

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

1-Hydroxypyren im Urin als Indikator einer inneren Belastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) - Referenzwert für 1-Hydroxypyren im Urin

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Einleitung

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) entstehen bei der unvollständigen Verbrennung organischen Materials. Sie bestehen aus 2 oder mehr Benzolringen und treten je nach Art des pyrolytischen Prozesses und des Ausgangsmaterials in unterschiedlicher Zusammensetzung, jedoch immer als Gemisch, auf. Wegen der Vielzahl ablaufender unvollständiger Verbrennungsvorgänge sind PAK ubiquitär vorkommende Umweltkontaminanten.

Die umweltmedizinische Bedeutung dieser Substanzklasse wird geprägt durch ihre kanzerogene Wirkung, die für einzelne PAK und PAK-Gemische für den inhalativen Expositionsweg gut belegt ist. Für das Benz(a)pyren (BaP) liegen die meisten Informationen über Vorkommen und Transport in Umweltmedien sowie umfangreiche toxikologische Kenntnisse vor, sodass BaP häufig als Indikatormolekül für die PAK herangezogen wird. BaP ist nach Auffassung der führenden Expertengremien „als Krebs erzeugend für den Menschen“ anzusehen (Kat. 2) [1, 2, 3].

Da inzwischen ausreichend sensitive Untersuchungsverfahren zur Bestimmung von einzelnen PAK-Metaboliten in Urinproben von Probanden der Allgemeinbevölkerung im umweltmedizinischen Bereich zur Verfügung stehen und repräsentative Daten zur Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland vor-

liegen, hat die Kommission Human-Biomonitoring in dieser Stellungnahme einen Referenzwert für 1-Hydroxypyren im Urin für die nicht rauchende Allgemeinbevölkerung in Deutschland abgeleitet. Im Vergleich mit diesem Wert können individuelle, anlassbezogene Human-Biomonitoring-Ergebnisse bewertet werden. Zur Ausscheidung weiterer PAK-Metabolite im Urin liegen bisher weniger umfangreiche Daten vor, sodass Referenzwerte dafür derzeit nicht abgeleitet werden.

Über die Verteilung von PAK in der Umwelt sowie über die Toxikologie dieser Substanzgruppe geben eine Reihe von Monographien Auskunft, auf die im Folgenden auszugsweise und auf Human-Biomonitoring-Untersuchungen fokussiert Bezug genommen wird [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Verwendung, Vorkommen und Verbreitung in der Umwelt

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) bilden eine Gruppe von organischen Verbindungen, die in der Umwelt als Verunreinigungen der Luft, des Wassers und der Böden weit verbreitet sind [4, 11].

Einzelfeuerung mit Kohle, Abgas von Kraftfahrzeugen, Kokereien, Stahl- und Aluminiumproduzenten sowie die Erdöl verarbeitende Industrie tragen zur ubiquitären Verbreitung der PAK bei. PAK

sind in Kfz-Abgasen, Flugasche, gebrauchtem Schmieröl, Bitumen, Teer, Ruß, Räucherrauch, Zigarettenrauch etc. enthalten. Die freigesetzten PAK verbreiten sich, an Staubpartikel der Luft gebunden, ubiquitär in der Umwelt. Mehr als 80% der PAK werden in der PM_{2,5}-Fraktion gefunden. Durch Luftreinhaltemaßnahmen und geänderte Brennstoffnutzungen konnte in den letzten Jahrzehnten die Luftbelastung mit PAK stark reduziert werden.

Für die 90er-Jahre typisch werden in ländlichen Gebieten Konzentrationen an BaP zwischen 0,1–1 ng/m³ und für städtische Gebiete zwischen 0,5 und 3 ng/m³ angegeben, wobei die Belastung an Verkehrsmessstellen eher am oberen Ende des angegebenen Bereichs liegt. In der näheren Umgebung von Kokereien werden Konzentrationen bis 30 ng/m³ gemessen. Der auf BaP entfallende Beitrag zur kanzerogenen Wirkung der PAK-Immissionsbelastung wird von der EU auf 50% geschätzt [14].

Aufnahme, Metabolismus, Kanzerogenität

PAK können pulmonal, dermal oder gastrointestinal resorbiert werden. Je nach Siedepunkt können sie in freier Form - als Gas - oder an Partikel gebunden inhalativ aufgenommen werden. Die PAK-tragenden Partikel sind oft so klein, dass sie bis in die Alveolen der Lunge gelangen können.

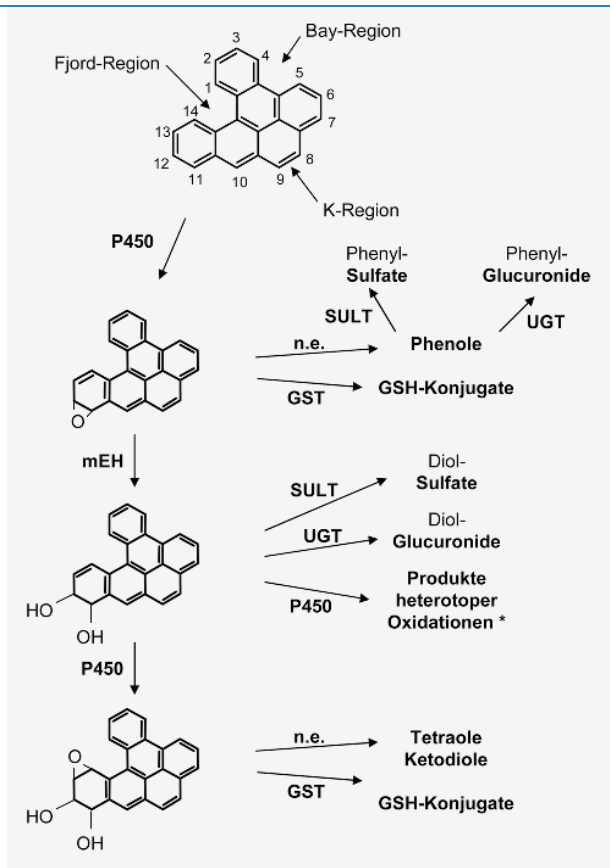


Abb. 1 ◀ **Phase-I und Phase-II-Stoffwechsel am Beispiel des Dibenzo[al]pyren nach Luch und Jacob [116]**

UGT: Glucuronosyl-Transferase
 GST: Glutathion-S-Transferase
 mEH: mikrosomale Epoxidhydrolase
 n.e.: nicht enzymatisch
 P450: Cytochrom-P450-abhängige Monoxygenasen
 SULT: Sulfotransferase
 *: zusätzliche Oxidation(en) an einer oder mehreren Positionen außerhalb der Fjord-Region (C-Atome 13-14)

Da es sich bei den PAK um sehr lipophile Substanzen handelt, die gut durch die Lipoproteinschichten der Haut diffundieren können, spielt die dermale Aufnahme bei Kontakt mit PAK-haltigen Materialien eine große Rolle [15, 16, 17].

Mit der Nahrung aufgenommenes Benzo(a)pyren wird beim Menschen demgegenüber nur zu etwa 10% resorbiert. Der größte Teil der aufgenommenen Menge passiert den Magen-Darm-Trakt, ohne resorbiert zu werden. Kleinere Anteile der zugeführten Dosis finden sich schon nach einer Stunde in der Lymphe, in der Gallenflüssigkeit und im Urin. Nach der Resorption weisen zunächst Leber, Nieren und Fettgewebe höhere Konzentrationen im Vergleich zu Blut, ZNS und Muskelgewebe auf. Innerhalb von 3-4 Tagen kommt es aufgrund einer Umverteilung der PAK zu erhöhten Konzentrationen in den mesenterialen Lymphknoten, Nebennieren, Ovarien und im Fettgewebe [18]. Dieses stellt ein gutes Depot für PAK dar [4]. Hier sind die Substanzen auch Monate nach der Applikation noch nachweisbar [19].

PAK werden im Rahmen des Phase-I-Metabolismus durch eine ganze Reihe von Cytochrom-P450-haltigen Monooxi-

genasen verstoffwechselt. Diese Enzyme unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Effizienz, mit der sie die als kanzerogen eingestuftes PAK zu den entsprechenden als die ultimalen Kanzerogene angesehen Arenoxiden verstoffwechseln. Bei dieser Oxidation kommt u.a. dem CYP1A1 und dem CYP1B1 größere Bedeutung zu. Bedeutsam ist in diesem Zusammenhang auch, dass die PAK-metabolisierenden Enzyme keineswegs nur in der Leber auftreten. So wird z.B. das CYP1A1 u.a. in Lunge, Ösophagus, Magen und Darm, Plazenta und periphere Blutzellen exprimiert. CYP1B1 befindet sich u.a. auch in den Nieren und in der Lunge. Beide Enzyme können durch das CYP1A1, Dioxine und zusätzlich durch PAK oder Zigarettenrauch induziert werden [11].

Epoxidhydrolasen wandeln die im Stoffwechsel der PAK entstehenden Arenoxide in Dihydrodiol bzw. Dihydrodiol-epoxide in Tetrole um. Dabei kommen diesen Enzymen toxischierende wie detoxifizierende Eigenschaften zu.

Im so genannten Phase-II-Stoffwechsel werden die Epoxide der PAK in Phenole, Dirole oder Tetrole umgewandelt und durch Glutathiontransferasen, Sulfotrans-

ferasen sowie durch UDP-Glucuronyltransferasen konjugiert und in Form von Mercaptursäuren, Sulfaten und Glucuroniden im Urin ausgeschieden [11, 18].

Tierversuche mit Mäusen und Ratten zeigen, dass resorbierte PAK zu einem geringen Anteil unmetabolisiert über die Gallenflüssigkeit in den Darm sezerniert werden, dieser Anteil steigt jedoch mit zunehmendem Molekulargewicht der PAK.

Die meisten Erfahrungen über das Ausscheidungsverhalten im Harn beim Menschen liegen für Pyren vor, da dessen Metabolit, 1-Hydroxypyren, seit 1987 durch ein hochleistungsflüssigchromatographisches Analysenverfahren routinemäßig erfassbar ist [20]. Die Ausscheidung von 1-Hydroxypyren folgt einer biphasischen Eliminationskinetik mit einer Halbwertszeit von einigen Stunden bis zu 2 Tagen und einer Halbwertszeit von etwa 16 Tagen [21]. Ein Teil des inkorporierten Pyrens wird demzufolge rasch ausgeschieden, während ein weiterer Teil in tieferen Kompartimenten, wie z.B. Fettgewebe, gespeichert wird und daraus erst zeitverzögert in den Blutkreislauf gelangt und ausgeschieden wird. In weiteren Studien [22, 23, 24, 25, 26] wurde die erste Eliminationsphase für Pyren mit Halbwertszeiten zwischen 4 und 35 Stunden bestätigt. Sieber und Mitarbeiter [27] haben die Kinetik der Hydroxypyrenausscheidung an Personen untersucht, die an ihren Arbeitsplätzen gegenüber PAK exponiert waren. Es zeigte sich ebenfalls eine 2-phasige Elimination mit mittleren Halbwertszeiten von etwa 10 Stunden (6,3-15,9 h) und 36 Stunden (28,8-50,1 h).

