1643 männlichen Arbeitern der Gummi-Industrie durchgeführt wurde. In der gesamten Kohorte wurden 13 Fälle von Harnblasentumoren beobachtet, wobei sieben in der definitiv mit ortho-Toluidin exponierten Gruppe auftraten (SIR 6,5; 90 % KI: 2,1-5,7) [45]. Ausschlaggebend für die Neubewertung war die Nachuntersuchung von Markowitz und Levin [46]. Diese verzeichnete in den Folgejahren von 1989-2003 weitere 19 Fälle von Harnblasentumoren, mit einer mittleren Latenzzeit von 32 Jahren (16-44 Jahre).

Das ortho-Anisidin und das 4-Chloranilin sind von der DFG in Kategorie 2 eingestuft, als Stoffe die aufgrund von Tierversuchen als kanzerogen für den Menschen anzusehen sind [47, 27, 48, 49].

Die kanzerogene Wirkung von ortho-Anisidin wurde in einer Studie an Mäusen und einer an Ratten belegt. Nach oraler Applikation von 2500 und 5000 mg/kg für 103 Wochen war eine erhöhte Inzidenz von Harnblasentumoren zu verzeichnen [50]. Für 4-Chloranilin liegen 2 Kanzerogenesestudien an Ratten und Mäusen vor. Dabei wurde in der einen Studie 2-Chloranilin im Futter über 78 Wochen [51], in der anderen 4-Chloranilin-Hydrochlorid per Schlundsonde über 103 Wochen verabreicht [52]. In der ersten Studie traten zwar vermehrt Tumore in der Milz der männlichen Ratten auf, die kanzerogene Wirkung konnte aber nicht eindeutig belegt werden. In der neueren 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie erwies sich das p-Clor-

Tabelle 4:

Bewertung von Aminoaromaten

Substanz	DFG [24]	
	Hautresorption / Sensibilisierung	Krebserzeugend Kategorie
Anilin	H, Sh	4
o-Anisidin	H	2
o-Toluidin	H	1
m-Toluidin	-	-
p-Toluidin	H, Sh	3B
3-Chloranilin	H, Sh	-
4-Chloranilin	H	2
3,4-Dichloranilin	H, Sh	-
3,5-Dichloranilin	-	-
2-Naphthylamin	H	1
4-Aminobiphenyl	H	1

H: Gefahr der Hautresorption; Sh: Gefahr der Sensibilisierung der Haut; Kategorien:

1 Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen

2 Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind

3 B Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zu Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können

4 Stoffe, bei denen ein nicht-genotoxischer Wirkungsmechanismus im Vordergrund steht

Anilin-Hydrochlorid als eindeutig kanzerogen. Bei männlichen F₃₄₄/N-Ratten traten vermehrt Sarkome der Milz auf. Bei den männlichen B6C₃F₁-Mäusen fanden sich vermehrt Hämangiosarkome in Leber und Milz sowie hepatozelluläre Tumoren. Bei den weiblichen Tieren traten die entsprechenden Vorstufen der Tumorentwicklung gehäuft auf.

Anilin führt im Tierversuch bei der Ratte, nicht aber bei der Maus, zu Milztumoren. Zahlreiche mechanistische Untersuchungen führen allerdings zu dem Schluss, dass es sich bei der Tumorentstehung um einen indirekten Mechanismus handelt. Demnach sind die Milztumore in der Ratte die Folge der toxischen Wirkung des Anilins auf die Erythrozyten. Die DFG folgerte, aufgrund von Erfahrungen mit Methämoglobinämie, dass beim Menschen mit entsprechenden Effekten an der Milz nicht zu rechnen ist [27].

Für den Menschen ist nur die Harnblase eindeutig als Zielorgan nachgewiesen. Dies gilt vor allem für die bicyclischen Amine 4-Aminobiphenyl, Benzidin, 2-Naphthylamin sowie für die monocyclischen Amine ortho-Toluidin und 4-Chlor-ortho-Toluidin [43, 27, 53, 54, 55].

Das saure Milieu des Harns (pH < 7), in dem die N-Acetoxy-Arylamine beziehungsweise N-Hydroxy-Arylamine in das hochreaktive Nitreniumion zerfallen, erklärt die organspezifische Wirkung [28]. Es wird von einem genotoxischen Wirkmechanismus ausgegangen. So wurden im Falle des 4-Aminobiphenyl bereits die entsprechenden DNA-Addukte im Blasenepithel von humanen Blasenkrebs-Biopsien nachgewiesen wurden [56].

