

## 2. Addendum zur „Stoffmonographie Blei – Referenz- und „Human-Biomonitoring“-Werte der Kommission „Human-Biomonitoring“

### Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Die Kommission hat 1996 die „Stoffmonographie Blei – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte“ in dieser Zeitschrift publiziert, sich 2002 erneut zu den Wirkungen von Blei auf den Menschen in einem 1. Addendum und 2005 zur Aktualisierung der Referenzwerte geäußert [1, 2, 3].

Die Wirkungen von Blei sind umfassend untersucht und in mehreren Monographien zusammenfassend dargestellt worden [4, 5, 6]. Aktuelle Vergiftungsfälle unterstreichen, dass es als akut toxisches Schwermetall weiterhin Bedeutung hat [7]. Die kritische Bleiwirkung, insbesondere auf den sich entwickelnden Organismus, betrifft das Nervensystem. Es ist aber nicht möglich, Blutbleikonzentrationen beziehungsweise Schwellen anzugeben, ab denen die kritischen Wirkungen auftreten. Aufgrund der fehlenden Wirkungsschwelle, der Neubewertung des krebserzeugenden Potenzials [8] und neuerer Forschungsergebnisse bewertet die Kommission „Human-Biomonitoring“ die Wirkungen von Blei im Blut erneut und setzt als Schlussfolgerung die HBM-Werte aus.

#### Neuere Erkenntnisse zu Wirkungen auf Kinder und Jugendliche

#### Wirkungen auf das Zentrale Nervensystem (ZNS)

Unter den neurotoxischen Bleiwirkungen bei Kindern sind Intelligenzleistungen,

Aufmerksamkeits- und Reaktionsleistungen, Verhaltensstörungen sowie Hörschwellenverschiebungen als besonders empfindlich beschrieben worden [4, 9, 10]. Studien zur Wirkung im Niedrigdosisbereich unterhalb des bisherigen HBM-I-Wertes von 100 µg/l liegen aus Längs- und Querschnittsuntersuchungen über Zusammenhänge zwischen Blutbleiwerten (PbB) und kognitiven und psychomotorischen Leistungen bei Kleinkindern vor. Dabei haben sich negative Zusammenhänge zwischen dem Intelligenzquotienten (IQ) und dem PbB als Surrogat der Körperlast bis in den Bereich unterhalb von 100 µg/l hinunter ergeben. Dies veranlasste die „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) und in ihrem Gefolge auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) seinerzeit dazu, 100 µg/l als Warnschwelle zu definieren, bei deren Überschreiten zwar noch keine gesundheitlich nachteiligen Wirkungen zu erwarten, wohl aber Maßnahmen zur Expositionsminderung angezeigt sind. Die CDC haben 2004 als „level of concern“ 100 µg/l Blut bestätigt [11]. Bei der Beibehaltung des HBM-I-Wertes war die Kommission 2002 von ähnlichen Überlegungen ausgegangen [2].

Die Annahme einer „Wirkschwelle“ für Blei wird in neueren Arbeiten anhand linearer und nichtlinearer Extrapolation abgelehnt [12, 13, 14, 15]. Es kann inzwischen als gesichert angesehen werden, dass auch unterhalb eines Blutbleispiegels von 100 µg/l noch negative Zusammenhänge zwischen

dem PbB und neuropsychologischen Zielgrößen bestehen [16, 17, 18], und dass eine nichtlineare Extrapolation des Dosis-Wirkungsverlaufs in den Bereich unter 100 µg/l angemessen ist [19].

Einige Autoren berichten, dass die Zusammenhänge zwischen Bleibelastung und neuropsychologischen Zielgrößen bei Werten unterhalb 100 µg/l stärker ausgeprägt seien [19, 20, 21].

Zudem kommt der pränatalen Exposition eine größere Bedeutung zu, als bisher angenommen wurde [22, 23, 24].