Von der „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) [7] und der „Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft wurden 11 PAK als im Tierversuch Krebs erzeugend eingestuft. Einige PAK-haltige Gemische, wie Braun- und Steinkohlenteere, Teerpeche, Teeröle sowie Kokereirohrgase wurden als beim Menschen Krebs erzeugend eingestuft [3].

Bei den PAK handelt es sich um so genannte indirekte Kanzerogene, die erst durch metabolische Umwandlung ihre mutagenen und kanzerogenen Eigenschaften entwickeln. Als die ultimal kanzerogenen Verbindungen gelten hier insbesondere die Dihydrodiol-epoxide. Diese können

unter Öffnung des Oxiranringes mit den Stickstoffbasen der DNA unter Bildung kovalenter Bindungen reagieren.

In Abhängigkeit von ihrer chemischen Struktur unterscheiden sich die als krebserzeugend eingestuften PAK hinsichtlich ihrer Krebs erzeugenden Potenz. PAK, die über eine so genannte „Bay-Region“ verfügen, wie z.B. das Benzo[a]pyren, weisen eine besonders hohe Krebs erzeugende Potenz auf [28]. Neueste Erkenntnisse belegen jedoch, dass die Krebs erzeugende Wirkung so genannter „Fjord-Region-PAK“, wie z.B. Dibenz[a,l]pyren, noch um 1-2 Zehnerpotenzen höher liegt. Bay- und Fjord-Region-PAKs werden im menschlichen Körper zu Dihydrodiolepidoxiden umgewandelt, bei denen der Epoxidring weitgehend gegen den Angriff der Epoxidhydrolasen geschützt ist [29] (siehe **Abb. 1**: Bayregion; Fordregion). Diese Dihydrodiolepidoxide sind so stabil, dass sie den Zellkern erreichen und dort an die DNA binden können. Diese Bindung wird als initialer Schritt der Kanzerogenese angesehen [30].

Die Krebs erzeugende Wirkung von PAK auf die menschliche Haut ist seit mehr als 200 Jahren bekannt. Damals wurde erstmals über ein vermehrtes Auftreten von Skrotumkarzinomen bei Kaminkehrern berichtet [31]. Hautkrebs in Folge einer PAK-Belastung wird seit langem als entschädigungspflichtige Berufserkrankung anerkannt. In neuerer Zeit hat eine Reihe von epidemiologischen Studien zu der Erkenntnis geführt, dass die inhalative Aufnahme von PAK beim Menschen Lungenkrebs auslösen kann. Lungenkrebs in Folge einer inhalativen PAK-Aufnahme wird deshalb heute ebenfalls als Berufserkrankung anerkannt [32]. Darüber hinaus wird vermutet, dass PAK beim Menschen nach Aufnahme über die verschiedenen Aufnahmepfade noch in weiteren Organen Krebs auslösen können. Dies gilt vor allem für Krebs der ableitenden Harnwege, des Gastrointestinaltrakts sowie des oberen Teils des Atem- und Verdauungstraktes [3].

Synoptisch ist bei der durch PAK ausgelösten Kanzerogenese folgendes zu beachten: PAK werden systemisch aufgenommen und in den verschiedensten Organen des menschlichen Körpers oxidativ in mutagene Stoffwechselprodukte übergeführt.

Diese können ihren Weg zur DNA finden und damit potenziell Krebs erzeugend wirken. Andererseits werden diese intermediär entstehenden Mutagene durch eine ganze Reihe von Enzymen des Phase-II-Stoffwechsels in weniger toxische Substanzen überführt, die nachfolgend ausgeschieden werden. Obwohl offensichtlich insbesondere die toxischierenden Enzyme, also die Cytochrom-P450-Monooxygenasen, induziert werden, ist man doch der allgemeinen Auffassung, dass die Vielzahl der am Stoffwechsel der PAK beteiligten Enzyme sowie deren Polymorphismen sich auf das potenzielle Krebsrisiko des Einzelnen nivellierend auswirken.

Quellen der PAK-Exposition für den Menschen

PAK werden hauptsächlich mit der Nahrung aufgenommen, zum einen in Folge von Luft getragenen PAK, die sich auf Getreide, Obst und Gemüse niederschlagen, und zum anderen in Folge der Entstehung von PAK bei der Nahrungszubereitung. So können geräucherte und über offenem Feuer gegrillte Nahrungsmittel beträchtliche PAK-Gehalte aufweisen [11]. Die PAK-Belastung beim Menschen durch den Verzehr von PAK-haltigen Nahrungsmitteln wird in zahlreichen Arbeiten vorgestellt [33, 34, 35, 36].

Von sehr großer Bedeutung für die PAK-Belastung der Allgemeinbevölkerung ist der Tabakrauch [4, 37, 38]. Die Aufnahme von Pyren über den Zigarettenrauch liegt bei Rauchern in der gleichen Größenordnung wie die Aufnahme über eine durchschnittliche Ernährung [36].

Im Einzelfall kann auch die therapeutische Anwendung teerhaltiger Salben und Shampoos zu einer hohen zusätzlichen Exposition führen [39].

Die Verwendung von PAK-haltigen Parkettklebstoffen wurde als eine mögliche Innenraumquelle identifiziert [40, 41, 42, 43]. Die beim Wohnungsbau verwendeten Parkettkleber enthielten bis in die 50er-Jahre Bitumen und Teeröle, danach wurden reine Bitumenkleber eingesetzt. Ab Mitte der 70er-Jahre wurden Kleber auf anderer Basis verwendet. Die PAK-Gehalte von Teerölen sind wesentlich höher als die von Bitumen. Zur Bewertung hat die ARGEBAU 2002 „Hinweise für die Be-

wertung und Maßnahmen zur Verminderung der PAK-Belastungen durch Parkettböden mit Teerklebstoffen in Gebäuden“ (PAK-Hinweise) erarbeitet [44].

Parameter des Human-Biomonitorings zur Abschätzung der inneren Belastung/ Beanspruchung

PAK treten in der Umwelt oder am Arbeitsplatz stets als Gemisch auf, das bis zu einige 100 Einzelstoffe enthalten kann. Aus praktischen wie aus ökonomischen Gründen ist es nicht möglich, für Untersuchungen in der Umwelt oder am Arbeitsplatz alle PAK einzeln zu erfassen und quantitativ zu bestimmen. Man wählt deshalb einzelne PAK aus, die stellvertretend für das ganze PAK-Gemisch in Umweltproben quantitativ bestimmt werden. Traditionell ist das Benzo[a]pyren der wichtigste in zahlreichen Untersuchungen und Studien verwendete Indikator-PAK. Allerdings empfiehlt die US-amerikanische Umweltbehörde EPA, zur Quantifizierung von Umweltbelastungen eine Auswahl von 16 PAK (vergl. **Tabelle 1**) zu bestimmen [45].

Für ein Human-Biomonitoring (HBM) auf PAK steht man vor den gleichen Schwierigkeiten wie bei den Umweltanalysen: man kann nur eine begrenzte Anzahl von PAK bzw. deren Stoffwechselprodukte in menschlichen Körperflüssigkeiten bestimmen. Die Auswahl wird zusätzlich dadurch erschwert, dass die PAK mit zunehmendem Molekulargewicht vermehrt in den Fäzes ausgeschieden werden und sich deshalb dem üblichen biologischen Monitoring entziehen. Dies sind aber diejenigen PAK mit besonders großer kanzerogener Potenz.

Im Urin werden in messbaren Mengen dagegen hauptsächlich Metaboliten von PAK mit geringerem Molekulargewicht ausgeschieden, wie z.B. Naphthalin, Phenanthren und Pyren. Diese PAK weisen keine oder eine wesentlich geringere Kanzerogenität auf als diejenigen mit höherem Molekulargewicht. Gleichwohl zeigt heute eine Vielzahl von HBM-Studien, dass diese Metaboliten als „Indikatoren“ der inneren PAK-Belastung geeignet sind. Die Konzentration der unveränderten PAK im Blut ist so gering, dass

sie mit den derzeit verfügbaren Methoden der instrumentellen Analytik nicht erfasst werden können.

Hydroxypyren im Urin als Parameter der inneren Belastung durch PAK

Jongeneelen hat 1985 [46] erstmals eine analytische Methode (HPLC) vorgestellt, mit der verhältnismäßig einfach und zuverlässig Hydroxypyren, das Stoffwechselprodukt des Pyrens, im Urin bestimmt werden konnte. Danach wurde das Hydroxypyren weltweit in zahlreichen arbeits- und umweltmedizinischen Untersuchungen gemessen. Zusammenfassende Darstellungen finden sich u.a. bei Strickland et al. [39]; Angerer et al. [40]; Angerer [47]; Brandt und Watson [48]; Bouchard et al. [49]; Jacob et al. [50]. Mit dem heute üblichen HPLC/FD-Verfahren kann Hydroxypyren im Urin bis in den unteren ng/l-Bereich erfasst werden. Mit diesem Verfahren gelingt es - wie die Ergebnisse des Umwelt-Surveys 1998 zeigen -, die Abhängigkeit der Hydroxypyrenausscheidung z.B. von der Anzahl der gerauchten Zigaretten nachzuweisen [51]. Auch konnte gezeigt werden, dass Bewohner der neuen Bundesländer kurz nach der Wende im Mittel nahezu 3-mal so hohe Hydroxypyrenkonzentrationen im Urin aufwiesen wie Bewohner der alten Bundesländer.

Auch im Zusammenhang mit den vor einigen Jahren festgestellten PAK-Belastungen in Innenräumen, die durch Steinkohlenteer-haltige Parkettkleber verursacht worden waren, wurde die Hydroxypyrenausscheidung im Urin zur Bewertung der Expositionssituation herangezogen. Die Ausscheidung von Hydroxypyren im Urin von Personen, die in Wohnungen mit teerhaltigem Parkettkleber leben, unterschied sich nicht von der von Personen aus Wohnungen, die mit anders verlegten Parkettfußböden oder auch mit anderen Fußbodenbelägen ausgestattet waren [40, 42, 52].

Die Kommission zieht aufgrund der vorliegenden Studien den Schluss, dass die Bestimmung von Hydroxypyren im Urin einen geeigneten Parameter darstellt, um die innere PAK-Belastung der Allgemeinbevölkerung zu erfassen.

