

Verwendung von Hämoglobinaddukten als Biomarker für das Monitoring von Belastungen und Beanspruchungen durch gentoxische Stoffe

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Die Stellung des biochemischen Effektmonitorings im Rahmen des Human-Biomonitorings wurde bereits an anderer Stelle beschrieben [1]. Es wurde dort auch diskutiert, warum Proteinaddukte als Biomarker zur Quantifizierung der inneren Beanspruchung verwendet werden können und warum die Ergebnisse vergleichbare Aussagen zur Exposition und individuellen Kinetik erlauben, wie die Quantifizierung von DNA-Addukten. In der Praxis werden Hämoglobinaddukte bereits seit längerem als Effektbiomarker verwendet. Derzeit sind insbesondere Hämoglobinaddukte von 2 arbeits- und umweltmedizinisch bedeutsamen Stoffklassen der chemisch-analytischen Bestimmung zugänglich: Hämoglobinaddukte von Alkylantien und aromatischen Aminen einschließlich der Nitroaromaten. Viele Vertreter dieser Stoffklassen sind als Krebs erzeugend eingestuft oder stehen im Verdacht, kanzerogen zu sein. Unbedenkliche Expositionen gegenüber gentoxischen Kanzerogenen können wissenschaftlich nicht oder nur sehr schwer begründet werden. Deshalb ist die Ableitung von HBM-Werten für derartige Stoffe problematisch. Umso wichtiger ist es aber, das Vorkommen dieser Stoffe in Umweltmedien, Nahrungsmitteln und Verbraucherprodukten zu untersuchen, Hintergrundbelastungen zu charakterisieren, die Auswirkungen besonderer Expositionen auf die innere Belastung und Beanspruchung betroffener Personen zu quantifizieren und die inkrementelle Erhöhung der inneren Belastung und Beanspruchung durch spezifische Expositionen zu bewerten. Beispiele aus der Lite-

ratur sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes empfiehlt, bei entsprechenden Fragestellungen stärker als bisher Hämoglobinaddukte als Biomarker von Belastungen und Beanspruchungen durch gentoxische Stoffe einzusetzen. Diese Empfehlung wird wie folgt begründet.

Erfahrungen mit Hämoglobinaddukten als Effektbiomarker

Bei der Bestimmung der Konzentration von spezifischen Hämoglobinaddukten kommt es darauf an, ein Spaltprodukt aus dem Protein zu erhalten, das extrahiert und von dem großen Überschuss an Protein abgetrennt werden kann. Obwohl reaktionsfähige Moleküle grundsätzlich mit mehreren Aminosäuren im Protein reagieren können, stehen 2 Zielstrukturen im Vordergrund: die freie Aminogruppe des endständigen Valins und die SH-Gruppe des Cysteins. Das Valin kann zusammen mit dem angelagerten Rest durch einen modifizierten Edman-Abbau (der sonst zum schrittweisen Abbau von Proteinen dient) abgespalten werden [2]. Bei Cysteinaddukten wird der gebundene Rest hydrolytisch freigesetzt [3].

Alkylantien

Untersuchungen von Ehrenberg et al. [4] zur Beanspruchung durch Ethylenoxid, das u. a. Hydroxyethyladdukte des endständigen Valins bildet, standen am Beginn des Effektmonitorings und führten

zur Begründung des „Target-Dose-Konzepts“, bei dem die biologisch wirksame Dosis an der Zielstruktur durch das Addukt indirekt bestimmt wird.

Ethylenoxid kommt im Zigarettenrauch vor. Dementsprechend haben Raucher höhere Hämoglobinadduktspiegel (im Mittel: 170 pmol/g Globin) als Nichtraucher (im Mittel: 20 pmol/g Globin). Die bei Nichtrauchern gefundenen messbaren Adduktspiegel deuten auf eine offensichtlich weit verbreitete Hintergrundbelastung hin. Zu dieser Hintergrundbelastung trägt vermutlich auch die endogene Bildung von Ethylen bei.