Aufgrund der Mischexposition gegenüber verschiedenen aromatischen Aminen ist es an den meisten Arbeitsplätzen schwierig, die Blasenkrebsinzidenz auf ein bestimmtes Amin zurückzuführen. In der Summe wurde abgeschätzt, dass die berufliche Belastung mit aromatischen Aminen, für bis zu 25 % der Blasen Tumore in bestimmten Regionen der westlichen Länder verantwortlich ist [44].

In der Allgemeinbevölkerung ist der Tabakrauch, eine erwiesene Ursache für Blasenkrebs [57]. Der Anteil der Blasenkrebsfälle, die auf das Rauchen zurückzuführen sind, wurde für Männer auf 50 %,

für Frauen auf 20 % abgeschätzt. In weiteren epidemiologischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass neben dem Raucherstatus vor allem der N-Acetylierungs-Phänotyp von entscheidender Bedeutung bei der Entwicklung von Blasenkrebs ist. In der Gruppe der Patienten liegt der Anteil an langsamen Acetylierern deutlich höher als in der gesunden Kontrollgruppe [32, 33] (vergleiche Kapitel: Metabolismus der aromatischen Amine).

4 Aminoaromaten und Analytik

Die bisher empfindlichste Methode zur Bestimmung von Aminoaromaten im Urin wurde von Riedel und Mitarbeitern kürzlich vorgelegt [8]. Sie beruht auf einer saueren Hydrolyse der im Urin ausgeschiedenen Konjugate der Aminoaromaten, gefolgt von einer Derivatisierung mittels Pentafluorpropionsäureanhydrid, kapillargaschromatographischer Trennung und dem Nachweis der Analyte mittels negativer chemischer Ionisation. Mit dieser Methode ist es möglich, in den unteren ng/l-Bereich vorzudringen und die innere Belastung der nicht rauchenden Allgemeinbevölkerung mit zweikernigen aromatischen Aminen wie den Aminobiphenylen und den Naphthylaminen zu erfassen. Das von Riedel [8] angewandte Verfahren stellt eine Weiterentwicklung und Optimierung der von Seidel [7] publizierten GC/MS-Methode dar [7]. Diesen Autoren ist es ebenfalls gelungen, Aminobiphenyle und Naphthylamine im Urin von Rauchern und Nichtraucher zu quantifizieren. Andere, bisher verwendete analytische Methoden waren deutlich weniger empfindlich und spezifisch. Dies betrifft vor allem Methoden, bei denen Hochdruckflüssigkeitschromatographie [5, 58, 59, 60, 61] oder die Gaschromatographie in Verbindung mit verschiedenen Detektoren [62, 63] zum Einsatz kommt. Zur Bestimmung der inneren Belastung durch einkernige Aminoaromaten, die sich vom Benzol und vom Toluol ableiten, haben Weiss und Angerer [64] eine GC/MS-Methode erfolgreich eingesetzt. Nach einer Hydrolyse der Urinproben wurden die Aminoaromaten flüssig/flüssig extrahiert und anschließend mit Pentafluorpropionsäure derivatisiert. Die Trennung der Analyte erfolgte kapillargaschromato-

graphisch, die Detektion mittels Massenspektrometrie. Allerdings gelang es nicht die von Weiss und Angerer angewandten Elektronenstoßionisation nicht die Nachweisgrenze zu erzielen, die zur Erfassung der zweikernigen Aminoaromaten im Urin notwendig gewesen wäre. Die mit dieser Methode erzielten Nachweisgrenzen lagen zwischen 0,05 und 0,4 µg/l und damit etwa eine Zehnerpotenz höher als die, die mit der negativen chemischen Ionisation (NCI) zu erreichen gewesen wäre.

5 Human-Biomonitoring von Aminoaromaten

Grundsätzlich stehen heute zwei Möglichkeiten zur Verfügung, die innere Belastung durch aromatische Amine abzuschätzen:

- die Bestimmung der Aminoaromaten im Urin, nachdem man die Konjugate, vor allem die Acetylarylamine, einer Hydrolyse unterworfen hat,
- die Bestimmung der Hämoglobinaddukte der Aminoaromaten in Form der daraus freigesetzten ursprünglichen Arylamine.