Tabelle 1

Vorschläge der US-EPA und der DFG zur Bestimmung umwelt- und arbeitsmedizinisch relevanter PAK

| EPA-Liste [45] | DFG Vorschlag [3] | Wirkungsäquivalent ^e Faktor |
|---|---|---|
| Acenaphthen ^a | Anthanthren | 0,1 |
| Acenaphthylen ^a | Benz[<i>a</i>]anthracen ^b | 0,1 |
| Anthracen ^a | Benzo[<i>b</i>]fluoranthren ^b | 0,1 |
| Benz[<i>a</i>]anthracen ^b | Benzo[<i>j</i>]fluoranthren ^b | 0,1 |
| Benzo[<i>b</i>]fluoranthren ^b | Benzo[<i>k</i>]fluoranthren ^b | 0,1 |
| Benzo[<i>k</i>]fluoranthren ^b | Benzo[<i>b</i>]naphtho[2,1- <i>d</i>]thiophen ^d | 0,01 |
| Benzo[<i>a</i>]pyren | Benzo[<i>a</i>]pyren | 1 |
| Benzo[<i>ghi</i>]perylen ^{a,b} | Chrysen ^b | 0,01 |
| Chrysen ^b | Cyclopenta[<i>cd</i>]pyren | 0,1 |
| Dibenz[<i>a,h</i>]anthracen | Dibenz[<i>a,h</i>]anthracen | 1,0 |
| Fluoranthren ^a | Dibenzo[<i>a,l</i>]pyren | 100,0 |
| Fluoren ^a | Dibenzo[<i>a,e</i>]pyren | 1,0 |
| Indeno[1,2,3- <i>cd</i>]pyren ^b | Dibenzo[<i>a,h</i>]pyren | 1,0 |
| Naphthalin ^b | Indeno[1,2,3- <i>cd</i>]pyren ^b | 0,1 |
| Phenanthren ^c | Naphthalin ^b | k.A. |
| Pyren ^c | Phenanthren ^c | 0,001 |
| | Pyren ^c | 0,001 |

^a nicht karzinogen, ^b schwach karzinogen, aber häufig in höheren Konzentrationen in der Umwelt vorkommend, ^c nicht karzinogen, aber als Metaboliten üblicherweise im Biomonitoring benutzt; daher Kenntnis der Expositionsdaten nützlich, ^d schwach karzinogen, emissionspezifisch, in bestimmten Matrices (Mineralölprodukten) in vergleichsweise hohen Konzentrationen vorkommend und indikativ für die Klasse der Thioarene, ^e DFG [3], k.A.: keine Angaben

Andere Parameter zur Abschätzung der inneren PAK-Belastung und der biochemischen Effekte

Nach der Einführung von Hydroxypyren als Parameter der inneren PAK-Belastung wurden auch analytische Methoden zur Bestimmung der 5 isomeren Hydroxyphenanthrene (1-, 2-, 3-, 4- und 9-Hydroxyphenanthren) entwickelt. Seither wurde auch die Ausscheidung der Hydroxyphenanthrene bei unterschiedlichen Gruppen der Allgemeinbevölkerung untersucht [50, 53, 54, 55, 56, 57, 58]. Dabei zeigt sich, dass die gesamte Bevölkerung einer Belastung durch Phenanthren ausgesetzt ist, die sich in einer analytisch gut zu erfassenden Hydroxyphenanthrenausscheidung im Urin niederschlägt. Gleichwohl bleibt festzustellen, dass die Datenbasis zur Hydroxyphenanthrenausscheidung deutlich kleiner ist als diejenige für Hydroxypyren. Auch konnte bisher nicht gezeigt werden,

dass die Bestimmung des Hydroxyphenanthren Vorteile gegenüber der Messung von Hydroxypyren aufweist.

Aufgrund der neuen Erkenntnisse über die kanzerogene Potenz von Naphthalin [59, 60] hat auch diese Substanz zunehmend Aufmerksamkeit gefunden. Naphthalin wird im menschlichen Körper zu einem nicht unerheblichen Teil in 1- und 2-Naphthol umgewandelt. Diese Metaboliten lassen sich gut mit hochdruckflüssigkeitschromatographischen Methoden [61, 62, 63, 64, 65] erfassen. Als besonders geeignet erweist sich die mehrdimensionale HPLC unter Anwendung einer Säulenschalttechnik [66]. Das leichtflüchtige und vorwiegend luftgetragene Naphthalin ist ein ubiquitär auftretender polyaromatischer Kohlenwasserstoff, der zu einer Belastung der Allgemeinbevölkerung führt, die mit den beschriebenen Methoden zuverlässig erfasst werden kann. Eine zusammenfassende Darstellung der arbeits- und

umweltmedizinischen Fragen im Zusammenhang mit Naphthalin findet sich bei Preuss und Mitarbeitern [66].

Unter Verwendung hochdruckflüssigkeitschromatographischer Methoden gelang es auch, hydroxylierte Stoffwechselprodukte des Anthracens sowie des Chrysen und sogar das 3-Hydroxybenzo[a]pyren als Metabolit des BaP zu erfassen [67]. Wegen der im Vergleich zu Phenanthren, Pyren, Anthracen und Chrysen bedeutend stärkeren Krebs erzeugenden Wirkung von BaP wäre besonders die Bestimmung der BaP-Metaboliten für ein Human-Biomonitoring sinnvoll.

Zur Bestimmung von 3-Hydroxybenzo[a]pyren (3-HO-BaP) haben Jongeneelen und Mitarbeiter ein HPLC-Verfahren mit einer Nachweisgrenze von 1 µg/l Urin entwickelt [20]. Diese Nachweisgrenze ist jedoch um wenigstens 2 Zehnerpotenzen zu hoch, um mit diesem Verfahren die Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung durch BaP zu erfassen. Durch die Anwendung eines Laser-induzierten Fluoreszenzdetektors (LIF) als Detektor der HPLC gelang es zwar, die Nachweisgrenze bis in den Bereich zwischen 0,5 und 8 ng/l zu senken. Trotzdem wurde in Urinproben der Allgemeinbevölkerung 3-HO-BaP nicht gefunden [68].

Besser noch als das 3-HO-BaP wären die BaP-Tetrole als Parameter für ein Human-Biomonitoring geeignet. Diese Tetrole sind die unmittelbaren metabolischen Folgeprodukte des ultimal kanzerogenen 7,8-Dihydroxy-9,10-epoxy-7,8,9,10-tetrahydro-BaP. Zur Bestimmung der BaP-Tetrole im Urin wurde ein sehr empfindliches gaschromatographisches massenspektrometrisches Verfahren erarbeitet. Im Urin von Rauchern konnten Konzentrationen zwischen <NWG und 1,5 fmol/ml Urin gefunden werden [69]. Über die Bestimmung der BaP-Tetrole im Urin von Nichtrauchern liegen in dieser Arbeit keine Angaben vor. Weitergehende Untersuchungen über die Ausscheidung von BaP-Tetrolen bei der Allgemeinbevölkerung liegen bisher nicht vor.

DNA-Addukte und Proteinaddukte genotoxischer Substanzen in Körperflüssigkeiten sind Parameter des biochemischen Effekt-Monitorings [70, 71]. Man hat versucht, Proteinaddukte der PAK im menschlichen Blut zu erfassen. Dazu wurden die HPLC in Verbindung mit der Fluoreszenz-

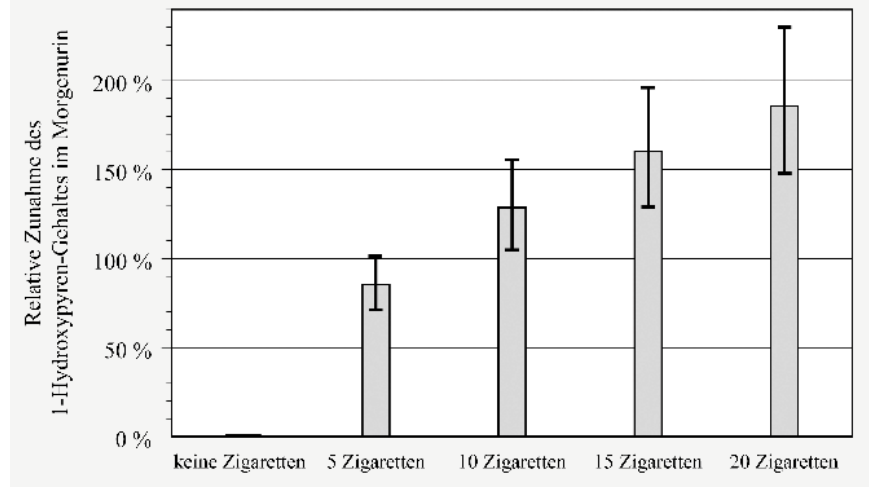


Abb. 2 ▲ Effekt der Anzahl täglich geraucher Zigaretten auf den 1-Hydroxypyren-Gehalt im Morgenurin (mittlere relative Zunahme des 1-Hydroxypyren-Gehaltes im Morgenurin mit 95% Konfidenzintervall). UBA, Umwelt-Survey 1998

Anmerkung: In der Abbildung sind die nach dem multiplen linearen Regressionsmodell geschätzten relativen Veränderungen des volumenbezogenen 1 Hydroxypyren-Gehaltes im Morgenurin dargestellt, nicht die absoluten 1 Hydroxypyren-Gehalte

detektion, die Gaschromatographie in Verbindung mit der Massenspektrometrie sowie ELISA-Techniken (Enzyme-linked immunosorbent assay) herangezogen [72, 73, 74]. Es hat sich gezeigt, dass die bisher zur Bestimmung von PAK-Proteinaddukten eingesetzten Verfahren weder ausreichend empfindlich noch spezifisch sind, um für ein HBM eingesetzt werden zu können. Häufig konnte nicht einmal ein Unterschied zwischen den Adduktgehalten bei der Allgemeinbevölkerung und bei beruflich belasteten Personen gefunden werden.

Was die Bestimmung von PAK-DNA-Addukten in Lymphozyten anbetrifft, so stellt sich die Situation hinsichtlich der Spezifität ähnlich dar wie bei den Proteinaddukten. Zusammenfassende Darstellungen dieser Untersuchungen finden sich u.a. bei DFG [3], Brandt und Watson [48], Angerer und Mitarbeitern [75]. Es zeigt sich, dass die bisher zur Verfügung stehenden Methoden des Effekt-Monitorings zwar sehr empfindlich sein können (DNA-Addukte), aber zu unspezifisch sind, um DNA-Addukte zuverlässig und bewertbar im Rahmen eines Human-Biomonitorings erfassen zu können.

Diese Überlegungen führen die Kommission zu der Schlussfolgerung, dass weder für die Bestimmung von Naphtholen, von Phenantrolen, 3-Hydroxybenzo[a]pyren oder Tetrolen im Urin noch von PAK-DNA- und PAK-Protein-Addukten im

Blut für umweltmedizinische Untersuchungen derzeit Referenzwerte für die innere PAK-Belastung der Allgemeinbevölkerung aufgestellt werden können [76].