Auch für das Hyperkinetische Syndrom („Attention Deficit Hyperactivity Disorder“, kurz ADHS) wurden kürzlich Zusammenhänge mit niedrigem Bleispiegel berichtet [25]. Das Risiko, an ADHS zu erkranken, lag bei Kindern im Alter von vier bis 15 Jahren, die PbB > 20 µg/l hatten, vierfach höher als bei Kindern, die PbB < 10 µg/l aufwiesen.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hatte bereits 1995 die Möglichkeit einer fehlenden Wirkungsschwelle diskutiert, einschränkend aber darauf hingewiesen, dass „die Auswirkung konfundierender Größen und messtechnische Ungenauigkeiten in der Erfassung analytischer und psychometrischer Daten die Unsicherheit der Effektgrößenschätzung in diesem Bereich vergrößert“ [4]. Auch Wigg [26] und Koller et al. [27] weisen darauf hin, dass Blei nur als einer von mehreren Risikofaktoren anzusehen sei und kommen nach Auswertung der vorhandenen Studien zu der Annahme, dass

1 bis 4 % der Varianz der kognitiven Leistung auf Blei, hingegen 40 % auf soziale und familiäre Faktoren zurückzuführen sind. Bei dem Dosis-Wirkungs-Verlauf unterhalb 100 µg/l bestehen Unsicherheiten der Modellierung durch das variable Wirkungsausmaß. Deshalb muss auch der modifizierende Einfluss der sozioökonomischen Bedingungen [28, 29] ebenso wie eine erhöhte Suszeptibilität aufgrund von genetischen Determinanten [30] berücksichtigt werden.

Verglichen damit sind die mit sinkendem PbB rechnerisch zu erwartenden „Verbesserungen“ um 0,75 beziehungsweise 1,5 IQ-Punkte auf Kollektive bezogen zwar darstellbar, aber für das Individuum als marginal anzusehen. Bei der Bewertung dieser Befunde ist zu beachten, dass die individuelle Intelligenzmessung mit einem Standardmessfehler von rund ±5 Punkten behaftet ist.

### Endokrine Effekte

Bei zwei unterschiedlich gewichteten Auswertungen des NHANES III („National Health and Nutrition Examination Survey“) in der Zeit von 1988 bis 1994 konnten Effekte auf das Endokrinium auch beim Menschen beobachtet werden [31, 32]. Wu et al. [31] untersuchten den Zusammenhang von Blutblei und Anzeichen eintretender Pubertät bei amerikanischen Mädchen. Bei 1706 Probandinnen im Alter von acht bis 16 Jahren wurden Informationen zur Brust- und Schamhaarentwicklung gesammelt, von 1235 Mädchen im Alter von zehn bis 16 Jahren wurden Informationen zum Zeitpunkt des ersten Eintretens der Regelblutung gesammelt. Die Blutbleikonzentrationen reichten von 7 bis 217 µg/l. Die Probandinnen wurden den Blutbleikonzentrationen entsprechend in drei Gruppen eingeteilt und es zeigte sich bei Erhöhung des Blutbleiwertes eine Verzögerung der ersten Regelblutung und des Schamhaarwachstums. Auf das Brustwachstum hatte Blei keinen Einfluss. Die „odds ratios“ für die Verzögerung der ersten Regelblutung nahmen von 1 über 0,42 auf 0,19 für Blutbleigehalte von 7–20 µg/l, 21–49 µg/l und 50–217 µg/l ab. Der Einfluss auf das Schamhaarwachstum war ähnlich ausgeprägt.

Selevan et al. [32] untersuchten den Einfluss von Blei auf den Eintritt der Pubertät bei verschiedenen ethnischen Gruppen. Der mittlere Blutbleiwert lag in den drei Gruppen bei unter 30 µg/l. Beim Vergleich mit einer Blutbleikonzentration von 10 µg/l konnte bei 30 µg/l ein deutlicher Einfluss auf die Körpergröße beobachtet werden. Bei Afroamerikanern und mexikanischen Amerikanern konnte ein verzögerter Eintritt des Brust- und Schamhaarwachstums durch den Einfluss von Blei ermittelt werden. Die Verzögerung des Erreichens der Tanner-Stufen 2, 3, 4 und 5 lag zwischen 2,1 und 5,8 Monaten für die Brustentwicklung und bei 2,2 und 6 Monaten für das Schamhaarwachstum. Der Zeitpunkt der ersten Monatsblutung verzögerte sich um 3,6 Monate. Tierexperimentelle Daten stützen diese Befunde [33].