Die Bestimmung der Hb-Addukte weist mehrere Vorteile auf. Sie gibt die Belastung der letzten Monate wider. Die Lebensdauer der Erythrozyten beträgt rund 120 Tage, sodass es über diese Zeit hinweg zu einer Aufsummierung der Einzeldosen in Form der Hb-Addukte kommt. Darüber hinaus ist es im Falle der Aminoaromaten erwiesen, dass ihre Hb-Addukt-konzentration denjenigen der DNA-Addukte proportional sind [65]. Die Hb-Addukte der Aminoaromaten bieten darüber hinaus die grundsätzliche Möglichkeit, auf das Krebsrisiko zu schließen. Allerdings liegen derzeit nicht genügend Daten zu Hb-Addukten von Aminoaromaten bei der Allgemeinbevölkerung vor, um entsprechende Referenzwerte ableiten zu können.

Anders verhält es sich bei der Ausscheidung von Aminoaromaten im Urin. Hier liegen in Deutschland zwei größere Studien vor, die es zulassen, die Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung zu beschreiben [66, 67] (■ **Tabelle 5** und **6**). Anders als bei den Hb-Addukten

Tabelle 5:

Aromatische Amine im Urin [$\mu\text{g/l}$] der nicht rauchenden Allgemeinbevölkerung (n = 856) [67]

Substanz	Anteile > NWG (%)	Median	95%	Bereich
Anilin	92,9	2,99	14,49	< 0,1 – 384,0
o-Toluidin	14,1	< 0,05	0,19	< 0,05 – 34,3
m-Toluidin	43,9	< 0,05	0,24	< 0,05 – 77,8
p-Toluidin	41,1	< 0,05	1,23	< 0,05 – 234,9
o-Anisidin	89,0	0,21	1,04	< 0,05 – 8,7
3-Chloranilin	2,8	< 0,05	0,24	< 0,05 – 5,2
4-Chloranilin	61,4	< 0,05	0,98	< 0,05 – 42,1
3,4-Dichloranilin	57,0	< 0,05	0,42	< 0,05 – 5,8
3,5-Dichloranilin	38,7	< 0,05	4,28	< 0,05 – 32,5

Tabelle 6:

Aminoaromaten im Urin [ng/l] der nicht rauchenden Allgemeinbevölkerung (n = 81) [12]

Substanz	Anteil > BG (%)	Median	95%	Bereich
Anilin	100	1880	10900	k.A. – 130000
o-Toluidin	77	33,3	110,0	< 0,71 – 167
m-Toluidin	75	23,9	71,3	< 10,7 – 100
p-Toluidin	65	25,9	272,0	< 1,12 – 407
1-Aminonaphthalin	31	< 0,55	28,2	< 0,55 – 250
2-Aminonaphthalin	52	0,9	31,2	< 0,43 – 105
2-Aminobiphenyl	86	5,8	56,6	< 0,32 – 176
3-Aminobiphenyl	2	< 0,68	< 0,68	< 0,68 – 5,3
4-Aminobiphenyl	51	0,5	6,0	< 0,25 – 13

beschreibt die Aminoaromatenkonzentration im Urin die kurz zurückliegende Exposition. Die meisten Aminoaromaten werden innerhalb von zwei bis drei Tagen eliminiert. Ihre Halbwertszeiten liegen zwischen drei und vier Stunden [68]. Gegenüber den Hb-Addukten bietet die Bestimmung der Aminoaromaten im Urin den Vorteil, dass damit besser auf die Quellen der erst kurz zurückliegenden Belastung geschlossen werden kann. Nicht zu vernachlässigen ist auch die Tatsache, dass die Harnblase das Zielorgan der Aminoaromaten darstellt. Man darf also erwarten, dass eine gewisse Proportionalität zwischen den im Urin ausgeschiedenen Aminoaromaten und der in der Harnblase wirksamen Konzentration an Nitreniumionen besteht, die als ultimales kanzerogenes Agens der Aminoaromaten gelten.

6 Belastung der Allgemeinbevölkerung durch Aminoaromaten

Die hier zur Diskussion stehenden Arylamine (Anilin, o-, m-, p-Toluidin, o-Anisidin, 3,4-Chloranilin, 3,4-, 3,5-Dichloranilin, 2-Naphthylamin und 4-Aminobiphenyl) repräsentieren die heute bekannten Quellen einer Aminoaromatenbelastung. Dabei handelt es sich um das Tabakrauchen, Pestizide, Haarfärbemittel sowie Azofarbstoffe in Textilien und Leder. Diese Auswahl bildet die Grundlage für eine in Bayern in den Jahren 2003 und 2004 durchgeführte Studie zur Aminoaromatenbelastung der Allgemeinbevölkerung. Diese Studie wurde finanziert vom Bayerischen Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz. Sie wurde gemeinsam vom Bayerischen Landesamt für Gesund-

