Juni 2013 · www.bmu.de

Bundesministerium
für Umwelt, Naturschutz
und Reaktorsicherheit

Umwelt

WOCHENENDE DER ENERGIEWENDE

Club der Energiewende-Staaten gegründet

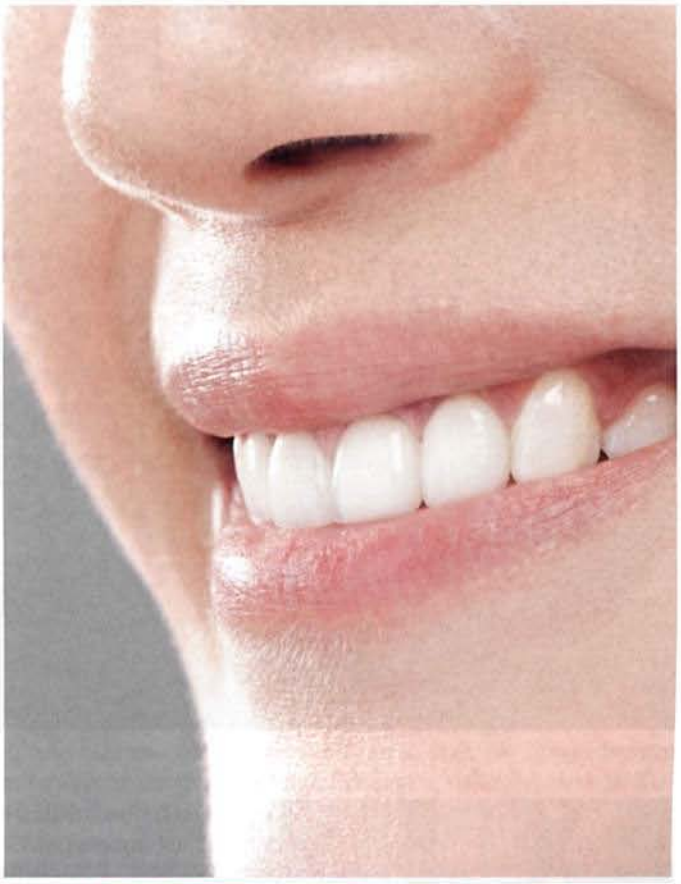
Das BMU auf dem Umweltfestival

Ab Seite 6

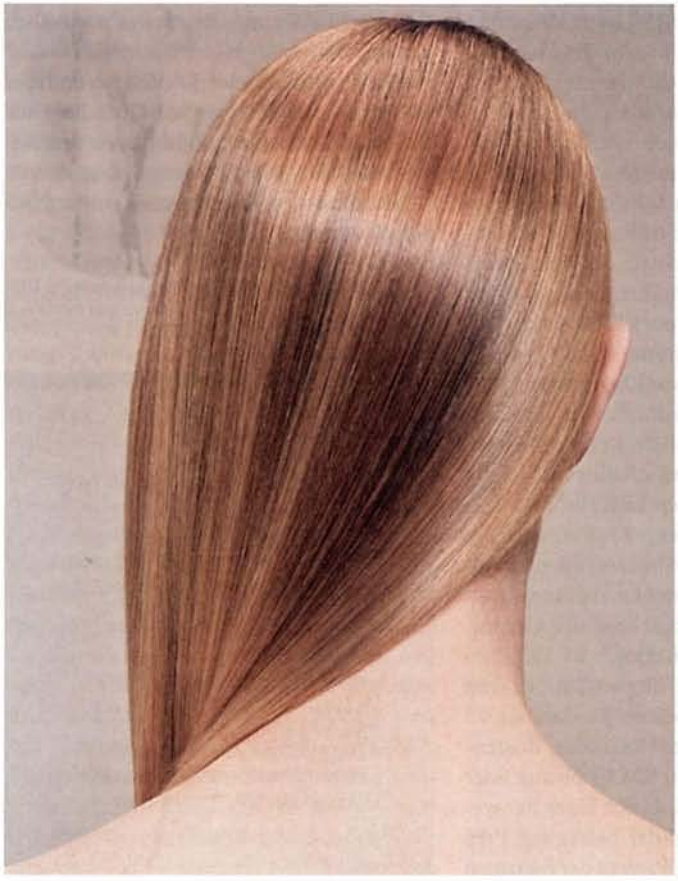
> BMU-Initiative auf Tour: Eine Kölner Schule zeigt Flagge für die Energiewende **Seite 17**

