

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

## Formaldehyd und Human-Biomonitoring

Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes

Die umweltmedizinische Bedeutung von Formaldehyd beruht im wesentlichen auf

- der sensibilisierenden Wirkung durch Hautkontakt,
- der lokal reizenden Wirkung auf die Schleimhäute der Augen und oberen Atemwege,
- der möglicherweise krebserzeugenden Wirkung beim Menschen und
- einer weiten Verbreitung [1–3].

Zur Überwachung einer möglichen Formaldehyd-Exposition mit Hilfe des Human-Biomonitoring werden (leider) in der umweltmedizinischen Praxis (häufig) die Bestimmung des Formaldehyd-metaboliten Ameisensäure im Urin, aber auch die direkte Formaldehydbestimmung im Blut herangezogen. Im folgenden wird ausgeführt, daß die Formiatkonzentration (Ameisensäure) im Urin und die Formaldehydkonzentration im Blut als Parameter im Rahmen eines Human-Biomonitorings im umweltmedizinischen Bereich nicht geeignet sind, eine erhöhte Exposition durch Formaldehyd anzuzeigen. Schätzungen gehen davon aus, daß die tägliche inhalative Formaldehyd-Aufnahme des Menschen über die Außenluft durchschnittlich bei 0,05 mg, über die Wohn-Innenraumluft im Mittel um 1 mg und durch aktives Rauchen von 20 Zigaretten pro Tag zusätzlich bei 1 mg liegt. Die tägliche nahrungsbedingte Aufnahme von Formaldehyd hängt von der Zusammensetzung der Nahrung ab und schwankt durchschnittlich zwischen 1 und 15 mg. Die Konzentrationen im Trinkwasser liegen normalerweise unterhalb von 0,1 mg/l, so daß mit einer durchschnittlichen Aufnahme von unter 0,2 mg/Tag dieser Expositionspfad weniger stark ins Gewicht fällt [3].

Formaldehyd wird nicht nur exogen aufgenommen, sondern kommt als endogenes Stoffwechselprodukt in allen Geweben vor. Er entsteht bei der Dehydrogenierung von Methanol, bei der oxidativen Demethylierung, bei der Aminooxidation und bei der Peroxidation von ungesättigten Fettsäuren. Durch die spezifisch wirkende Formaldehyd-Dehydrogenase (FDH) wird er zu Ameisensäure umgewandelt. Dieses Enzym benötigt Glutathion als Cofaktor. FDH kommt in den Erythrozyten und in der Leber vor und baut Formaldehyd mit einer Halbwertszeit von 1,5 min zu Ameisensäure ab [4].

Ameisensäure ist jedoch kein spezifisches Abbauprodukt von Formaldehyd, sondern entsteht als ein Metabolit von verschiedenen endogen gebildeten bzw. mit der Nahrung aufgenommenen Verbindungen (z. B. Methanol, Aceton u. a.). Sie wird teilweise mit dem Urin ausgeschieden (ca. 30 %) und teilweise weiter zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O verstoffwechselt [4]. Außerdem entsteht sie, abhängig vom Folsäuregehalt, im Stoffwechsel essentieller Aminosäuren wie Glycin, Histidin, Tryptophan und Serin und bei der Synthese von Purinen, Pyrimidinen, Methionin und Cholin [4,5].

Die renale Ausscheidung von Formiat wird überwiegend durch die im normalen Stoffwechsel endogen gebildete Ameisensäure bestimmt. Dieser Beitrag ist meist größer als die Aufnahme durch Nahrungsmittel und der Anteil, der durch die Umwandlung verschiedener Schadstoffe wie Aceton,

Methanol und Formaldehyd beigesteuert wird [6]. Die Schwankungsbreite der Formiat-ausscheidung ist sowohl inter- wie auch intraindividuell groß (Tabelle 1).

Tabelle 1

**Intraindividuelle Variabilität der Ameisenkonzentration\* [7]**

Versuchsperson	Ameisensäure (mg/g Kreatinin) im	
	Morgenerurin	Nachmittagsurin
1	7,7 - 26,2	2,7 - 12,0
2	8,1 - 17,1	12,2 - 21,1
3	2,9 - 9,7	7,2 - 20,0
4	4,8 - 18,4	3,0 - 17,0
5	7,9 - 16,3	7,0 - 28,2

\* Angegeben sind jeweils die niedrigsten und höchsten Werte von 5 Meßtagen

Verschiedene Studien wurden durchgeführt, um die Formiat-Konzentration im Urin von kurzzeitig, langfristig und nicht-exponierten Personen zu bestimmen. In den Tabellen 2 und 3 sind Werte aus zwei Studien zusammengefaßt.