heit und Lebensmittelsicherheit und dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Es wurden insgesamt 1004 Personen in die Studie einbezogen, die durch über ganz Bayern verteilte Gesundheitsämter zur Teilnahme aufgefordert wurden. Dies geschah durch die lokalen Zeitungen, Informationskampagnen und Telefonanrufe bei zufällig ausgewählten Personen. Die Teilnehmerrate betrug 20,7%. Die Teilnehmer (592 Frauen, 511 Männer) waren zwischen drei und 84 Jahre alt (Altersmedian 42 Jahre). Es waren 893 Erwachsene (> 18 Jahre), 18 Heranwachsende (≥ 15 Jahre ≤ 18 Jahre) und 93 Kinder (< 15 Jahre). Davon waren 856 Nichtraucher. Die Teilnehmer beantworteten einen umfangreichen Fragebogen mit den üblichen anamnestischen Daten wie Alter, gewisse Vorerkrankungen etc. Außerdem wurden mögliche Quellen einer Aminoaromatenbelastung wie Tabakrauchen, Tragen farbiger Kleidung, Ernährungsverhalten etc. erhoben. Von den Probanden wurde je eine Blutprobe und eine Urinprobe gewonnen. Zur Bestimmung der Aminoaromatenkonzentrationen in Urinproben wurde die von [64] publizierte Methode verwendet. Die Analysen erfolgten unter den Bedingungen der statistischen Qualitätssicherung. Die Ergebnisse für die 856 Nichtraucher sind in **■ Tabelle 6** zusammengefasst [67].

Der Einfluss des Tabakrauchens auf die Konzentration der einkernigen Aminoaromaten im Urin erwies sich in dieser Studie als gering. Nur o- und m-Toluidin sowie o-Anisidin wiesen im Urin von Rauchern signifikant höhere Konzentrationen auf als im Urin von Nichtrauchern. Ein Zusammenhang zwischen dem Tabakrauchen und der Konzentration der Aminoaromaten im Urin machte sich nur in einer einzigen, allerdings nur schwach signifikanten Korrelation zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten und der m-Toluidinkonzentration im Urin bemerkbar [67]. Wie andere Studien zeigen (Tab. 1) sind die Ergebnisse dieser Studie nicht konsistent. Das heißt andere Studien finden Zusammenhänge zwischen dem Tabakrauchen und der Ausscheidung anderer Aminoaromaten im Urin. Diese Ergebnisse weisen, wie bereits

eingangs erwähnt, darauf hin, dass sich die Ausscheidung der Aminoaromaten im Urin aus einer Vielzahl von Quellen speist von denen das Rauchen offenbar nicht zu den wichtigsten gehört.

Bei den Nichtrauchern ergab sich folgendes: In nur 2,8 % und 14,1 % der untersuchten Urinproben wurden 3-Chloranilin beziehungsweise o-Toluidin gefunden. Die anderen Aminoaromaten ließen sich in 41,1 % (p-Toluidin) bis 92,9 % (Anilin) in den untersuchten Urinproben nachweisen. Die höchsten Konzentrationen wurden für Anilin (384,0 µg/l) und für p-Toluidin (234,9 µg/l) gemessen. Die höchsten Konzentrationen der anderen Aminoaromaten lagen zwischen 5,2 µg/l (3-Chloranilin) und 77,8 µg/l (m-Toluidin). 2-Naphthylamin sowie 4-Aminobiphenyl wurden nicht gefunden.

Die Datenbasis zur Ausscheidung von Naphthylaminen und Aminobiphenylen im Urin der Allgemeinbevölkerung ist ungleich schmaler als für die bereits diskutierten Aminoaromaten. Im Rahmen einer Studie des Umweltforschungsplans hat [12] die Urinproben von 81 Nichtrauchern hinsichtlich der Ausscheidung der isomeren Naphthylamine und Aminobiphenyle bestimmt. Diese Ergebnisse sind in **■ Tabelle 6** zusammengefasst.

Während Seidel [12] alle Isomeren dieser zweikernigen Aminoaromaten im Urin findet, können zur Erfassung und Bewertung der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung derzeit nur die Ergebnisse für die Ausscheidung von 2-Naphthylamin und 4-Aminobiphenyl herangezogen werden. Nur diese beiden Verbindungen wurden auch von anderen Autoren in Urinproben nachgewiesen (vergleiche **■ Tabelle 1**). Damit fehlt bisher eine Bestätigung, dass auch 2- und 3-Aminobiphenyl sowie 1-Naphthylamin in Urinproben der Allgemeinbevölkerung auftreten.