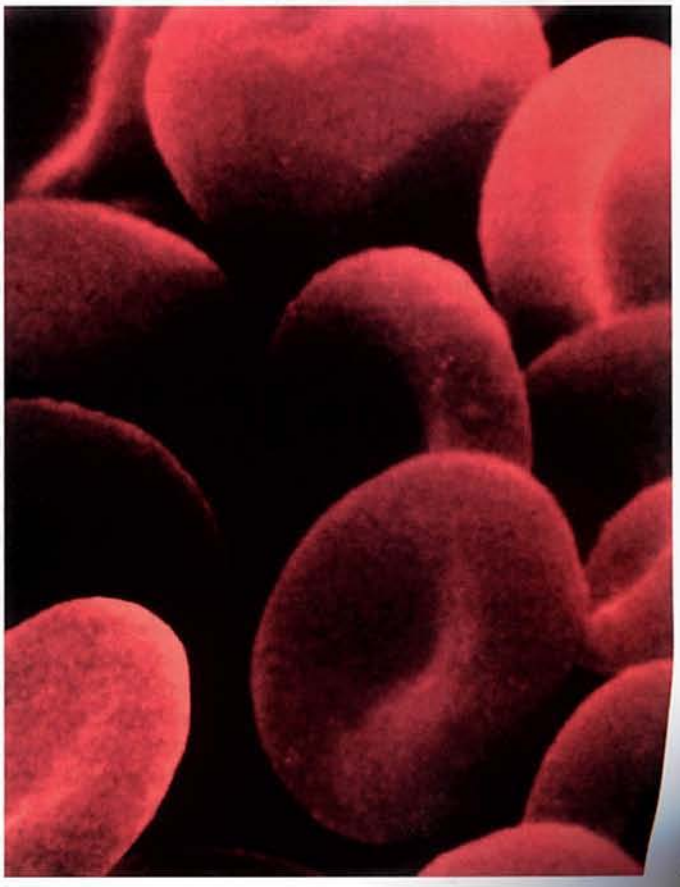
> Baltic Sea Forum: Enge Zusammenarbeit in der Ostseeregion gefordert **Seite 34**

> Ressourceneffizienz: Große Aufgaben nicht nur für die Industrieländer **Seite 40**



Vier Möglichkeiten: Ob Knochen, Zähne, Haare oder Blut – beim Human-Biomonitoring wird die Konzentration von Stoffen oder deren Stoffwechselprodukten in menschlichen Materialien gemessen.





Fotos: iStockphoto; Getty Images (3)

Die Tücken liegen im Detail

Um die Wirkung chemischer Stoffe im menschlichen Körper nachweisen zu können, sind aufwendige Verfahren nötig. In einem aktuellen Projekt werden nun zuverlässige Nachweise für Chemikalien im Human-Biomonitoring erarbeitet. Entscheidend dabei: geeignete Biomarker.

Bereits seit dem Jahr 2010 arbeiten das Bundesumweltministerium (BMU) und der Verband der Chemischen Industrie (VCI) an einem gemeinsamen Projekt, das die Kenntnisse über chemische Stoffe verbessern soll, die vom Menschen aus vielfältigen Quellen seiner Lebensumwelt aufgenommen werden. Solche Kenntnisse werden vor allem durch das Human-Biomonitoring (HBM) gewonnen, das heißt durch die Messung von Stoffen und deren Stoffwechselprodukten im menschlichen Organismus sowie die anschließende gesundheitliche Bewertung der Ergebnisse solcher Messungen.

Zahlreiche Chemikalien, denen wir in unserer Lebensumwelt begegnen, sind aber bisher mangels geeigneter Analysemethoden im Organismus nicht messbar. Ziel der Kooperation ist es deshalb, das Instrumentarium des Human-Biomonitoring durch die Entwicklung neuer Analysemethoden für solche Stoffe zu erweitern.