Analytische Bestimmung von 1-Hydroxypyren im Urin

Zur Bestimmung des im Urin ausgeschiedenen Hydroxypyrens wurde von Anfang an die Hochdruckflüssigkeitschromatographie eingesetzt [77], wobei man die im Urin ausgeschiedenen Glukuronide zunächst sauer gespalten hat. Jongeneelen und Mitarbeiter haben dann die saure durch eine enzymatische Hydrolyse ersetzt. Diese Art der Probenaufbereitung hat sich durchgesetzt [20]. Boos und Mitarbeiter [78] entwickelten dann eine HPLC-Methode mit einer 2-Säulen-Umschaltechnik, die es ermöglichte, Hydroxypyren selektiv anzureichern und anschließend auf einer analytischen Säule von restlichen Begleitstoffen abzutrennen. Der Einsatz eines Fluoreszenzdetektors ermöglichte es, sehr niedrige Nachweisgrenzen zu erzielen. Dieses Verfahren wurde weiter entwickelt, sodass es gelang, neben dem Hydroxypyren auch die isomeren Hydroxyphenanthrene in einem Analysenlauf gemeinsam zu erfassen. In dieser Form wurde die Methode nach Prüfung auf Zuverlässigkeit und Nachvollziehbarkeit in die Methodensammlung „Analysen im biologischen Material“ der Arbeitsstoffkommission der

Tabelle 2

1-Hydroxypyren-Gehalte im Urin von Erwachsenen in Deutschland und in anderen Ländern

| Land Autoren [Lit.] | Jahr | Kollektiv | Rauchstatus | N | statistische Kenngrößen | |
|---|---------|--|-------------|-----|----------------------------------|---|
| Deutschland | | | | | | |
| Umwelt-Survey II Becker et al. [58] | 1990/92 | Allgemeinbevölkerung M,F: 25-69 Jahre; Morgenurin | NieR | 150 | 0,14 µg/g Kreatinin 0,20 µg/l | 0,55 µg/g Kreatinin 0,94 µg/l |
| Umwelt-Survey III Becker et al. [58] | 1998 | Allgemeinbevölkerung M,F: 18-69 Jahre; Morgenurin | R | 184 | 0,19 µg/g Kreatinin 0,25 µg/l | 0,73 µg/g Kreatinin 1,03 µg/l |
| | | | NR | 389 | 0,08 µg/g Kreatinin 0,10 µg/l | 0,29 µg/g Kreatinin 0,53 µg/l |
| Angerer et al. [95] | ? | Schleswig Holstein/Franken, Kontrollkollektiv; M, F: 18-84 Jahre; Spontanurin | R | 20 | 0,24 µg/g Kreatinin | 0,55 µg/g Kreatinin |
| | | | NR | 28 | 0,11 µg/g Kreatinin | 0,28 µg/g Kreatinin |
| Angerer et al. [96] | 1991/93 | Belastungsschwerpunkt Ruhrgebiet; F: mittleren Alters; Morgenurin | R | 27 | 0,48 µg/g Kreatinin | 1,45 µg/g Kreatinin |
| | | | NR | 97 | 0,15 µg/g Kreatinin | 0,46 µg/g Kreatinin |
| Goen et al. [97] | 1990/95 | Süddeutschland, Allgemeinbevölkerung | R | 21 | 0,23 µg/g Kreatinin | 0,55 µg/g Kreatinin |
| | | | NR | 28 | 0,12 µg/g Kreatinin | 0,33 µg/g Kreatinin |
| | | | R | 20 | 0,28 µg/g Kreatinin | 0,52 µg/g Kreatinin |
| | | | NR | 49 | <0,04 µg/g Kreatinin | 0,38 µg/g Kreatinin |
| | | | R | 08 | 0,17 µg/g Kreatinin | |
| Scherer et al. [98] | 1996 | München und Vororte, M,F: 18-70 Jahre | R | 27 | AM=0,35 µg/24h | Max=1,2 µg/24h |
| | | | NR | 42 | AM=0,16 µg/24h | Max=0,5 µg/24h |
| Heudorf [42] | 1998 | Bewohner der ehemaligen US-Housings; M, F = 20 Jahre | R | 131 | 0,14 µg/g Kreatinin | 0,47 µg/g Kreatinin |
| | | | NR | 289 | 0,08 µg/g Kreatinin | 0,26 µg/g Kreatinin |
| Italien | | | | | | |
| Roggi et al. [99] | ? | Pavia, Allgemeinbevölkerung; M,F: 20-79 Jahre | R | 92 | 0,33 µg/g Kreatinin | 1,1 µg/g Kreatinin |
| | | | NR | 327 | 0,15 µg/g Kreatinin | 0,7 µg/g Kreatinin |
| Merlo et al. [100] | 1993/94 | Genua, Verkehrspolizisten und Kontrollen M, F: 35,7 ± 6 Jahre und 38,5 ± 5 Jahre | R | 43 | AM=0,34-0,44 µg/l ^a | |
| | | | NR | 89 | AM=0,17 µg/l ^a | |
| Kanada | | | | | | |
| Viau et al. [101] | ? | Kontrollgruppe aus Universitäts- und Büroangestellten, M,F; Spontanurin | R | 45 | GM=0,23 µg/l ^a | 0,63 µg/l ^a (R,NR) |
| | | | NR | 95 | GM=0,14 µg/l ^a | |
| Niederlande | | | | | | |
| Boogaard und van Sittert [102] | 1987/92 | Arbeiter ohne spezielle Exposition, Spontanurin | R/NR | 236 | 0,21 µg/l ^a | 97,5.P.=0,98 µg/l ^a |
| Van Rooij et al. [36] | 1992 | Freiwillige ohne berufliche Exposition; M: 21-64 Jahre; Morgen- und Spontanurin | R | 37 | 0,48 µg/l ^a | 95% CI: <0,2-1,5 µg/l ^a |
| | | | NR | 39 | 0,23 µg/l ^a | 95% CI: <0,1-0,6 µg/l ^a |
| Polen | | | | | | |
| Ovebro et al. [103] | 1992/93 | nicht-industrialisierte Region in Schlesien | R | 27 | GM=0,58 µg/l ^a | |
| | | | NR | 18 | GM=0,27 µg/l ^a | |
| Schweden | | | | | | |
| Levin et al. [85, 104] | 1988/90 | Büroangestellte; Spontanurin | R | 10 | 0,26 µg/l | |
| | | | NR | 14 | 0,07 µg/l | |
| Dänemark | | | | | | |
| Hansen et al. [105] | 1989/91 | nicht berufl. Belastete F/M: 21- 67 Jahre | R/NR | 121 | 0,02 µg/l ^a | 0,10 µg/l ^a 95% CI: 0,05-0,30 µg/l ^a |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

1-Hydroxypyren-Gehalte im Urin von Erwachsenen in Deutschland und in anderen Ländern

| Land Autoren [Lit.] | Jahr | Kollektiv | Rauchstatus | N | statistische Kenngrößen | |
|------------------------|---------|---|-------------|----------|--|---------------------------|
| Tschechien | | | | | | |
| Vyskocil et al. [106] | 1995/96 | 3 unterschiedliche Regionen, M,F | R/NR | 62 | 0,06-0,23 µg/l ^a | Max=1,4 µg/l ^a |
| Türkei | | | | | | |
| Burgaz et al. [107] | ? | Kontrollkollektiv, Universitätsangestellte; M: 21-62 Jahre; Spontanurin | R NR | 14 15 | AM=0,64 µg/l ^a AM=0,46 µg/l ^a | |
| USA | | | | | | |
| Buckley et al. [108] | 1993 | Texas, Rio Grande Valley; M,F: 21-73 Jahre; Morgenurin | NR | 12 | 0,1 µg/l | Max=2,4 µg/l |
| Santella et al. [109] | ? | Freiwillige; M,F: 45±15 Jahre; 32% Raucher | R, NR | 53 | AM=0,22 µg/l ^a | Max=0,8 µg/l ^a |
| Chuang et al. [110] | 1994/95 | North Carolina, Personen mit geringem Einkommen; M,F; Spontanurin | R, NR | 24 | AM=0,09 µg/l | Max=0,36 µg/l |
| CDC [111] | 1999/00 | NHANES; M, F; ≥ 20 Jahre, Spontanurin | R,NR | 1309 | 0,07 µg/l | 0,80 µg/l |

N: Stichprobenumfang; P50, P95: Perzentile; GM: geometrisches Mittel; ^a Werte wurden berechnet nach der Formel: $1 \mu\text{mol/mol Crea} = 1,93 \mu\text{g/g Crea} \approx 3 \mu\text{g/l}$ bei einer mittleren Ausscheidung von 13 mmol/l [11, 85], NieR: Nieraucher, NR: Nichtraucher, R: Raucher, M: Männer, F: Frauen

DFG aufgenommen [79]. Dieses Verfahren erlaubt es heute nach weiteren Verfeinerungen, Hydroxypyrenkonzentrationen bis in den unteren ng/l-Bereich zuverlässig zu erfassen. Die Nachweisgrenze wird mit Werten um 10 ng/l angegeben. Die Präzision der Methode von Tag zu Tag liegt zwischen 5 und 12% bei Konzentrationen zwischen 100 und 300 ng/l [57].

Auch die Gaschromatographie wurde zur Bestimmung von Hydroxypyren im Urin eingesetzt [80, 81, 82]. Dies aber erfordert nicht nur eine Derivatisierung des Analyten mittels Diazomethan, sondern zusätzlich eine Flüssig-Flüssig-Extraktion des Derivates, bevor man es gaschromatographisch analysieren kann.

Darüber hinaus wurden Methoden entwickelt, bei denen die Glukuronide des Hydroxypyren nach einer Immunoaffinitätschromatographie mittels synchroner Fluoreszenzspektrometrie erfasst werden [83, 84].

Durchgesetzt haben sich heute die Hochdruckflüssigkeitschromatographischen Methoden in Verbindung mit der Fluoreszenzdetektion. Gegenüber anderen Techniken zeichnen sich diese Verfahren durch eine einfache und wenig fehlerträchtige Art der Probenaufbereitung aus. Diese Methoden sind robust, können in

großen Serien durchgeführt werden und führen zu vergleichbaren Ergebnissen, auch in unterschiedlichen Laboratorien. Zusammenfassend kann man derzeit dieses Verfahren zur Bestimmung von Hydroxypyren im Urin als Methode der Wahl bezeichnen.

Datenlage zur inneren Exposition der Allgemeinbevölkerung

Aufgrund des regen Interesses wissenschaftlicher Arbeitsgruppen an dem Nachweis von korporalen PAK-Belastungen ist die Datenbasis zur Ausscheidung des PAK-Metaboliten 1-Hydroxypyren für die Allgemeinbevölkerung in den letzten Jahren stetig gewachsen (■ Tabellen 2 und 3). Unter Berücksichtigung der Untersuchungsjahre und der in den einzelnen Ländern unterschiedlichen Luftbelastungen liegen die Daten aus den verschiedenen Ländern für beruflich Unbelastete in einem ähnlichen Bereich [85].