7 Evaluierung von Referenzwerten für Aminoaromaten im Urin

Der Referenzwert ist definiert als das 95. Perzentil der Messwerte der Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium der jeweiligen Referenzpopulation [72]. Er wird aus dem 95 %-Konfi-

denzintervall des 95. Populationsperzentils abgeleitet und möglichst als gerundeter Zahlenwert angegeben.

Die hier abgeleiteten Referenzwerte basieren auf der bisher größten in Deutschland durchgeführten Studie zur Aminoaromatenbelastung der Allgemeinbevölkerung. Dabei wurden neben 148 Rauchern 856 Nichtraucher untersucht [67]. Anhand der Ergebnisse dieser Studie (Tab. 5) wurden folgende **Referenzwerte für nichtrauchende Erwachsene** abgeleitet:

— Anilin	14500 ng/l
— o-Toluidin	200 ng/l
— m-Toluidin	250 ng/l
— p-Toluidin	1250 ng/l
— o-Anisidin	1100 ng/l
— 3-Chloranilin	250 ng/l
— 4-Chloranilin	1000 ng/l
— 3,5-Dichloranilin	4300 ng/l
— 3,4-Dichloranilin	450 ng/l.

Von den zweikernigen Aminoaromaten lässt sich derzeit lediglich für 2-Naphthylamin ein Referenzwert in Höhe von etwa 30 ng/l für Nichtraucher zur Diskussion stellen.

Die Ergebnisse der weiteren Studien, die Daten zur Konzentration von Aminoaromaten in Urinproben der deutschen Allgemeinbevölkerung enthalten, wurden nicht zur Ableitung der Referenzwerte herangezogen (Tab. 1, 6). Sie weisen eine deutlich schmalere und wesentlich weniger repräsentative Datenbasis auf. Ob auch methodische Unterschiede für die möglicherweise nur scheinbaren Unterschiede ursächlich sind, kann hier nicht geklärt werden.

Obwohl es sich, wie oben ausgeführt, beim Tabakrauchen weder um einen konsistenten noch um einen besonders wichtigen Einflussfaktor auf die Aminoaromatausscheidung handelt, wurden aus Gründen anerkannter wissenschaftlicher Prinzipien nur für Nichtraucher Referenzwerte erarbeitet. Darüber hinaus ließe es auch die Datenlage nicht zu, für Raucher Referenzwerte abzuleiten.

Bei der Anwendung dieser Referenzwerte ist zu beachten, dass in diesen Konzentrationsbereichen mit analytischen Unsicherheiten von $\pm 20\%$ zu rechnen ist. Dies zeigen die Erfahrungen aus den Ringversuchen der arbeits- und umwelt-

medizinisch-toxikologischen Analysen, die von der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin durchgeführt werden [69]. Darüber hinaus ist bei der Beurteilung, ob eine Überschreitung des Referenzwertes für einen Stoff im Urin vorliegt, darauf zu achten, dass der Kreatiningehalt im Urin zwischen 0,5 und 2,5 g/l lag [70].

Es sei nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Referenzwerte statistisch ermittelte Werte sind, die per se nichts über die gesundheitliche Bedeutung der Belastung aussagen [71, 72]. Das heißt, eine Überschreitung des Referenzwertes muss keine Gesundheitsgefahr bedeuten, ebenso wie eine Unterschreitung des Wertes nicht beweist, dass keine Gesundheitsgefahr besteht. Referenzwerte werden für die Beurteilung, ob bestimmte Personengruppen oder Einzelpersonen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung besonders stark mit einem Schadstoff belastet sind, eingesetzt.

8 Maßnahmen bei Überschreitung des Referenzwertes

In den Fällen, in denen der Referenzwert überschritten ist, sind Kontrollmessungen angezeigt. Extrem verdünnte oder konzentrierte Urinproben sind für Kontrolluntersuchungen auszuschließen. Zuverlässige und bestätigte Überschreitungen der Referenzwerte sollten Anlass für eine umweltmedizinische Quellensuche im Rahmen der Verhältnismäßigkeit sein. Als mögliche Quellen kommen die im Kapitel „Quellen der Belastung“ genannten in Frage.