Vielfältige Aufgabenteilung

Im Zentrum des Projekts stehen Stoffe, denen die Bevölkerung möglicherweise vermehrt ausgesetzt ist und/oder die eine besondere Gesundheitsrelevanz haben können. Für die Entwicklung der neuen Nachweismethoden hat der Verband der Chemischen Industrie die Verantwortung übernommen. Für die Anwendung der Methoden in geeigneten Untersuchungen liegt die Verantwortung beim BMU in enger Zusammenarbeit mit dem Umweltbundesamt (UBA). Die gesundheitliche Bewertung der im Rahmen des Human-Biomonitoring erhobenen Daten erfolgt dann außerhalb des Kooperationsprojekts in einem zweiten Schritt, bei dem die Kommission Human-Biomonitoring tätig wird, die das UBA seit vielen Jahren in Fragen der gesundheitsbezogenen Umweltbeobachtung berät.

Bei der Auswahl der Stoffe und bei der Methodenentwicklung wird das Projekt von einem Kreis von Experten aus Behörden, Industrie und Wissenschaft (HBM-Expertenkreis) beraten. Die Entscheidung, für welche Stoffe neue Methoden entwickelt werden sollen, trifft ein Lenkungsausschuss, der sich aus Vertretern des BMU, des UBA und des VCI beziehungsweise Mitgliedsunternehmen des VCI zusammensetzt.

Gemäß der zwischen BMU und VCI getroffenen Vereinbarung ist es Aufgabe des VCI, nach der Auswahl der zu untersuchenden Substanzen ein ihm geeignet erscheinendes analytisches Labor mit der Erarbeitung eines validen Analyseverfahrens zu beauftragen. Dabei sind einige Voraussetzungen zu beachten, die innerhalb des Expertenkreises diskutiert wurden und zu einer Verständigung über die richtige Vorgehensweise geführt haben, die nachfolgend dargestellt werden soll.

Der richtige Biomarker

Zu Beginn des Projekts waren das BMU und der VCI davon ausgegangen, dass nach einvernehmlicher Stoffauswahl ohne weiteres ein Labor beauftragt werden könne. Im weiteren Verlauf des Projekts wurde aber schnell deutlich, dass die Beauftragung nur dann erfolgen kann, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Eine geeignete Methode lässt sich nur dann entwickeln, wenn der richtige Biomarker ausgewählt wurde.

Von zentraler Bedeutung ist dafür, dass die toxikokinetischen Daten für den ausgewählten Stoff im menschlichen Körper bekannt sind. Die Toxikokinetik beschreibt Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Speicherung (in Fettgewebe und Knochen) und Ausscheidung (zum Beispiel über Lunge und Niere) eines chemischen Stoffes im beziehungsweise durch den menschlichen Organismus.

Besonders wichtig für die Methodenentwicklung ist die Kenntnis des Stoffwechsels (Metabolismus) der betreffenden chemischen Substanz im menschlichen Körper. Aus den dabei entstehenden Stoffwechselprodukten (Metabolite) muss derjenige ausgewählt werden, der die innere Belastung des Menschen durch die betreffende chemische Substanz zuverlässig widerspiegelt. Nur ein solcher Biomarker eignet sich deshalb auch als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer analytischen Methode.

In vielen Fällen ist nicht die Ausgangschemikalie, sondern nur ein daraus im Körper gebildeter Metabolit als Biomarker und damit für den Nachweis der Aufnahme eines Stoffes durch den menschlichen Körper geeignet. Wurde der richtige Biomarker gewählt und für ihn eine Nachweismethode entwickelt, kann aus der, zum Beispiel in Urin oder Blut gemessenen, Konzentration auf die aufgenommene Substanzmenge (Dosis) und auf mögliche, damit verbundene gesundheitliche Effekte geschlossen werden. ▸

GUT ZU WISSEN

Das **Human-Biomonitoring** ermöglicht die Bestimmung der individuellen Schadstoffbelastung sowie gegebenenfalls einige der hierdurch ausgelösten biologischen Wirkungen. Es wird daher in ein Belastungsmonitoring (human biological monitoring of exposure) und in ein Effektmonitoring (biological effect monitoring) unterteilt. **Belastungsmonitoring** bezeichnet die einmalige oder wiederholte Messung der Konzentrationen von Stoffen oder deren Stoffwechselprodukten in menschlichen Materialien (Blut, Muttermilch, Harn, Haare, Zähne, Ausatmungsluft, Organproben und so weiter). **Effektmonitoring** nennen Fachleute die einmalige oder wiederholte Messung biologischer Größen, die auf Belastungen durch chemische, physikalische oder biologische Faktoren reagieren oder deren Wirkungen anzeigen (Wirkungsparameter). Da Wirkungsparameter oft nicht einem bestimmten Stoff zuzuordnen sind, können diese in der Regel nur in Zusammenhang mit der jeweiligen Belastung bewertet werden.