Beide Studien geben Anhaltspunkte dafür, dass Blei auch bei Gehalten < 100 µg/l Blut adverse Effekte auf die sexuelle Reifung von Mädchen haben kann. Allerdings muss beachtet werden, dass es sich bei NHANES um eine Querschnittstudie handelt, die nur begrenzte Aussagen auf die beschriebenen Phänomene erlaubt.

Eine aktuelle Untersuchung von 489 Jungen im Alter von acht bis neun Jahren aus Chapaevsk, Russland, kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der PbB invers mit Körpergröße, Gewicht und Pubertätsbeginn, definiert als G<sub>2</sub>-Stadium, assoziiert waren [34]. Am deutlichsten war diese Assoziation ausgeprägt, wenn die Jungen mit Blutbleispiegeln > 50 µg/l betrachtet wurden, diese hatten gegenüber den geringer belasteten Knaben eine 44 % geringe Wahrscheinlichkeit sich im Stadium G<sub>2</sub> zu befinden. Die Konsistenz der Befunde bei Jungen und Mädchen und auch tierexperimentell damit übereinstimmende Ergebnisse [33, 35, 36] lassen auch für Blei endokrine Wirkungen bei niedrigen Konzentrationen ohne erkennbaren Schwellenwert annehmen.

### Neuere Erkenntnisse zur Kanzerogenität

Die IARC hat 2006 das Blei und seine anorganischen Verbindungen als wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen (Kategorie 2A) eingestuft [37].

Inzwischen hat auch die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) das Krebs erzeugende Potenzial des Bleis neu bewertet und daraufhin MAK- und BAT-Wert ausgesetzt [8]. Die MAK-Kommission hat sich nach einer eigenen Bewertung aller Studien (n = 11) zur Frage einer möglichen Kanzerogenität des Bleis dieser Einstufung angeschlossen und Blei in ihre Kategorie 2 eingestuft [8]. Dabei handelt es sich um Studien an Beschäftigten in der Batterieherstellung und in Bleischmelzereien, um Fall-Kontroll-Studien sowie um große Bevölkerungsstudien bei denen eine mögliche Bleibelastung erfragt und gegebenenfalls über „job-exposure-matrices“ errechnet wurde. In einer Metaanalyse zeigten sich erhöhte relative Risiken für Magen- und Lungenkrebs. Die für Nieren-, Blasen- und Gehirn-/Nerventumoren errechneten Risiken waren dagegen nicht signifikant erhöht [38]. Diese Ergebnisse führten zu der Bewertung, dass es nur eine eingeschränkte Evidenz für eine Krebs erzeugende Wirkung des Bleis auf den Menschen gibt [8, 37].

### Schlussfolgerungen

Die neueren Daten bestätigen, dass auch unterhalb eines Blutbleispiegels von 100 µg/l noch negative Zusammenhänge zwischen dem Bleigehalt im Blut und relevanten Zielgrößen auftreten. Aufgrund des allgemeinen Rückgangs der Bleibelastung konnten in den aktuellen Studien vermehrt Kollektive eingebunden werden, deren Bleigehalte im Blut zum größeren Teil unter 100 µg/l liegen. Betreffs der Einschätzung der Effektstärke bestätigen auch die aktuellen Studien, dass der Einfluss von Blei auf die Entwicklung gegenüber anderen, die Entwicklung beeinflussenden Faktoren, schwach ist. Eine „Wirkschwelle“ für Blei konnte aber bisher nicht definiert werden. Auch die Möglichkeit der Persistenz der bleibedingten Effekte bis in das Erwachsenenalter hinein wird durch die neuen Daten erhärtet. Die Kommission vertritt deshalb die Auffassung, dass jedwede Festlegung einer „Wirkschwelle“ zum Blutbleigehalt willkürlich und nicht begründbar ist.

In Anbetracht des Fehlens einer Wirkungsschwelle bezogen auf die beschrie-

benen epidemiologischen Effekte und aufgrund der Einstufung der MAK-Kommission von Blei in die Kategorie 2 („als Krebs erzeugend für den Menschen anzusehen“) [8] setzt die Kommission Human-Biomonitoring die HBM-Werte (HBM-I und HBM-II) für Blei im Blut aller Personengruppen aus, das heißt sowohl für Kinder und Frauen als auch für Männer.