Tabelle 2

**Konzentrationen von Ameisensäure im Urin von beruflich nicht-exponierten Personen**

	Heinzow und Ellrott (1992) [6]				Schmid et al. (1994) [5]			
	n = 94				n = 70			
	Median	95. Perz.	Min.	Max.	Median	95. Perz.	Min.	Max.
Konz. [mg/l Urin]	12	60	1	190	13,6	--	1,0	95,1

Schmid et al. [5] stellten fest, daß die auf das Urinvolumen bezogenen Formiatausscheidung nach Exposition durch Formaldehyd zwar auf Gruppenbasis signifikant erhöht war, aber zwischen der individuellen Ameisensäureausscheidung vor und nach der Formaldehydexposition kein signifikanter Zusammenhang bestand. Wenn die Ausscheidung auf den Kreatiningehalt bezogen wurde, ließ sich auch auf Gruppenbasis kein signifikanter Unterschied feststellen. Ebenso wurde zwischen Ernährungsgewohnheiten, Geschlecht, Rauchgewohnheiten, Beruf und Krankheiten einerseits und der Höhe der Formiatausscheidung andererseits keine Korrelation gefunden [5, 6]. Heinzow und Ellrott stellten einzig eine Korrelation zwischen der Höhe der Ameisensäureausscheidung und dem Alter fest: Die höhere Ameisensäurekonzentration im Urin im fortgeschrittenen Alter wird auf ein größeres Defizit an Folsäure zurückgeführt. Weiter stellten Heinzow und Ellrott bei sieben Probanden nach einmaliger oraler Zufuhr von 10 mg Methanol/ kg Körpergewicht eine durchschnittliche 1,5fache Erhöhung der Formiatausscheidung fest, die aber im Rahmen der intraindividuellen Tagesschwankungen lag. Andere Autoren dagegen weisen auf eine signifikante Erhöhung der Ameisensäureausscheidung nach erhöhter Formaldehydexposition hin. Eine Zusammenstellung der

Ergebnisse verschiedener Studien findet sich bei Schiwara [7], wobei auf zwei weitere Fehlerquellen hingewiesen wird:

1. Es ist nicht nur der Zeitpunkt der Probenahme von Bedeutung, sondern auch der Weitertransport und die Lagerung der Probe. Werden die Proben bei Raumtemperatur gelagert bzw. transportiert, kommt es zu einer Veränderung der Ameisensäurekonzentration. Je nach pH-Wert, Citrat- und Sauerstoffkonzentration können Bakterien für eine Produktion oder für einen Abbau von Formiat im Urin sorgen. Durch Zugabe von Eisessig oder Thymol in Isopropanol kann dies verhindert werden.
2. Es ist unklar, zu welchem Zeitpunkt nach einer Exposition die Formiatkonzentration im Harn am höchsten ist. Teilweise wurden die Proben unmittelbar nach Ende der Exposition gewonnen, teilweise erst Stunden später, wobei die Konzentrationen zu einem späteren Zeitpunkt anscheinend höher liegen als unmittelbar nach Beendigung der Exposition.

Schiwara [7] berechnete die mögliche Erhöhung der Formiatusscheidung nach einer erhöhten Aufnahme von Formaldehyd über die Raumluft. Er ging davon aus, daß etwa 30 % der Ameisensäure mit dem Urin ausgeschieden werden, während etwa 70 % metabolisiert werden. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, reicht die theoretisch zu erwartende zusätzliche Ausscheidung selbst bei Belastungen im Bereich des MAK-Wertes von 0,5 ppm nicht aus, um in Anbetracht der intraindividuellen Schwankungsbreite von ca. 3 bis 30 mg/g Kreatinin (Tabelle 1), zu einer sicher erkennbaren Erhöhung zu führen.