Bei allen Human-Biomonitoring-Verfahren werden die Probenmaterialien losgelöst von der Testperson untersucht. Das unterscheidet sie von anderen umweltmedizinisch relevanten Verfahren, etwa den Methoden der Lungenfunktionsprüfung.

Der Vorteil des Human-Biomonitoring besteht in der Erfassung der tatsächlichen inneren Belastung eines Organismus, die aus verschiedenen Quellen stammen und über verschiedene Wege aufgenommen worden sein kann (über die Atemwege, durch den Mund oder die Haut).

Quelle: Umweltbundesamt

Fehlinterpretationen möglich

Die Eignung einer Analysemethode hängt also maßgeblich von der Eignung des gemessenen Biomarkers ab. Die insoweit erforderlichen Arbeiten können sich bei Substanzen, bei denen nur lückenhafte Kenntnisse über den menschlichen Stoffwechsel vorliegen, als äußerst aufwendig, zeit- und kostenintensiv erweisen. Ein Beispiel dafür sind Phthalate, wie das Diethylhexylphthalat (DEHP). Hier hatte man lange Zeit den Monoester, das Monoethylhexylphthalat, als Biomarker verwendet. Die Validität dieses Markers litt aber darunter, dass er in der Umwelt allgegenwärtig vorkommt und direkt in das zu untersuchende Probenmaterial gelangt (sogenannte exogene Kontamination, beispielsweise durch Vorbelastung der Probenahmegefäße), was zu Fehlinterpretationen der Analysenergebnisse führt. Hinzu kommt, dass nur vergleichsweise wenig Monoethylhexylphthalat gebildet wird.

Quantitativ sind dessen Oxidationsprodukte aber von viel größerer Bedeutung. Sie werden in wesentlich höheren Konzentrationen im Urin ausgeschieden. In Unkenntnis toxikokinetischer Daten hatte man früher aber den Monoester, also einen wenig geeigneten Biomarker, gemessen, sodass es zu einer dramatischen Unterschätzung der Belastung der Bevölkerung durch DEHP kam. DEHP ist ein nach wie vor ein häufig eingesetzter Weichmacher mit potenziell reproduktionstoxischen Wirkungen.

Auch Biomarker, die aufgrund natürlicher Stoffwechselprozesse in vergleichsweise großen Mengen im menschlichen Körper gebildet werden, eignen sich nicht für das Human-Biomonitoring. Beispiele dafür sind Phenol oder Hippursäure, die man früher als Biomarker einer Benzol- beziehungsweise Toluolbelastung eingesetzt hat. Sie erwiesen sich als ungeeignet, um umweltbedingte Belastungen zu objektivieren, weil sich Phenol und Hippursäure im Körper natürlicherweise bilden und ihre im Urin auftretenden Konzentrationen bedeutend höher sind als die, die infolge unweltbedingter Expositionen zu erwarten sind. Ähnliches gilt für die Ameisensäure, wenn sie als Biomarker des Formaldehyds verwendet wird.

Problematisch ist auch die Verwendung von Biomarkern, die rasch verstoffwechselt oder aus dem menschlichen Körper ausgeschieden werden. Es kann dann leicht zu Unterschätzungen der Belastung kommen. Beispiele sind hier leichtflüchtige Lösungsmittel wie aromatische Kohlenwasserstoffe, Ether, Ester und andere. Die Stoffwechselprodukte dieser Substanzen, die wesentlich langsamer eliminiert werden, stellen hier die zuverlässigeren Biomarker dar.

Welche Vorgehensweisen eignen sich?