Weitere Informationen zur Arbeit der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes stehen zur Verfügung unter: <http://www.uba.de/gesundheit/monitor/index.htm>.

Danksagung

Die Kommission dankt Herrn Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Angerer, Bochum, für die Erarbeitung der Stellungnahme und Herrn Dr. Michael Schumann, Hamburg, und Frau Christine Schulz, Berlin, für die kritischen Hinweise und fachlichen Ergänzungen.

Literatur

1. Rehn L (1895) Blasengeschwulste bei Fuchsinarbeitern. *Arch Klein Chir.* 50:588–600
2. Schmähl D (1988) Combination effects in chemical carcinogenesis. VCH Verlagsgesellschaft mbh, Weinheim
3. Weiss T (2005) Entwicklung und Anwendung analytischer Methoden zum Biologischen Monitoring und Biochemischen Effektmonitoring von aromatischen Aminen im Rahmen arbeits- und umweltmedizinischer Fragestellungen. Erlangen:192
4. Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG et al. (1996) Monitoring of aromatic amine exposure in workers at a chemical plant with a known bladder cancer Excess. *J Natl Cancer Inst.* 88(15):1046–1052
5. Riffelmann M, Müller G, Schmieding W, Popp W, Norporth K (1995) Biomonitoring of urinary aromatic amines and arylamine hemoglobin adducts in exposed workers and non-exposed control persons. *Int Arch Occup Environ Health* 68(1):36–43
6. El-Bayoumy K, Donahue JM, Hecht SS, Hoffmann D (1986) Identification and quantitative determination of aniline and toluidines in human urine. *Cancer Research*, 46(12 1):6064–6067
7. Seidel A, Grimmer G, Dettbarn G, Jacob J (2001) Nachweis von kanzerogenen aromatischen Aminen im Harn von Nichtraucherern. *Umweltmed Forsch Prax* 6(4):213–220
8. Riedel K, Scherer G, Engl J, Hagedorn H, Tricker AR (2006) Determination of three carcinogenic aromatic amines in urine of smokers and nonsmokers. *Journal of Analytical Toxicology.* 30(3):187–195
9. Wittke K, Hajimiragha H, Dunemann L, Begerow J (2001) Determination of dichloroanilines in human urine by GC-MS, GC-MS-MS, and GC-ECD as markers of low-level pesticide exposure. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 5, 755(1–2):215–228
10. Gunderson EL (1995 A) Dietary intake of pesticides, selected elements and other chemicals. *J AOAC int.* 78:910–921
11. LGL Bayern (2007) Band 1 der Schriftenreihe „Lebensmittelsicherheit in Bayern“
12. Seidel A (2005) Ermittlung von Quellen für das Vorkommen von Nitro-/Aminoaromaten im Urin von Nichtrauchern. Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (UFOPLAN), Förderkennzeichen 202 61 218/01
13. Chiang TA, Peifen W, Ying LS, Wang LF, Ko YC (1999) Mutagenicity and aromatic amine content of fumes from heated cooking oils produced in Taiwan. *Food and Chemical Toxicology* 37(2–3): 125–134
14. Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK (2001) Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer* 91:575–579
15. Gago-Dominguez M, Chan KK, Ross RK, YU MC (2001) Permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer* 94:905–906
16. Gago-Dominguez M, Bell DA, Watson MA, Yuan JM, Castelao JE, Hein DW et al. (2003) Permanent hair dyes and bladder cancer: risk modification by cytochrome P450 1A2 and N-acetyltransferases 1 and 2. *Carcinogenesis* 24:483–489
17. Andrew AS, Schned AR, Heaney JA, Karagas MR (2004) Bladder cancer risk and personal hair dye use *International Journal of Cancer.* 109(4): 581–586
18. Turesky RJ, Freeman JP, Holland RD et al. (2003) Identification of Aminodiphenyl derivatives in commercial hair dyes. *Chem Res Toxicol* 16(9): 1162–1173
19. Bedarfsgegenständeverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 23. Dezember 1997 (BGBl. 1998 I S. 5), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 16. Juni 2008 (BGBl. I S. 1107)“ Stand: Neugefasst durch Bek. v. 23.12.1997; 1998 I 5; zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 16.6.2008 I 1107
20. EU-RICHTLINIE 2002/61/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 19. Juli 2002 zur 19. Änderung der Richtlinie 76/769/EWG des Rates betreffend Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen (Azofarbstoffe)
21. Palmiotti G, Pieraccini G, Moneti G, Dolara P (2001) Determination of the levels of aromatic amines in indoor and outdoor air in Italy. *Chemosphere* 43(3):355–361
22. Luceri F, Pieraccini G, Moneti G, Dolara P (1993) Primary aromatic amines from side-stream cigarette smoke are common contaminants of indoor air. *Toxicol Ind Health* 9(3):405–413
23. Korinith G, Weiss T, Penkert S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H (2007) Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med* 64(6):366–72