Repräsentative Daten u.a. zur 1-Hydroxypyrenausscheidung der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland wurden mit dem Umwelt-Survey 1998 [58, 86] vorgelegt. Dabei wurde bei einem zufällig ausgewählten Unterkollektiv von 284 Frauen und

289 Männern im Alter von 18-69 Jahren im Morgenurin u.a. der PAK-Metabolit 1-Hydroxypyren bestimmt [58]. Die Urinproben wurden enzymatisch hydrolysiert und die Metabolite mit der HPLC getrennt und fluorenszenzspektrometrisch detektiert [87].

Die Ergebnisse zeigen, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern einen etwa doppelt so hohen 1-Hydroxypyrengengehalt im Urin aufweisen (■ Tabelle 4), wobei der Gehalt mit der Anzahl täglich konsumierter Zigaretten zunimmt [58]. In ■ Abb. 2 ist die relative Zunahme des Gehalts an 1-Hydroxypyren im Morgenurin in Abhängigkeit von der Zahl täglich gerauchter Zigaretten aufgezeigt [88].

Da der Rauchstatus die dominierende Einflussgröße für eine Ausscheidung von 1-Hydroxypyren ist und die Auswirkung anderer Einflussgrößen überdeckt, werden im Folgenden nur die Ergebnisse für die Nichtraucher vorgestellt. Die 1-Hydroxypyrengehalte im Urin der nicht rauchenden Bevölkerung in Deutschland liegen zwischen nicht nachweisbar (Bestimmungsgrenze: $0,012 \mu\text{g/l}$) und $1,68 \mu\text{g/l}$ bzw. $0,90 \mu\text{g/g}$ Kreatinin mit einem geometrischen Mittelwert von $0,10 \mu\text{g/l}$ bzw. $0,08 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Dieser Bereich stimmt gut mit anderen Angaben in der Literatur überein (s. ■ Tabelle 2).

Tabelle 3

1-Hydroxypyren-Gehalte im Urin von Kindern in Deutschland und in anderen Ländern

| Land | Jahr | Kollektiv | N | statistische Kenngrößen | |
|---|---------|---|-----|---|----------------------------|
| Autoren [Lit.] | | | | 50. Perzentil | 95. Perzentil |
| Deutschland | | | | | |
| Umwelt-Survey II Seiwert et al. [51] | 1990/92 | Allgemeinbevölkerung, nichtrauchende Kinder; J/M: 6-12 Jahre; Morgenurin | 299 | 0,14 µg/g Kreatinin | 0,39 µg/g Kreatinin |
| | | Alte Länder | 190 | 0,19 µg/l | 0,63 µg/l |
| | | Neue Länder | | 0,32 µg/g Kreatinin | 0,92 µg/g Kreatinin |
| | | | | 0,45 µg/l | 1,68 µg/l |
| Angerer [40] | 1997/98 | Kinder, die keiner zusätzlichen Belastung durch PAK in Wohnräumen ausgesetzt waren | | | |
| | | ≤ 6 Jahre Frankfurt | 23 | 0,15 µg/g Kreatinin | 0,33 µg/g Kreatinin |
| | | ≤ 12 Jahre Herzogenaurach | 29 | 0,20 µg/g Kreatinin | 0,47 µg/g Kreatinin |
| | | ≤ 6 Jahre Erlangen | 22 | 0,16 µg/g Kreatinin | 0,31 µg/g Kreatinin |
| | | ≤ 12 Jahre Σ | 74 | 0,16 µg/g Kreatinin | 0,31 µg/g Kreatinin |
| Heudorf und Angerer [112,113] | 1998 | Kinder unter 6 Jahren, aus ehemaligen US-Housings in Frankfurt/Main; Spontanurin | 347 | 0,15 µg/g Kreatinin | 0,47 µg/g Kreatinin |
| Pilotphase des Kinder-Umwelt-Surveys [91] | 2001/02 | Allgemeinbevölkerung aus 4 Orten in Deutschland, nicht rauchende Kinder und Jugendliche J/M: 3-17 Jahre, Morgenurin | 351 | 0,11 µg/g Kreatinin | 0,38 µg/g Kreatinin |
| | | | | 0,14 µg/l | 0,46 µg/l |
| USA | | | | | |
| Chuang et al. [110] | 1994/95 | North Carolina, Vorschulkinder aus Haushalten mit geringem Einkommen; J/M; 2-4 Jahre, Spontanurin | 24 | 0,13 µg/l | Bereich 0,009-1,23 µg/l |
| CDC [111] | 1999/00 | NHANES; J/M: 6-11 Jahre | 310 | 0,09 µg/l | 0,42 µg/l |
| | | J/M: 12-19 Jahre Spontanurin | 693 | 0,11 µg/l | 0,64 µg/l |
| Niederlande | | | | | |
| van Wijnen et al. [114] | ? | 5 Orte mit unterschiedlichen PAK-Belastungen in der Außenluft und im Boden; J/M; 1-6 Jahre | 644 | GM für 1-6 Jahre: 0,3 – 0,5 µg/l ^a | |
| Tschechien | | | | | |
| Fiala et al. [115] | ? | Kindergarten in belastetem Gebiet | 42 | GM=0,18 µg/l ^a | Bereich |
| | | Kindergarten in unbelastetem Gebiet | 42 | GM=0,15 µg/l ^a | 0,04-2,8 µg/l ^a |
| | | J,M: 3-6 Jahre Morgenurin, Sommer | | | 0,03-0,5 µg/l ^a |

N: Stichprobenumfang; P50, P95: Perzentile; GM: geometrisches Mittel; J: Jungen; M: Mädchen, ^a Werte wurden berechnet nach der Formel: 1 µmol/mol Crea = 1,93 µg/g Crea ≈ 3 µg/l bei einer mittleren Ausscheidung von 13 mmol/l [11, 85]

Wesentliche Einflussfaktoren auf Hydroxypyrenegehalte im Urin der nicht rauchenden Allgemeinbevölkerung sind die Art des Heizungssystems, das Wohnen in den alten oder neuen Bundesländern und das Passivrauchen [88]. Signifikant höhere mittlere Konzentrationen wurden bei Bewohnern mit dezentral versus zentral betriebener Heizung und bei Bewohnern in den neuen versus alten Bundesländern ermittelt (s. **■ Tabelle 3**). Wird im Haushalt geraucht, so werden auf der Basis multipler Regressionsanalysen um über 20%

höhere 1-Hydroxypyren-Gehalte im Urin der Passivraucher vorhergesagt. Eine starke Passivrauchbelastung geht nach diesen Modellen sogar mit ca. 30% höheren 1-Hydroxypyren-Gehalten im Urin im Vergleich zu Nichtrauchern einher [88].

Mit dem Ziel, einen zeitlichen Trend der PAK-Belastung in der Bevölkerung zu zeigen, wurden parallel zu den Untersuchungen des Umwelt-Surveys 1998 an einem zufällig ausgewählten nie rauchenden Unterkollektiv des Umwelt-Surveys 1990/92 ebenfalls die 1-Hydroxypyrenegehalte im

Morgenurin von 150 Erwachsenen im Alter zwischen 25 und 69 Jahren bestimmt. Gleichzeitig wurden die Urinproben von 508 Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren, die in den Haushalten der Erwachsenen des Umwelt-Surveys 1990/92 lebten, auf den Gehalt an 1-Hydroxypyren untersucht. Alle Analysen erfolgten nach derselben Methode [87] während des Analysenzeitraumes des Umwelt-Surveys 1998 [58].

Im Zeitraum zwischen 1990/92 und 1998 war für die nie rauchenden erwachsenen Bewohner der alten Bundesländer kei-

Tabelle 4

1-Hydroxypyren im Urin (µg/g Kreatinin) der 18- bis 69-jährigen Bevölkerung in Deutschland 1998 [58]

| | N | P50 | P95 | GM | KI-GM |
|-----------------------------------|-----|------|------|------|-----------|
| Gesamt | 573 | 0,10 | 0,48 | 0,11 | 0,10–0,11 |
| Rauchstatus^a | | | | | |
| Raucher | 184 | 0,19 | 0,73 | 0,19 | 0,17–0,21 |
| Nichtraucher | 389 | 0,08 | 0,29 | 0,08 | 0,07–0,09 |
| Nichtraucher | | | | | |
| Heizungssystem^a | | | | | |
| Dezentral | 35 | 0,15 | 0,61 | 0,14 | 0,11–0,19 |
| Zentral | 354 | 0,08 | 0,24 | 0,08 | 0,07–0,08 |
| Bundesländer^a | | | | | |
| Neue Länder | 71 | ,12 | 0,45 | 0,12 | 0,10–0,14 |
| Alte Länder | 319 | 0,07 | 0,24 | 0,07 | 0,07–0,08 |

N: Stichprobenumfang; P50, P95: Perzentile; GM: geometrisches Mittel; KI-GM: approximatives 95%-Konfidenzintervall für GM; Werte unter BG sind als BG/2 berücksichtigt;
^a signifikanter Unterschied der GM ($p < 0,01$) nach t-Test

Tabelle 5

1-Hydroxypyren im Urin (µg/g Kreatinin) der nie-rauchenden 25- bis 69-jährigen Bevölkerung in Deutschland in den Jahren 1990/92 und 1998 [58]

| | N | P50 | P95 | GM | KI-GM |
|--------------------------------------|-----|------|------|------|-----------|
| Alte Bundesländer | | | | | |
| 1990/91 | 75 | 0,08 | 0,28 | 0,08 | 0,06–0,09 |
| 1998 | 182 | 0,07 | 0,20 | 0,07 | 0,06–0,08 |
| Neue Bundesländer^a | | | | | |
| 1991/92 | 75 | 0,20 | 0,62 | 0,19 | 0,16–0,24 |
| 1998 | 45 | 0,10 | 0,58 | 0,11 | 0,08–0,14 |

N: Stichprobenumfang; P50, P95: Perzentile; GM: geometrisches Mittel; KI-GM: approximatives 95%-Konfidenzintervall für GM; Werte unter BG sind als BG/2 berücksichtigt;
^a signifikanter Unterschied der GM ($p < 0,01$) nach t-Test

ne Veränderung der inneren PAK-Belastung nachweisbar. Dagegen konnte bei den nie rauchenden erwachsenen Bewohnern der neuen Bundesländer eine ca. 60%ige Abnahme ermittelt werden. Somit hat sich das mittlere Belastungsniveau der Bevölkerung in den neuen Ländern der Situation in den alten Ländern angenähert (Tabelle 5). Der Rückgang in den neuen Ländern geht mit einer Abnahme der PAK-Konzentration in der Außenluft einher, die durch verringerte Emissionen aus Hausbrand, Industrie und Kfz-Verkehr zu erklären ist.

Ein Zusammenhang der 1-Hydroxypyrenausscheidung im Urin der erwachsenen Nichtraucher mit dem Verzehr von gegrillten oder geräucherten Speisen konnte ebenso wenig nachgewiesen werden wie ein Zusammenhang mit Emissionen des Straßenverkehrs.