Diese wenigen Beispiele sollen verdeutlichen, dass der Vergabe eines Auftrags zur Erarbeitung einer analytischen Methode für einen Biomarker eine Prüfung seiner diagnostischen Zuverlässigkeit vorangehen muss. Wie aufwendig sich diese Prüfung gestaltet, hängt von unterschiedlichen Faktoren ab:

Möglichkeit 1:

Wenn die Toxikokinetik des betreffenden Stoffes für den Menschen bekannt ist oder wenn hinreichend wahrscheinlich gemacht werden kann, dass Ergebnisse aus Tierversuchen es zulassen, geeignete Biomarker auszuwählen, müssen keine Untersuchungen zur Prüfung der diagnostischen Zuverlässigkeit am Menschen durchgeführt werden. Dies kann auch dann gelten, wenn die Toxikokinetik strukturähnlicher Stoffe bekannt ist und wenn aufgrund dieser Erkenntnisse die Validität eines entsprechenden Biomarkers belegt werden kann. Auch die Ergebnisse aus In-vitro-Untersuchungen können in die Entscheidung einfließen, ob auf Untersuchungen am Menschen verzichtet werden kann.

Möglichkeit 2:

Ist die Toxikokinetik des betreffenden Stoffes beim Menschen nicht bekannt und besteht auch ansonsten keine Möglichkeit, diese Erkenntnisse abzuleiten, müssen entsprechende Untersuchungen am Menschen durchgeführt werden. Dazu ist immer die Genehmigung einer Ethikkommission nötig. Bei krebserzeugenden, erbgutverändernden oder fortpflanzungsgefährdenden Substanzen verbietet es sich aus ethischen Gründen, sie dem Menschen gezielt zu verabreichen. Erkenntnisse zu derartigen Stoffen lassen sich aber unter Umständen aus

der sogenannten Hintergrundbelastung der Bevölkerung gewinnen, das heißt, man misst die jeweilige Stoffbelastung in der Allgemeinbevölkerung und versucht, daraus – unter Berücksichtigung gegebenenfalls vorhandener weiterer Informationen (zum Beispiel aus In-vitro- oder Tierversuchen) – die notwendigen toxikokinetischen Informationen abzuleiten. Die Empfindlichkeit der heutigen Methoden der instrumentellen Analytik reicht für diese Art des Vorgehens im Allgemeinen aus.

Möglichkeit 3:

Im Falle von Stoffen, die analytisch nur unzureichend fassbar sind, wie zum Beispiel Multikomponentengemische an Isomeren oder bei Substanzen, für die noch erheblicher Forschungsbedarf besteht, um einen geeigneten Biomarker zu ermitteln, muss das weitere Vorgehen sehr kritisch diskutiert werden.

Als ein Beispiel können die Chlorparaffine angeführt werden: Aufgrund der Vielzahl von mehr als 10.000 Einzelverbindungen liefern die überwiegend im Umweltbereich verwendeten Verfahren trotz zahlreicher Bemühungen nur Werte, die einem sehr großen Schwankungsbereich unterliegen und deshalb für ein Human-Biomonitoring als nicht geeignet erscheinen.