## Empfehlungen für die Praxis

Blei ist als eine unerwünschte und zum Teil vermeidbare Umweltexposition anzusehen. Trotz des kontinuierlichen Rückgangs der Blutbleibelastung in der Bevölkerung müssen die Erfolge umweltpolitischer Maßnahmen der letzten 30 Jahre weiterentwickelt werden.

Im Sinne der öffentlichen Gesundheitsvorsorge, sind wegen der oben beschriebenen und weiterer wichtiger Befunde wie zur Nierenkrankheit und Herz-Kreislauf-Morbidität bei Erwachsenen oder Delinquenz bei Jugendlichen [39, 40, 41, 42, 43, 44] als Folge niedriger Bleiexpositionen, weitere Anstrengungen gerechtfertigt, die Bleibelastung der Bevölkerung sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zu minimieren [45, 46].

Aufgrund der Ergebnisse des Kinder-Umwelt-Surveys 2003/2006 sind die Referenzwerte für Blei im Blut für die Gruppe der Kinder von der HBM-Kommission aktualisiert worden [47, 48]:

Kinder (drei bis 14 Jahre): 35 µg Pb/l Blut.

Für Erwachsene betragen die Referenzwerte [3, 49, 50], die auf den Daten des Umwelt-Surveys 1998 basieren:

Männer: 90 Pb/l Blut,

Frauen: 70 Pb/l Blut.

Bei der Anwendung der Referenzwerte zur umweltmedizinischen Beurteilung [51] von Blutbleisiegeln bei Einzelpersonen ist eine analytische Unsicherheit von 10 bis 20 µg/l zu berücksichtigen. Zur Bewertung von Blutbleisiegeln sollten deshalb nur Analysen von Laboratorien verwendet werden, die eine interne und externe Qualitätssicherung durchführen sowie erfolgreich an externen Ringersuchen teilnehmen. Der analytische Messfehler sollte nicht mehr als ±20 µg/l betragen.

Bei Belastungen oberhalb der Hintergrundbelastung (oberhalb des jeweiligen Referenzwertes) muss eine spezifische Quelle angenommen werden. Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes ist eine derartige erhöhte Belastung unerwünscht. Als Konzentration, oberhalb der ein Handlungsbedarf besteht (vergleichbar dem „level of concern“ der CDC [11], empfiehlt die Kommission das Niveau des jeweiligen Populations-Referenzwertes heranzuziehen. Diese Werte sind als vorsorgende Maßnahmenwerte zu verstehen [51], bei deren Überschreitung, im Sinne des Minimierungsprinzips unter Berücksichtigung der Verhältnismäßigkeit expositionsminimierende Maßnahmen angebracht und hinsichtlich des Gesundheitsschutzes erfolgversprechend sind.

Auf die in der Stoffmonographie „Blei“ [1] sowie in den Aktualisierungen der Referenzwerte [3, 47] dargestellten Maßnahmen wird verwiesen. Empfohlen wird:

- Wiederholung der Analyse (zur Absicherung des Befundes),
- Information über die Überschreitung und anamnestiche Quellensuche (Hobbies, Bleifarben, Keramik mit unzulässiger Bleiglasur z.B. bei Importwaren, mit Blei gestrecktes Marihuana et cetera),
- Überprüfung der Trinkwasserinstallation und gegebenenfalls Austausch von Bleileitungen,
- Aufklärung über „einfache“ Minimierungsmaßnahmen (Hygiene) im direkten Umfeld des Betroffenen,
- Wiederholungsanalyse nach längerem Zeitintervall (> 3 Monate zur Erfolgskontrolle, Trendanalyse).

Die Dringlichkeit, mit der diese Maßnahmen durchgeführt werden sollten, ist von der Höhe der Bleikonzentration im Blut abhängig [51].