Die Daten der nicht rauchenden Kinder und der nie rauchenden Erwachsenen aus dem Survey 1990/92 zeigen sowohl für die Kinder als auch für die Erwachsenen in den neuen Ländern deutlich höhere 1-Hydroxypyrengehalte im Urin als für die kindliche und erwachsene Bevölkerung in den alten Ländern. Die Mediane betragen 0,32 µg/g Kreatinin im Urin der Kinder und 0,20 µg/g Kreatinin im Urin der Erwachsenen aus den neuen Ländern und 0,14 µg/g Kreatinin im Urin der Kinder und 0,08 µg/g Kreatinin im Urin der Erwachsenen aus den alten Ländern. Anhand dieser Kennwerte ist ferner erkennbar, dass 1990/92 bei den Kindern noch höhere 1-Hydroxypyrengehalte im Urin als bei den Erwachsenen ermittelt wurden [51]. Eine mögliche Erklärung für die höheren Urinkonzentrationen bei Kindern könnte in dem längeren täglichen Auf-

enthalt im Straßenverkehr der Kinder (1 h 23 min.) im Vergleich zu Erwachsenen (49 min.) liegen [89], zumal nur bei den Kindern ein Zusammenhang zwischen der 1-Hydroxypyrenausscheidung im Urin und Emissionen des Straßenverkehrs nachzuweisen war [51].

Nach den Regressionsmodellen werden etwa 18% höhere Gehalte bei nicht rauchenden Kindern geschätzt, wenn diese stark mit Passivrauch belastet sind. Beim Wohnen in Straßennähe wird eine etwa 17% höhere 1-Hydroxypyrenausscheidung geschätzt. Wenn im Haushalt mit Holz- oder Kohleherden gekocht wird, sind etwa 53% höhere Gehalte anzunehmen. Wie bei den Erwachsenen war allerdings auch bei den Kindern das aktive Tabakrauchen die stärkste Einflussgröße auf die 1-Hydroxypyrenausscheidung [51].

Die von Angerer [40] bei 74 Kindern unter 12 Jahren, die keiner zusätzlichen Belastung durch PAK in Wohnräumen ausgesetzt waren und in 3 Orten der alten Bundesländer lebten, ermittelten Gehalte stimmen mit den Ergebnissen des Umwelt-Survey 1990/91 (nicht rauchende 6- bis 12-jährige Kinder aus den alten Bundesländern) trotz der unterschiedlichen Untersuchungszeiträume recht gut überein (vgl. Tabelle 3).

Im Rahmen der Pilotphase zum Kinder-Umwelt-Survey [90] konnte bei 389 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3-17 Jahren u.a. die 1-Hydroxypyrenausscheidung in Morgenurinproben ermittelt werden. Die Analysen erfolgten nach Lintemann und Angerer [87] mit einer Bestimmungsgrenze von 12 ng/l. Bei den nicht rauchenden Kindern (N=351) wurden Medianwerte von 0,14 µg/l bzw. 0,11 µg/g Kreatinin (Median) und 95. Perzentile von 0,46 µg/l bzw. 0,38 µg/g Kreatinin festgestellt [91].

Referenzwerte für 1-Hydroxypyren im Urin der Allgemeinbevölkerung

Der Referenzwert ist definiert als das 95. Perzentil der Messwerte der Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium der jeweiligen Referenzpopulation [92]. Er wird aus dem 95%-Konfidenzintervall des 95. Perzentils geschätzt und möglichst als glatter Wert angegeben. Als statistische Grundlage für die Ableitung der Referenzwerte werden in Anlehnung an die

| Infobox | | | | |
|---|--------------------------------|--|--|----------------------------------|
| Kurzübersicht | | | | |
| Untersuchungsmedium | Substanz | Probenmaterial | Bestimmungsgrenze | Methode |
| Urin | 1-Hydroxypyren (PAK-Metabolit) | 24-h-Urin / Morgenurin | 0,012 µg/l | HPLC/FD-Verfahren |
| Personengruppen für Referenzwerte | | Untersuchungsmedium | | Referenzwert |
| nichtrauchende Allgemeinbevölkerung (3 bis 69 Jahre) | | Urin | | 0,5 µg/l bzw. 0,3 µg/g Kreatinin |
| Quellen | | Kinetik | Chronische Wirkungen | |
| Tabakrauch, geräucherte und über offenem Feuer gegrillte Speisen, steinkohlenteerhaltige Kleber, Kleinf Feuerungsanlagen, auch Kamine mit fossilen Brennstoffen | | Elimination im Urin mit 2 unterschiedlichen Eliminationsphasen von 10 bzw. 36 Stunden Speicherung: Fettgewebe | Krebsrisiko Zielorgane: Haut, Lunge, Gastrointestinaltrakt, ableitende Harnwege | |
| Maßnahmen zur Expositionsminde rung: | | | | |
| Bei Werten oberhalb des Referenzwertes und wenn Tabakrauch als erklärende Quelle ausgeschlossen werden kann: Wiederholungsmessung, wobei die Kreatininkonzentration der zu untersuchenden Probe im Bereich von 0,5-2,5 g Kreatinin pro Liter liegen sollte. Bei erneut erhöhten (zuverlässig gemessenen und mehrfach geprüften) Werten oberhalb der Referenzwerte: Suche nach den Ursachen und Quellen einleiten. | | | | |

Richtlinie der IUPAC [93] die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle (KI) der 95. Populationsperzentile (PP) berechnet.

Für die Ableitung eines Referenzwertes für Erwachsene liegen Daten der bevölkerungsrepräsentativen Erhebung des Umwelt-Surveys 1998 vor. Für die Ableitung eines Referenzwertes für Kinder und Jugendliche fehlen derzeit noch repräsentative Daten. Um jedoch die PAK-Belastung von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Hintergrundbelastung ebenfalls beurteilen zu können, lässt sich anhand der in der Literatur und in der Pilotphase des Kinder-Umwelt-Surveys ermittelten 1-Hydroxypyrenausscheidungen ein Referenzwert für nicht rauchende Kinder im Alter von 3-17 Jahren ableiten. Sobald die Daten des im Jahr 2003 begonnenen Kinder-Umwelt-Surveys [90] vorliegen, wird eine Aktualisierung vorgenommen.

Die Kommission Human-Biomonitoring leitet basierend auf den Daten des Umwelt-Surveys 1998 (95%-Konfidenzintervalle für die 95. Populationsperzentile¹ von 0,42-0,57 µg/l Urin bzw. 0,27-0,35 µg/g Kreatinin) und den Daten der Pilotpha-

se des Kinder-Umwelt-Surveys (95. Perzentile von 0,46 µg/l bzw. 0,38 µg/g Kreatinin) folgenden Referenzwert für 1-Hydroxypyren im Urin ab:

0,5 µg/l bzw. 0,3 µg/g Kreatinin für die nicht rauchende Allgemeinbevölkerung (3-69 Jahre).

Bei Rauchern ist im Vergleich zu Nichtrauchern von etwa doppelt so hohen 1-Hydroxypyrengehalten im Urin auszugehen.

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Referenzwerten keine gesundheitliche Bedeutung zukommt, sondern dass sie die zum Untersuchungszeitpunkt vorliegende Grundbelastung der untersuchten Population beschreiben.

Am Referenzwert ausgerichtete Maßnahmen

In den Fällen, in denen der Referenzwert überschritten ist und Tabakrauch als Quelle ausgeschlossen werden kann, sind Kontrollmessungen angezeigt. Um das Ergebnis der Kontrollmessung besser beurteilen zu können, ist darauf zu achten, dass die Kreatininkonzentration der zu untersuchenden Probe in engeren Grenzen, d.h. im Bereich von 0,5-2,5 g Kreatinin pro Liter, liegt [94]. Zuverlässig gemessene (mehrfach geprüfte)

Werte oberhalb der Referenzwerte sollen Anlass für eine Suche nach den Ursachen und Quellen dieser Belastung im Rahmen der Verhältnismäßigkeit sein. Als Quellen sind zusätzlich zum aktiven Tabakrauch zu berücksichtigen u.a. Belastungen der Innenraumluft durch Kleinf Feuerungsanlagen mit fossilen Brennstoffen, offene Kamine, Baumaterialien, wie z.B. schadhafte Parkettböden, die mit steinkohlenteerhaltigem Kleber verlegt sind, aber auch der Verzehr von gegrillten und geräucherten Speisen.

Zusammenfassung

- 1-Hydroxypyren ist ein geeigneter Parameter für die Abschätzung der aus allen Aufnahmepfaden resultierenden aktuellen korporalen PAK-Belastung.
- Wenn die 1-Hydroxypyren-Konzentration im Urin über längere Zeit hinweg erhöht ist, ist ein zusätzlicher Beitrag zum Krebsrisiko durch PAK anzunehmen.
- HBM-Werte werden wegen der Krebs erzeugenden Eigenschaften einiger PAK nicht abgeleitet.
- Die analytischen Methoden zur Bestimmung von Reaktionsprodukten der PAK mit DNA und mit Proteinen (Addukte) sind derzeit noch nicht empfindlich und spezifisch genug, um für umweltmedizinische Zwecke eingesetzt werden zu können.
- Für die nicht rauchende Allgemeinbevölkerung (3-69 Jahre) wird ein Referenzwert von 0,5 µg 1-Hydroxypyren/l Urin bzw. 0,3 µg 1-Hydroxypyren/g Kreatinin zur Beschreibung der Hintergrundbelastung mit PAK angegeben.

Literatur

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1985) Polynuclear aromatic compounds. Part 4: Bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 271 pp (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to humans, Volume 35)
2. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (1995) 1995-1996 Threshold Limit Values (TLVs) for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices (BEIs). Cincinnati, Ohio, 138pp.