Tabelle 3

**Berechnete Formaldehydaufnahme und Formiat-Ausscheidung pro Tag in Abhängigkeit der Formaldehydkonzentration in der Raumluft [7]**

Formaldehyd in der Raumluft		Inhalierter Formaldehyd	Ameisensäure im Harn
ppm	mg/m <sup>3</sup>	mg/24 h *)	mg/24 h
0,1	0,12	ca. 2	ca. 1
0,5	0,60	ca. 12	ca. 5
1,0	1,20	ca. 24	ca. 10
5,0	6,00	ca. 120	ca. 54

\* Atemvolumen = 14 l/min

Aus diesen Ausführungen wird ersichtlich, daß die Ausscheidung von Ameisensäure nicht schadstoffspezifisch ist und starken individuellen Schwankungen unterliegt. Für ein Human-Biomonitoring kann ein Parameter nur dann sinnvoll herangezogen werden, wenn er spezifisch und ausreichend empfindlich einer Schadstoffexposition zugerechnet werden kann. Eine Erhöhung der Formiatkonzentration nach Formaldehyd-Exposition wird zwar von den meisten Autoren angegeben, jedoch liegen diese Werte oft innerhalb des Referenzbereiches. Werte oberhalb des Referenzbereiches bedeuten nicht automatisch eine vorangegangene erhöhte inhalative Formaldehyd-Exposition, Werte unterhalb des Referenzbereiches schließen eine Exposition nicht aus.

**Die Formiat-Konzentration im Urin sollte daher nicht als Parameter im Rahmen eines Human-Biomonitorings im umweltmedizinischen Bereich für die Beurteilung einer erhöhten**

**Exposition durch Formaldehyd herangezogen werden. Auch eine direkte Formaldehyd-Bestimmung im Blut kommt nicht in Frage, da, wie oben erläutert, eine hohe endogene Bildungsrate und eine schnelle Eliminationsrate vorliegen.**

Liegt der Verdacht einer erhöhten Formaldehydbelastung in der Innenraumluft vor, muß er zunächst durch Messungen bestätigt werden, wobei bei der Probenahme die VDI-Richtlinie 4300 Blatt 3 [8] zu beachten ist. Ziel ist es, die Belastungsquelle zu finden und nach Möglichkeit zu entfernen, zumindest aber ihren Beitrag zur Formaldehydkonzentration soweit zu minimieren, daß langfristig der wohnhygienische Richtwert von 0,1 ppm in Aufenthaltsräumen [9, 10] deutlich unterschritten wird.

## **Literatur**

1. IARC (International Agency for Research on Cancer) (1995): **Wood Dust and Formaldehyde. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human.** Volume 62: 336
2. Pesch, B.; Schlipkötter, H.-W.; Wichmann, H.-E. (1993): **Umweltschadstoffe: VI-4, Organische Verbindungen/Formaldehyd.** In: Wichmann, H.-E; Schlipkötter; H.-W., Fülgraff, G. (Hrsg): Handbuch der Umweltmedizin. ecomed Loseblattsammlung, 1. Erg. Lfg. 6: 1-20
3. WHO (World Health Organization) (1998): **Environmental Health Criteria 89: Formaldehyde.** Geneva, 1989
4. Boeninger, M. F. (1987): **Formate in Urine as a Biological Indicator of Formaldehyd Exposure: A Review.** Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 48: 900-908
5. Schmid, K.; Schaller, K.-H.; Angerer, J.; Lehnert, G. (1994): **Untersuchungen zur Dignität der Ameisensäureausscheidung im Harn für umwelt- und arbeitsmedizinische Fragestellungen.** Zbl. Hyg. 196: 139-152
6. Heinzow, B.; Ellrott, T.(1992): **Ameisensäure im Urin - ein sinnvoller Parameter der umweltmedizinischen Diagnostik?** Zbl. Hyg. 192: 455-461
7. Schiwara, H.-W. (1992): **Ameisensäure im Harn als biologischer Indikator einer Formaldehydexposition.** Klin. Lab. 38: 418-424
8. VDI (Verein Deutscher Ingenieure) (1997): **Messung von Innenraumluftverunreinigungen. Probenahmestrategien für Formaldehyd.** VDI-Richtlinie 4300 Blatt 3. Beuth Verlag, Berlin
9. Bundesgesundheitsamt (1977): **Neuer Aufgabenbereich beim Bundesgesundheitsamt. Bewertungsmaßstab für Formaldehyd in der Raumluft.** BGA-Pressedienst 19/77
10. Bundesgesundheitsamt (1992): **Zur Gültigkeit des 0,1-ppm-Wertes für Formaldehyd.** Bundesgesundhbl. 35: 482-483