## Literatur

1. Kommission Human-Biomonitoring (1996) Stoffmonographie Blei – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bekanntmachung des Instituts für Wasser-, Boden- und Luftthygiene des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsbl 39: 236–241

2. Kommission Human-Biomonitoring (2002) Addendum zur Stoffmonographie Blei. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 45(9): 752–753
3. Kommission Human-Biomonitoring (2005) Neue und aktualisierte Referenzwerte für Schadstoffgehalte in Blut und Urin von Kindern – Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48(11): 1308–1312
4. World Health Organization – WHO (1995) Inorganic lead. Environmental Health Criteria 165. WHO, Geneva
5. Finkelstein Y, Markowitz ME, Rosen JF (1998) “Low-level lead-induced neurotoxicity in children: an update on central nervous system effects.” Brain Res Brain Res Rev 27(2):168–176
6. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1999) Toxicological profile for lead. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
7. Busse FP, Fiedler GM, Leichtle A, Hentschel H, Stumvoll M (2008) Bleiintoxikationen durch gestrecktes Marihuana in Leipzig <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&id=62150> Lead Poisoning Due to Adulterated Marijuana in Leipzig <<http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=62167>>. Dtsch Arztebl; 105(44): 757–62 DOI: 10.3238/arztebl.2008.0757
8. DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft (2007) MAK- und BAT-Werte-Liste 2007. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Mitteilung 43. der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. WILEY-VCH Verlag, Weinheim
9. Needleman HL, Schell A, Bellinger D, Leviton A, Allred EN (1990) The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood: An 11-year follow-up report. N Engl J Med 322:83–88
10. Chen A, Cai B, Dietrich KN, Radcliffe J, Rogan WJ (2007) Lead exposure, IQ, and behavior in urban 5- to 7-year-olds: does lead affect behavior only by lowering IQ? Pediatrics 119(3):e650–e658
11. CDC (Centers for Disease Control) (2004) “Why not change the blood lead level of concern at this time?” <http://www.cdc.gov/nceh/lead/spotlights/changePbB.htm>
12. Téllez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, et al. (2006) Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 µg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. Pediatrics 118:323–330
13. Binns HJ, Campbell C, Brown MJ (2007) Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Interpreting and managing blood lead levels of less than 10 microg/dL in children and reducing childhood exposure to lead: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Pediatrics 120(5):e1285–e1298
14. Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL (2004) Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. Neurotoxicol Teratol 26(3):359–371
15. Kordas K, Canfield RL, López P, et al. (2006) Deficits in cognitive function and achievement in Mexican first-graders with low blood lead concentrations. Environ Res 100:371–386