¹ unter Ausschluss von Urinproben mit Kreatininkonzentration <0,3 oder >3,0 g/l

3. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2004) Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Forschungsbericht. Wiley-VCH, Weinheim
4. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1983) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol. 32, polynuclear aromatic hydrocarbons. Part 1, Chemical, Environmental and Experimental Data. International Agency for Research on Cancer, Lyon
5. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1984a) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol. 33, Polynuclear Aromatic Hydrocarbons. Part 2, Carbon Blacks, Mineral Oils (Lubricant Base Oil and Derived Products) and Some Nitroarenes. International Agency for Research on Cancer, Lyon
6. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1984b) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol. 34, Polynuclear Aromatic Hydrocarbons. Part 3, Industrial Exposure in Aluminium Production, Coal, Gasification, Coke Production, and Iron and Steel Founding. International Agency for Research on Cancer, Lyon
7. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1987) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, Volumes 1 to 42. International Agency for Research on Cancer, Lyon
8. Länderausschuss für Immissionsschutz (LAI) (1993) Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen, Materialienband I und II. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.), Düsseldorf
9. National Research Council (NRC) (1983) Polycyclic aromatic hydrocarbons: Evaluation of sources and effects. National Academy Press, Washington D.C.
10. Pott F, Heinrich U (1992) Staub und Staubinhaltsstoffe/Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK). In: Wichmann H-E, Schlipkötter H-W, Fülgraff G (Hrsg.) Handbuch der Umweltmedizin. ecomed Verlag, Landsberg
11. World Health Organisation (WHO) (1998) International programme on chemical safety: selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. Environmental Health Criteria 202
12. World Health Organisation (WHO) (2000) Air quality guidelines for Europe. Second edition. European Series No 91 WHO regional publications, Copenhagen
13. Schneider K, Schuhmacher U S, Oltmanns J, Kalberlah F (2000) PAK (Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe). In: Eikmann T, Heinrich U, Heinzow B, Konietzka R (Hrsg.) Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihrer Bewertung. 2. Erg.Lfg., Erich Schmidt Verlag, Berlin
14. EU (2001) Ambient air pollution by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH). Position Paper, www.europa.eu.int/comm/environment/air/ambient.htm
15. Van Rooij JGM, Bodelier-Bade MM, De Loof AJA, et al. (1992) Dermal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among primary aluminium workers. *Medicina Del Lavoro* 83: 519-529
16. Van Rooij JGM, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ (1993a) Estimation of individual dermal and respiratory uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons in 12 coke oven workers. *Br. J. Occup. Med.* 50:623-632
17. Van Rooij JGM, de Roos JHC, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ (1993b) Absorption of polycyclic aromatic hydrocarbons through human skin: Differences between anatomical sites and individuals. *J. Tox. Environ. Health* 38:355-368
18. Marquardt H, Schäfer SG (1994) Lehrbuch der Toxikologie. Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG, Mannheim
19. Pott F, Heinrich U (1993) Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK). In: Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nord-Rhein-Westfalen (Hrsg.) Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen. Eigenverlag, Düsseldorf
20. Jongeneelen FJ, Anzión RBM, Henderson PT (1987) Determination of hydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine. *J. Chromatogr.* 413:227-232
21. Jongeneelen FJ, Anzión RBM, Scheepers RP, et al. (1988) 1-Hydroxypyrene in urine as a biological indicator for exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in several work environments. *Ann. Occup. Hyg* 32:35-43
22. Jongeneelen FJ, van Leeuwen FE, Oosterink S, et al. (1990) Ambient and biological monitoring of cokeoven workers: determinants of the internal dose of polycyclic aromatic hydrocarbons. *British J. Industrial Med.* 47 454-461
23. Boogaard PJ, van Sittert NJ (1994) Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in petrochemical industries by measurement of urinary 1-hydroxypyrene. *Occup. Environ. Med.* 51: 250-258
24. Buckley TJ, Lioy PJ (1992) An examination of the time course from human dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons to urinary elimination of 1-hydroxypyrene. *Br. J. Ind. Med.* 49:113-124
25. Viau C, Carrier A, Vyskocil A (1995a) Urinary excretion of 1-hydroxypyrene in volunteers exposed to pyrene by the oral and dermal route. *Sci. Total Environ.* 163:179-186
26. Viau C, Vyskocil A (1995b) Patterns of 1-hydroxypyrene excretion in volunteers exposed to pyrene by the dermal route. *Sci. Total Environ.* 163: 187-190
27. Sieber W, Rossbach B, Angerer J, Drexler H (2001) Untersuchungen zur Ausscheidungskinetik monohydroxylierter Metabolite des Pyrens und des Phenanthrens unter beruflicher PAK-Belastung. 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin 2001, Erlangen
28. Lehr R, Kumar S, Levin W, et al. (1985) The bay region theory of polycyclic aromatic hydrocarbon carcinogenesis. In: Harvey RG (eds.) Polycyclic hydrocarbons and Carcinogenesis. American Chemical Society Monographs 283:63-84
29. Harvey RG (1991) Polycyclic aromatic hydrocarbon: chemistry and carcinogenicity. Cambridge University Press. Cambridge.
30. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2000) Biological Monitoring – Heutige und künftige Möglichkeiten in der Arbeits- und Umweltmedizin. Rundgespräche und Kolloquien. Wiley-VCH, Weinheim
31. Pott P (1775) Chirurgical observations relative to the cataract, the polypus of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures, and the mortification of the toes and feet. London, Hawes, Clark and Collins, pp 63-68.
32. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) (1999) BK-Report: BaP-Jahre. Berufsgenossenschaftliche Hinweise zur Ermittlung der Benzo[a]pyren-Dosis. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG). Juli 1999
33. Dennis MJ (1983) Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in UK total diets. *Fd Chem Tox* 21:569-574
34. Vaessen HAMG (1988) Dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicol Environ Chem* 16:281-294
35. De Vos RH (1990) Polycyclic aromatic hydrocarbons in Dutch total diet samples (1984-1986). *Fd Chem Toxic* 28/4:263-268
36. Van Rooij JGM, Veeger MMS, Bodelier-Bade MM, et al. (1994) Smoking and dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons as sources of interindividual variability in the baseline excretion of 1-hydroxypyrene in urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66:55-65
37. International Agency for Research on Cancer (IARC) (1986) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol. 38, Tobacco smoking. International Agency for Research on Cancer, Lyon
38. World Health Organisation (WHO) (1987) Air quality guidelines for Europe. European Series No 23 WHO regional publications, Copenhagen
39. Strickland P, Kang D, Sithisarankul P (1996) Polycyclic aromatic hydrocarbons metabolites in urine as biomarkers of exposure and effect. *Environ. Health Perspect.* 104, Supplement 5; 927-932
40. Angerer J (1999) Das Biologische-Monitoring bei der Beurteilung der Belastung/Beanspruchung durch PAK-Aufnahme in Wohnungen mit teerhaltigem Parkettkleber. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 4, (2):65-72
41. Dieckow P, Ullrich D, Seifert B (1999) Vorkommen von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) in Wohnungen mit Parkettfußböden. Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, WaBoLu-Hefte 2, Eigenverlag UBA, Berlin
42. Heudorf U (1999): Innenraumbelastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen durch PAK-haltige Parkettkleber. Sachstandsbericht zur Bewertung und zum Umgang mit dieser „neuen Altlast“ im Innenraum. *Gesundheitswesen* 61, 567-572
43. Umweltbundesamt (UBA) (1999) Empfehlungen zu polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) in Wohnungen mit Parkettböden. Pressemitteilung des Umweltbundesamtes vom 29.4.1999
44. Deutsches Institut für Bautechnik (DIBt) (2000) Hinweise für die Bewertung und Maßnahmen zur Vermeidung der PAK-Belastung durch Parkettböden mit Teerklebern in Gebäuden (PAK-Hinweise). DIBt-Mitteilung Heft 4
45. US Environmental Protection Agency (EPA) (1988) Air Emissions Species Manual, Volume II, Particulate Matter Species Profiles, EPA-450/2-88-003b
46. Jongeneelen FJ, Anzión RBM, Leijdekkers CM, et al. (1985) 1-Hydroxypyrene in human urine after exposure to coal tar and coal tar derived products. *Int Arch Occup Environ Health* 57: 47-55
47. Angerer J, Mannschreck C, Gündel J (1997b) Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a graphite electrode producing plant: biological monitoring of 1-hydroxypyrene and monohydroxylated metabolites of phenanthrene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 69: 323-331
48. Brandt H, Watson W (2003) Review: Monitoring Human Occupational and Environmental Exposures to Polycyclic Aromatic Compounds. *Ann. Occup. Hyg.* 47 (5): 349-378
49. Bouchard M, Pinsonneault L, Tremblay C, Weber JP (2001): Biological monitoring of environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in subjects living in the vicinity of a creosote impregnation plant. *Int Arch Occup Environ Health* 74 (7): 505-513
50. Jacob J, Grimmer G, Dettbarn G (1999) Profile of urinary phenanthrene metabolites in smokers and non-smokers. *Biomarkers* 4, 3; 319-237