24. DFG (2010) (Deutsche Forschungsgemeinschaft) MAK- und BAT-Werte Liste 2010. Weinheim, Wiley-VCH
25. Marquardt H, Schäfer S (1994) Lehrbuch der Toxikologie. Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich, BI Wissenschaftsverlag
26. DFG (2007) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten: Anilin. Wiley-VCH, 42. Lieferung
27. DFG (2007) (Deutsche Forschungsgemeinschaft) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe – Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründung. Anilin. Weinheim, Wiley-VCH. 34. Lieferung
28. Kadlubar FF, Miller JA, Miller EC (1977) Hepatic Microsomal N-Glucuronidation and Nucleic Acid Binding of N-Hydroxy Arylamines in Relation to Urinary Bladder Carcinogenesis. *Cancer Research* 37(3):805–814
29. Oglesby LA, Flammang TJ, Tullis DL, Kadlubar FF (1981) Rapid absorption, distribution, and excretion of carcinogenic N-hydroxy-arylamines after direct urethral instillation into the rat urinary bladder. *Carcinogenesis* 2(1):15–20
30. Kiese M (1974) Methemoglobinemia: A comprehensive treatise. Cleveland, USA, CRC Press Inc
31. Lewalter J, Korallus U (1985) Blood protein conjugates and acetylation of aromatic amines. New findings on biological monitoring. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 56(3):179–196
32. Hanssen HP, Agarwal DP, Goedde HW (1985) Association of N-acetyltransferase polymorphism and environmental factors with bladder carcinogenesis. Study in a North German population. *European Urology* 11(4):263–266
33. Lower Jr. GM, Nilsson T, Nelson CE (1979) N-acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer: Approaches in molecular epidemiology. Preliminary results in Sweden and Denmark. *Environmental Health Perspectives* 29:71–79
34. Mommsen S, Barfod NM, Agaard J (1985a) N-acetyltransferase phenotypes in the urinary bladder carcinogenesis of a low-risk population. *Carcinogenesis* 6(2):199–201
35. Mommsen S, Wolf H (1985b) N-acetyltransferase phenotypes in bladder tumour patients with and without carcinoma in situ in selected site biopsies. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 19(3):203–204
36. Lewalter J, Neumann HG (1998) Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (Biomonitoring) Teil XII. Die Bedeutung der individuellen Empfindlichkeit beim Biomonitoring. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin* 33(8):352–364
37. McGill DB, Motto JD (1974) An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline. *N Engl J Med* 291(6):278–282
38. Freudenthal RI, Stephens E, Anderson DP (1999) Determining the potential of aromatic amines to induce cancer of the urinary bladder. *Int J Toxicol* 18:353–359
39. Case RAM, Hosker ME, McDonald DB, Pearson JT (1954) Tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of ceratin dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part I. *Br J Ind Med* 11:75–104
40. Melick WF (1972) Bladder carcinoma and xenylamine. *New Engl J Med* 287:1103
41. Melamed MR (1972) Diagnostic cytology of urinary tract carcinoma. A review of experience with spontaneous and carcinogen induced tumors in man. *Eur J Cancer* 8:287–292
42. Zack JA, Gaffey WR (1983) A mortality study of workers employees at the Monsanto Company plant in Nitro, West Virginia. *Environ Sci Res* 26:575–591
43. DFG (1989) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe – Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung: 4-Aminobiphenyl, Wiley-VCH 4. Lieferung
44. Vineis P, Pirastu R (1997) Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control* 8:346–355
45. Ward EM, Dankovic DA (1991) Bladder cancer in workers exposed to aniline – letter response. *J Natl Cancer Inst* 83:1508
46. Markowitz SB, Levin K (2004) Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. *J Occup Environ Med* 46(2):154–160
47. DFG (1990) Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten: p-Chloranilin, Wiley-VCH 42. Lieferung
48. IARC (International Agency for Research on Cancer) (1993) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 57: Occupational exposure of hairdressers an barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines: para-Chloroaniline
49. IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 73: Some chemicals that cause tumors of the kidney or urinary bladder and some other substances: ortho-Anisidine
50. IARC (International Agency for Research on Cancer) (1982) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 27: ortho- und para-Anisidine and their hydrochlorides
51. NCI, National Cancer Institute (1979) Techn. Rep. Ser No. 189, Bethesda, MD 20014, USA
52. NTP, National Toxicology Program (1989) Techn. Rep. Ser. No. 351