16. Walkowiak J, Altmann L, Krämer U, et al. (1998) Cognitive and sensorimotor functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels: Adjustment for intelligence and contrast sensitivity in computerized testing. *Neurotox Teratol* 20:511–521
17. Canfield RL, Gendle MH, Cory-Slechta DA (2004) Impaired neuropsychological functioning in lead-exposed children. *Dev Neuropsychol* 26(1): 513–540
18. Carta P, Carta R, Girei E, et al. (2005) Intellectual quotient and environmental exposure to low doses of lead. *G Ital Med Lav Ergon* 27(Suppl 1): 51–53
19. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, et al. (2005) Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: An international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 113: 894–899
20. Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP (2003) Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 micrograms per deciliter. *N Engl J Med* 348:1517–1526
21. Schnaas L, Rothenberg SJ, Flores MF, et al. (2006) Reduced intellectual development in children with prenatal lead exposure. *Environ Health Perspect* 114(5):791–797
22. Gomaa A, Hu H, Bellinger D, et al. (2002) Maternal bone lead as an independent risk factor for fetal neurotoxicity: a prospective study. *Pediatrics* 110(1 Pt 1):110–118
23. Hu H, Tellez-Rojo MM, Bellinger D, et al. (2006) Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ Health Perspect* 114(11):1730–1735
24. Ronchetti R, van den Hazel P, Schoeters G, et al. (2006) Lead neurotoxicity in children: is prenatal exposure more important than postnatal exposure? *Acta Paediatr Suppl* 95(453):45–49
25. Brown JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP (2006) Exposure to environmental toxicants and attention hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect* (114): 1904–1909
26. Wigg NR (2001) Low-level lead exposure and children. *J Paediatr Child Health* 37(5):423–425
27. Koller K, Brown T, Spurgeon A, Levy L (2004) Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children. *Environ Health Perspect* 112(9):987–994
28. Bellinger DC (2007) Lead neurotoxicity in children: decomposing the variability in dose-effect relationships. *Am J Ind Med* 50(10):720–728
29. Bellinger DC (2008a) Lead neurotoxicity and socioeconomic status: conceptual and analytical issues. *Neurotoxicology* 29(5):828–832
30. Hopkins MR, Ettinger AS, Hernández-Avila M, et al. (2008) Variants in iron metabolism genes predict higher blood lead levels in young children. *Environ Health Perspect* 116(9):1261–1266
31. Wu T, Buck GM, Mendola P (2003) "Blood lead levels and sexual maturation in U.S. girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994." *Environ Health Perspect* 111(5): 737–741
32. Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J (2003) "Blood Lead Concentration and Delayed Puberty in Girls." *The New England Journal of Medicine* 348(16):1527–1536
33. Lavicoli I, Carelli G, Stanek EJ, Castellino N, Li Z, Calabrese EJ (2006) Low doses of dietary lead are associated with a profound reduction in the time to the onset of puberty in female mice. *Reprod Toxicol* 22(4):586–90. Epub May 18
34. Hauser R, Sergeev O, Korrick S, et al. (2008) Association of blood lead levels with onset of puberty in Russian boys. *Environ Health Perspect* 116(7): 976–980
35. Ronis MJJ, Gandy J, Badger T (1988) Endocrine mechanisms underlying reproductive toxicity in the developing rat chronically exposed to dietary lead. *J Toxicol Environ Health* 54:77–99
36. Dearth RK, Hiney JK, Srivastava V, Les Dees W, Bratton GR (2004) Low level lead (Pb) exposure during gestation and lactation: assessment of effects on pubertal development in Fisher 344 and Sprague-Dawley female rats. *Life Sci* 74(9): 1139–1148
37. IARC (2006) Inorganic and organic lead compounds. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Volume 87, IARC, Lyon, France
38. Higgins JPT, Green S (eds) (2006) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 4.2.6. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2006, John Wiley and Sons, Chichester, UK, <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>
39. Needleman HL, Reiss JA, Tobin MJ, Biesecker GE, Greenhouse JB (1996) Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA* 275:363–369
40. Schwartz J (1995) Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men. *Arch Environ Health* 50:31–37
41. Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu KH, Yu CC (2003) Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med* 348:277–286
42. Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld EK, Guallar E (2006) Blood lead below 0.48 µmol/L (10 µg/dL) and mortality among US adults. *Circulation* 114:1388–1394
43. Muntner P, He J, Vupputuri S, Coresh J, Batuman V (2003) Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: results from NHANES III. *Kidney Int* 63:1044–1050
44. Muntner P, Menke A, Batuman V, Rabito FA, He J, Todd AC (2007) Association of tibia lead and blood lead with end-stage renal disease: a pilot study of African-Americans. *Environ Res* 104(3):396–401
45. Needleman H (2004) Lead poisoning. *Annual Rev Med* 55:209–222
46. Bellinger DC (2008b) Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 20(2):172–177
47. Kommission Human-Biomonitoring (2009a) Neue und aktualisierte Referenzwerte für Antimon, Arsen und Metalle (Pb, Cd, Ni, Hg, Ti, U im Urin und im Blut von Kindern in Deutschland. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz (eingereicht)
48. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Heudorf U, Wilhelm M on behalf of the Commission on Human Biomonitoring of the German Federal Environment Agency (2009) Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003–2006 (GerES IV) *Int J Hyg Environ Health* 212 doi: 10.1016/j.ijheh.2009.05.003
49. Wilhelm M, Schulz C, Schwenk M. (2006) Revised and new reference values for arsenic, cadmium, lead and mercury in blood or urine of children. Basis for validation of human biomonitoring data in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 209:301–305, <http://www.elsevier.de/intjhyg>
50. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M. (2007) The German Human Biomonitoring Commission. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 210(3–4): 373–382. <http://www.elsevier.de/intjhyg>
51. Kommission Human-Biomonitoring (2009b) Addendum zum Konzept der Referenz- und HBM-Werte. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz (eingereicht)