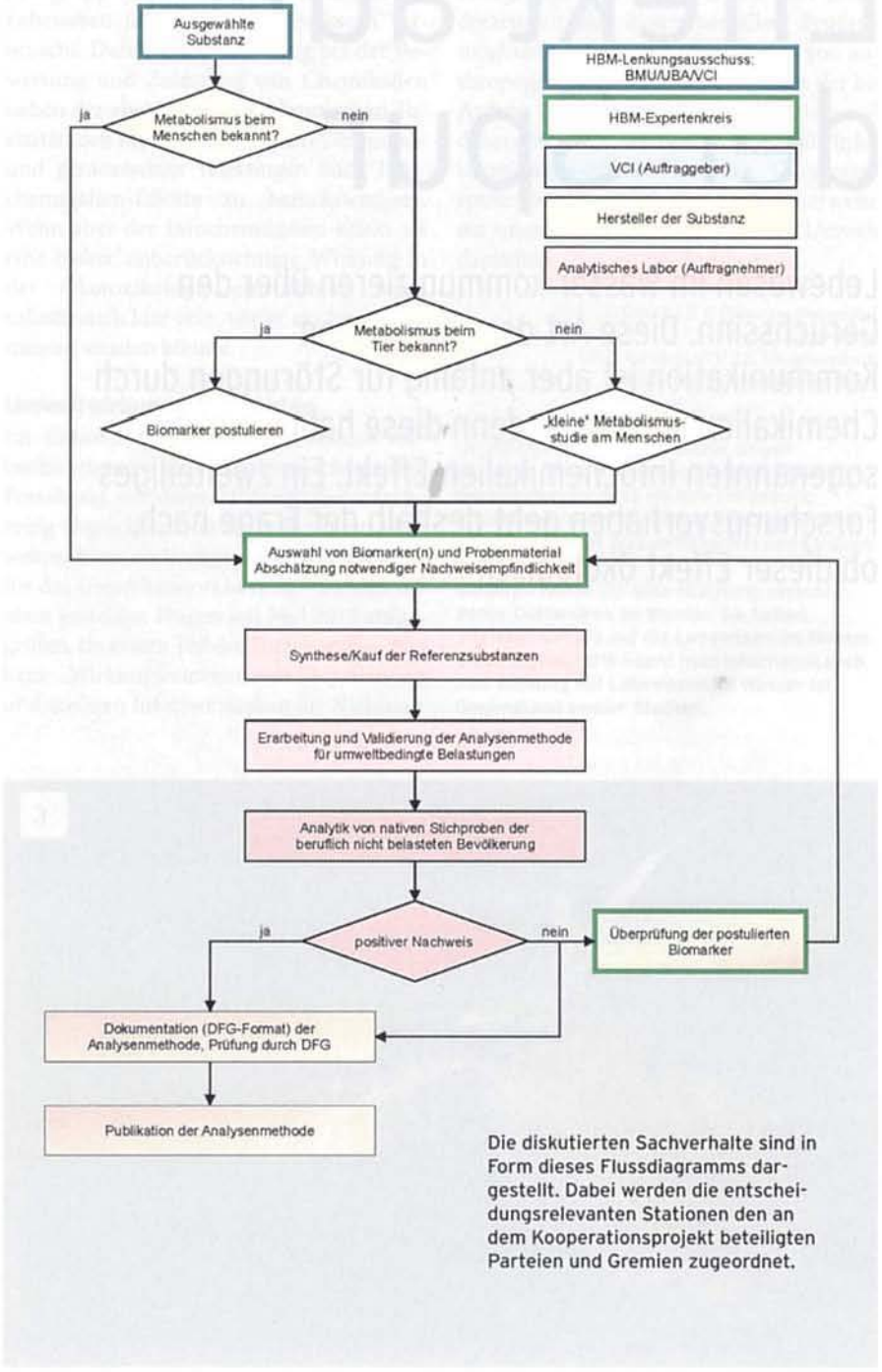
In solchen Fällen kann ein eigenständiges Forschungsprojekt erforderlich werden, um einen geeigneten Biomarker zu entwickeln. Ob sich dieser Aufwand aus Sicht des Human-Biomonitoring lohnt, ist im Einzelfall, beispielsweise anhand der möglichen toxikologischen Bedeutung des Stoffes, zu diskutieren.

Die beschriebenen Beispiele und Möglichkeiten zeigen die Notwendigkeit, bei der Erarbeitung jeder neuen analytischen Methode, die Auswahl des Biomarkers zu begründen und zu dokumentieren. Diese Aufgabe muss Bestandteil jedes Auftrags zur Entwicklung einer analytischen Methode sein. Grundsätzlich sollten nur Laboratorien mit Aufträgen befasst werden, die über ausreichende Erfahrungen mit dem Human-Biomonitoring verfügen. Dabei ist es von Vorteil, wenn die Laboratorien Human-Biomonitoring routinemäßig durchführen und wissenschaftlich auf dem Gebiet des Human-Biomonitoring tätig sind.

Dr. Birgit Wolz, Referat IG II 2, in Zusammenarbeit mit dem Expertenkreis des BMU-VCI-Kooperationsprojekts zum Human-Biomonitoring

GUT ZU WISSEN

Flussdiagramm zur Entwicklung einer Analysemethode im BMU/UBA/VCI-Human-Biomonitoring-Projekt



Die diskutierten Sachverhalte sind in Form dieses Flussdiagramms dargestellt. Dabei werden die entscheidungsrelevanten Stationen den an dem Kooperationsprojekt beteiligten Parteien und Gremien zugeordnet.

Grafik: BMU