53. IARC (International Agency for Research on Cancer) (1972) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 1: Some inorganic substances, chlorinated hydrocarbons, aromatic amines, N-nitroso compounds and natural products: 4-Aminobiphenyl. Lyon
54. IARC (International Agency for Research on Cancer) (1974) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 4: Some aromatic amines, Hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents: Aniline, 2-Naphthylamine
55. IARC (International Agency for Research on Cancer) (2000) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 77: Some Industrial Chemicals: ortho-Toluidine
56. Airolidi L, Orsi F, Magagnotti C, Coda R, Randone D, Casetta G, Peluso M, Hautegeuille A, Malaveille C, Vineis O (2002) Determinants of 4-Aminobiphenyl-DNA adducts in bladder cancer biopsies. *Carcinogenesis* 23 (5):861–866
57. IARC (International Agency for Research on Cancer) (2002) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking
58. Angerer J, Lewalter J, Neumann HG, Schaller KH (1985) Aromatic Amines. In: Angerer J, Schaller KH: *Analysis of Hazardous Substances in Biological Materials*. Vol. 1: Wiley-VCH
59. Will W (1985) Determination of vinclozolin metabolites in human urine by HPLC and electrochemical detection. *Fresenius J Anal Chem* 353:215–218
60. Teass AW, DeBord DG, Brown KK, Cheever KL, Stettler LE, Savage RE, Weigel WW, Dankovic D, and Ward E (1993) Biological monitoring for occupational exposures to o-toluidine and aniline. *Int Arch Occup Environ Health* 65:115–118
61. Brown KK, Teass AW, Simon S, Ward EM (1995) A biological monitoring method for o-toluidine and aniline in urine using high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 10(6):557–565
62. Lewalter J, Biedermann P (1994): Aromatic Amines. In: Angerer J, Schaller KH: *Analysis of Hazardous Substances in Biological Materials*. Vol. 4, Wiley-VCH
63. Wittke K (2001) Bestimmung von Markern nicht-persistenter Pflanzenschutzmittel und polyzyklischer Kohlenwasserstoffe in Körperflüssigkeiten umweltbelasteter Personen. Dissertation Technische Universität Clausthal
64. Weiss T, Angerer J (2002) Simultaneous determination of various aromatic amines and metabolites of aromatic nitro compounds in urine for low level exposure using gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 778 (1–2):179–192
65. Neumann HG, Ewers U (2003) Die Stellung des biochemischen Effektmonitorings im Konzept des Human-Biomonitorings. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 46:891–895
66. Weiss T, Ewers U, Flieger A, Angerer J (2000) Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung mit Amino- und Nitroaromatischen Verbindungen. *Umweltmed Forsch Prax* 5(2):101–106
67. Kütting B, Göen T, Schwegler U, Fromme H, Uter W, Angerer J et al. (2009) Monoarylamines in the general population – A cross-sectional population-based study including 1004 bavarian subjects. *Int J Hyg Environ Health* 212(3):298–309
68. Richter E: Aromatische Amine. In: Marquardt H, Schäfer SG (1994) *Lehrbuch der Toxikologie*. BI Wissenschaftsverlag Mannheim
69. Angerer J, Göen Th, Lehnert G (1998) Mindestanforderungen an die Qualität von umweltmedizinisch-toxikologischen Analysen. *Umweltmed Forsch Prax* 3 (5):307–312
70. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2005) Normierung von Stoffgehalten im Urin – Kreatinin. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 48(5):616–618
71. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (1996) Konzept der Referenz und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 39:221–224
72. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2009) Addendum zum Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 52(8):874–877
73. Labat L, Thomas J, Dehon B, Humbert L, Leleu B, Nisse C et al. (2006) Assessment of occupational exposure to ortho-toluidine using gas chromatography-mass spectrometry. *Acta Clin Belg Suppl* (1):63–67
74. Wirkstoffe in Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel (2000) In: *Chemie-Wirtschaftsförderungs-Gesellschaft (Hrsg): Physikalisch-chemische und toxikologische Daten, 3., neubearbeitete Auflage, BLV-Verl.-Ges., München/Wien/Zürich*