51. Seiwert M, Becker K, Kaus S, et al. (2000) German Environmental Survey 1998 (GerES III): PAH in the urine of adults and children. 10th Annual Conference of the International Society of Exposure Analysis. October 24-27, 2000 Monterey Peninsula, CA, USA. Abstract 4c-05p.
52. Heudorf U, Angerer J (2001a) Internal exposure to PAHs of children and adults living in homes with parquet flooring containing high levels of PAHs in the parquet glue. *Int Arch Occup Environ Health* 74: 91–101
53. Martin F, Hoepfner I, Scherer G, et al. (1989) Urinary excretion of hydroxy-phenanthrenes after intake of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Environ Intern* 15: 41–47
54. Gündel J, Mannschreck C, Büttner K, et al. (1996) Urinary Levels of 1-Hydroxypyrene, 1-, 2-, 3-, and 4-Hydroxyphenanthrene in Females living in an Industrial Area of Germany. *Arch Environ Contam Toxicol* 31: 585–590
55. Gündel J, Schaller KH, Angerer J (2000) Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a fireproof stone producing plant: biological monitoring of 1-hydroxypyrene, 1-, 2-, 3-, and 4-hydroxyphenanthrene, 3-hydroxybenzo(a)anthracene and 3-hydroxybenzo(a)pyrene. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 270–274
56. Gündel J, Angerer J, Mannschreck C (1999) Monohydroxylated PAH metabolites as biomarkers for occupational exposure. *Polycyclic Aromatic Compounds* 17: 145–156
57. Heudorf U, Angerer J (2001b): Urinary monohydroxylated phenanthrenes and hydroxypyrene - the effect of smoking habits and changes induced by smoking in monooxygenase metabolism. *Int Arch Occup Environ Health* 74: 177–183
58. Becker K, Kaus S, Krause C, et al. (2002) Umwelt-Survey 1998, Band III: Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. WaBoLu-Heft 01/02. Institut für Wasser-, Boden- und Luft hygiene des Umweltbundesamtes. Eigenverlag Berlin
59. National Toxicology Program (NTP) (2000) TR 500, U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, Bethesda, MD, USA
60. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2001a) Commission for the investigation of health hazards of chemical compounds in the work area. Maximum concentrations at the workplace and biological tolerable values for working materials. MAK- and BAT-values, Report No 37. Wiley-VCH, Weinheim
61. Kim H, Kim YD, Lee H, et al. (1999): Assay of 2-naphthol in human urine by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. Biomed. Applic.*, 734, 211–217
62. Kim H, Cho SH, Kang JW, et al. (2001): Urinary 1-hydroxypyrene and 2-naphthol concentrations in male Koreans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 74, 59–62
63. Massey KA, van Engelen DL, Warner IM (1995): Determination of Carbaryl and its Primary Metabolite, 1-Naphthol, by Reversed-Phase High Performance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection. *Talanta* 42: 1457–1463
64. Elovaara E, Väänänen V, Mikkola J (2003) Toxicokinetics and Metabolism. *Arch Toxicol* 77 (4): 183–193
65. Hansen AM, Poulsen OM, Christensen JM, Hansen SH (1992): Determination of α -naphthol in human urine by high performance liquid chromatography. *J Liquid Chromatogr* 15 (3): 479–499
66. Preuss R, Angerer J, Drexler (2003) Naphthalene – an environmental and occupational toxicant. *Int Arch Occup Environ Health*. 76: 556–576
67. Gündel J, Angerer J (2000) High-performance liquid chromatographic method with fluorescence detection for the determination of 3-hydroxybenzo(a)pyrene and 3-hydroxybenzo(a)anthracene in the urine of polycyclic aromatic hydrocarbon exposed workers *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 738: 47–55
68. Arise F, Verkaik M, Hoornweg GP, et al. (1994) Trace analysis of 3-hydroxybenzo(a)pyrene in urine for the biomonitoring of human exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Anal Toxicol* 18, 195–204
69. Simpson CD W M-T, Christiani DC, Santella RM, et al. (2000) Determination of r-7,t-8,t-9,c-10-tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)pyrene in human urine by gas chromatography-negative ion chemical ionization-mass spectrometry (GC-NICI-MS). *Chem. Res. Toxicol.*, 13, 4:271-280
70. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2001b) Biological Monitoring – Heutige und künftige Möglichkeiten in der Arbeits- und Umweltmedizin. J. Angerer (Hrsg.)
71. Neumann H-G, Ewers U (2003) Die Stellung des biochemischen Effektmonitorings im Konzept des Human-Biomonitorings. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 46 (2003) 10:891-895
72. Nielsen PS, Andreassen A, Farmer PB, et al. (1996) Biomonitoring of diesel exhaust-exposed workers. DNA and hemoglobin adducts and urinary 1-hydroxypyrene as markers of exposure. *Tox Let* 86 (1): 27-37
73. Melikian AA, Sun P, Coleman S (1996) Detection of DNA and globin adducts of polynuclear aromatic hydrocarbon diol epoxides by gas chromatography mass spectrometry and [H-3]CH3I postlabeling of released tetraols. *Chemical Research in Toxicology* 9 (2): 508-516
74. Melikian AA, Sun P, Coleman S, et al. (1996) Detection of polynuclear aromatic hydrocarbon diol epoxide-derived DNA and globin adducts in humans by gas chromatography mass spectrometry. *Polycyclic aromatic compounds* 10 (1-4): 315-322
75. Angerer J, Mannschreck C, Gündel J (1997a) Review. Biological monitoring and biochemical effect monitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 70:365-377
76. Kommission Human-Biomonitoring (2003) Verwendung von Hämoglobinaddukten als Biomarker für das Monitoring von Belastungen und Beanspruchungen durch genotoxische Stoffe. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 46; 10:918-922
77. Keimig SD, Morgan DP (1983) Establishing the dose detection threshold of index polycyclic aromatic hydrocarbon compounds. In M. Cooke, AJ Dennis (Hrsg.) *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*, 7th International Symposium, Battelle-Press, Columbus/OH, USA, S. 663–677
78. Boos KS, Lintelmann J, Kettrup A (1992) Coupled-column high-performance liquid chromatographic method for the determination of 1-hydroxypyrene in urine of subjects exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Chromat* 600: 189-194
79. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (1997) MAK- und BAT-Werte-Liste. Mitteilung 33 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (Hrsg.). VCH-Verlag, Weinheim
80. Grimmer G, Dettbarn G, Naujack KW, Jacob J (1991) Excretion of hydroxy derivatives of polycyclic aromatic hydrocarbons of the masses 178, 202, 228 and 252 in the urine of coke and road workers. *Int J Environ Anal Chem* 43: 177–186
81. Grimmer G, Dettbarn G, Jacob J (1993a) Biomonitoring of polycyclic hydrocarbons in highly exposed coke plant workers by measurement of urinary phenanthrene and pyrene metabolites (Phenols and dihydrodiols). *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65:189-199
82. Grimmer G, Dettbarn G, Jacob J (1993b) Metabolism and excretion of polycyclic aromatic hydrocarbons in rat and in human. *Int Arch Occup Environ Health* 65: 189–199
83. Strickland PT, Kang D, Bowman ED, et al. (1994) Identification of 1-hydroxypyrene glucuronide as a major pyrene metabolite in human urine by synchronous fluorescence spectroscopy and gas chromatography mass spectrometry. *Carcinogenesis* 15: 483–487
84. Kang D, Rothman N, Cho SH, et al. (1995) Association of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (estimated from job category) with concentration of 1-hydroxypyrene glucuronide in urine from workers at a steel plant. *Occup Environ Med* 52: 593–599
85. Levin JO, Rhen M, Sikström E (1995a) Occupational PAH exposure: 1-hydroxypyrene levels of coke oven workers, aluminium smelter pot-room workers, road pavers, and occupationally non-exposed persons in Sweden. *Sci. Total Environ.* 163:169-177
86. Krause C, Seifert B, Schulz C (1998a) Umwelt-Survey 1997/98. *Gesundheitswesen* 60, Sonderheft 2:77-82
87. Lintelmann J, Angerer J (1999) PAK-metabolites in urine. In: Angerer J, Schaller KH (Hrsg.) *Analyses of hazardous substances in biological materials*. Vol 6, Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH-Verlag, Weinheim, S. 163.
88. Bernigau W, Lorber KE, Wilken M (2003) Umwelt-Survey 1998: PAK-Metabolite im Urin der Bevölkerung in Deutschland – Belastungspfade und Quellen (Abschlussbericht zum UFOPLAN-Vorhaben: Bewertung wesentlicher Pfade der Schadstoffbelastung der Allgemeinbevölkerung mit Hilfe multivariater Analysen, vorgelegt Juni 2003, noch unveröffentlicht)
89. Krause C, Schulz C (1998b) Aufenthaltszeiten der deutschen Bevölkerung im Innenraum, im Freien, im Straßenverkehr. *Umweltmed Forsch Prax* 3 (4): 249
90. Schulz C, Becker K, Seiwert M (2002) Kinder-Umwelt-Survey. *Gesundheitswesen*; 64 Sonderheft 1: S69-S79. Georg Thieme Verlag Stuttgart
91. Umweltbundesamt (UBA) (2004) Abschlussbericht „Pretest zum Umwelt-Survey für Kinder und Jugendliche“. Band III. FKZ 299 62 263/02
92. Kommission Human-Biomonitoring (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsbl.* 39, 6:221-224.
93. IUPAC (1997) Calculation and application of coverage intervals for biological reference values. Technical report. *Pure Appl Chem* 69: 1601-1611
94. Kommission Human-Biomonitoring (2005) Normierung von Stoffgehalten im Urin – Kreatinin. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 48, 5:
95. Angerer J, Schaller KH, Hausmann N (1992) Determination of 1-hydroxypyrene as a tool for biological monitoring of PAK-exposed persons. Presentation at the 13th International Symposium on PAK, Bordeaux, France
96. Angerer J, Gündel J, Mannschreck C, et al. (1997c) Beurteilung der PAK-Belastung bei Anwohnern eines Industriegebietes in der Bundesrepublik Deutschland. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 2, (1):17-22

97. Göen T, Gündel J, Schaller KH, Angerer J (1995) The elimination of 1-hydroxypyrene in the urine of the general population and workers with different occupational exposures to PAK. *Sci. Total Environ.* 163:195-201
98. Scherer G, Frank S, Riedel K, et al. (2000) Biomonitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons of nonoccupationally exposed persons. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 9; 373-380
99. Roggi C, Minoia C, Sciarra GF et al. (1997) Urinary 1-hydroxypyrene as a marker of exposure to pyrene: an epidemiological survey on a general population group. *Science Total Environ.* 199; 247-254
100. Merlo F, Andreassen A, Weston A, et al. (1998) Urinary excretion of 1-hydroxypyrene as a marker for exposure to urban air levels of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 7:147-155
101. Viau C, Vyskocil A, Martel L (1995c) Background urinary 1-hydroxypyrene levels in non-occupationally exposed individuals in the Province of Quebec, Canada, and comparison with its excretion in workers exposed to PAK mixtures. *Sci. Total Environ.* 163: 191-194
102. Boogaard PJ, van Sittert NJ (1995) Urinary 1-hydroxypyrene as a biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in workers in petrochemical industries: Baseline values and dermal uptake. *Sci. Total Environ.* 163 203-209
103. Ovebro S, Fjeldstad PE, Grzybowska E, et al. (1995) Biological monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in a highly polluted area of Poland. *Environ. Health Perspect.* 103, 9; 838-843
104. Levin JO (1995b) First international workshop on hydroxypyrene as biomarker for PAH exposure in man - summary and conclusions. *Sci. Total Environ.* 163:165-168
105. Hansen AM, Molin Christensen J, Sherson D (1995) Estimation of reference values for urinary 1-hydroxypyrene and a-naphthol in Danish workers. *Sci. Total Environ.* 163 211-219
106. Vyskocil A, Fiala Z, Fialova D, et al. (1997) Environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in Czech Republic. *Human & Environ. Toxicol.* 16:589-595
107. Burgaz S, Borm PJA, Jongeneelen J (1992) Evaluation of urinary excretion of 1-hydroxypyrene and thioethers in workers exposed to bitumen fumes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63:397-401
108. Buckley TJ, Liddle J, Ashley DL, et al. (1997) Environmental and biomarker measurements in nine homes in the lower Rio Grande Valley: multimedia results for pesticides, metals, PAKs, and VOCs. *Environ. International* 23, (5):705-732
109. Santella RM, Nunes MG, Blaskovic R, et al. (1994) Quantitation of polycyclic aromatic hydrocarbons, 1-Hydroxypyrene, and mutagenicity in urine of coal tar-treated psoriasis patients and untreated volunteers. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 3; 137-140
110. Chuang JC, Callahan PJ, Lyu C.W, Wilson NK (1999) Polycyclic aromatic hydrocarbon exposures of children in low-income families. *JEAE* 2: 85-98
111. CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health And Human Services, USA) (2003) Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. National Center for Environmental Health, NCEH Pub. No. 02-0716. <http://www.cdc.gov/exposurereport/2nd/pdf/secondner.pdf>
112. Heudorf U, Angerer J (1998) Humanbiomonitoring auf PAK-Metabolite im Urin von Kindern aus Wohnungen mit PAK-haltigem Parkettkleber. *Umweltmed Forsch Prax* 3 (5) 266-274
113. Heudorf U, Angerer J (1999) Humanbiomonitoring auf PAK-Metaboliten im Urin von Kindern aus Wohnungen mit PAK-haltigem Parkettkleber – Ergänzende Mitteilung. *Umweltmed Forsch Prax* 4 (2) 97-100
114. van Wijnen JH, Slob R, Jongmans-Liederkerken G, et al. (1996) Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among Dutch Children. *Environ Health Perspect* 104:530-534
115. Fiala Z, Vyskocil A, Krajak V, et al. (2001) Environmental exposure of small children to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001 Aug; 74(6):411-420
116. Luch, Jacob (2004) Dibenzo[a,l]pyren, ein polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoff mit außergewöhnlichen biologischen Wirkungen. In: Analytik, Umweltrelevanz und Bioaktivierung. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe. Forschungsbericht. Wiley-VCH, Weinheim