Ethylenoxid wird u. a. als Desinfektionsmittel in Sterilisatoren verwendet. Beim Öffnen von Sterilisatoren kann es zur Exposition des Personals kommen. Entsprechend hohe Adduktspiegel wurden deshalb gelegentlich gefunden. Patienten, die mit Zytostatika behandelt werden, deren Wirkung auf der Übertragung von Hydroxyethylgruppen beruht, zeigen ebenfalls stark erhöhte Adduktspiegel. So wurden bei Patienten, die mit ACNU (Nimustin), einem Chlorethylnitrosoharnstoff-Derivat, behandelt wurden, Adduktspiegel im Bereich von 330 pmol/g Globin nachgewiesen. Die höchsten Adduktspiegel wurden erwartungsgemäß bei Arbeitern in der Ethylenoxidproduktion gefunden (bis zu 16.000 pmol/g Globin).

An diesen Beispielen lassen sich die unterschiedlichen Größenordnungen der Beanspruchung erkennen. Für 2-Hydroxyethylvalin wurde inzwischen auch eine EKA-Korrelation abgeleitet

Tabelle 1

Beispiele für die Verwendung von Hämoglobinaddukten als Biomarker beim Menschen

Exposition	Addukt/Spaltprodukt	Untersuchte Gruppe	Adduktspiegel	Literatur
Alkylantien				
Ethylenoxid	Hydroxyethylvalin	Raucher (10 Zig./Tag)	120 pmol/gGlobin	[34]
		Nichtraucher	50 pmol/g Globin	
		Sterilisierer (0,2–8,5 ppm)	16,2 ^a (5,2–32,7) pmol/g Globin	[35]
Butadien	N-(2-Hydroxy-3-butenyl) valin	Butadienproduktion	0,7(<0,2–1,2) pmol/g Globin	[36]
		Kontrollen	0,2(<0,2–1,5) pmol/g Globin	
Acrylnitril	Cyanoethylvalin	Raucher	88 (75–106) pmol/g Globin	[7]
		Nichtraucher	<20 pmol/g Globin	
Acrylamid	N-2-Carbamoylvalin	Industrieller Arbeitsplatz	63 ^a (11–294) pmol/g Globin	[9]
		Kontrollen	28 (16–90) pmol/g Globin	
Arylamine				
Aniline (Arbeitsplatz)	Anilin aus Cysteinaddukt	Langsame Acetylierer	123 µg/L Blut	[13]
		Schnelle Acetylierer	10 µg/L Blut	
m-Toluidin	m-Toluidin aus Cysteinaddukt	Nichtraucher	187 ng/l Blut,	[23]
		Raucher, leichter Tabak	180 ng/l Blut	
		Raucher, schwarzer Tabak	187 ng/l Blut	
4-Aminobiphenyl	4-Aminobiphenyl aus Cysteinaddukt	Raucher	154±47 pg/g Hb	[17]
		Nichtraucher	28±13 pg/g Hb	
PHIP ^b	PHIP aus Cysteinaddukt	Fleischverzehrer	3,0±0,8 pmol/g Hb	[37]
		Vegetarier	0,3±0,1 pmol/g Hb	
Nitroaromaten				
2,6-Dinitrotoluol	2-Amino-6-nitrotoluol	Sprengstoffaltstandort	1,5 (0,7–2,1) pmol/g Hb ^c	[28]
		Kontrollen	1,2(0,7–1,8)pmol/g H	
2,4,6-Trinitrotoluol	2-Amino-4,6-dinitrotoluol	Sprengstoffaltstandort	<0,1 (<0,1–8,2) pmol/g Hb ^d	[28]
		Kontrollen	<0,1(<0,1–1,2) pmol/g Hb	
1-Nitropyren	1-Aminopyren	Busgarage und Wartung	0,13 (<0,03–0,58) pmol/g Hb	[19]
		Stadtbevölkerung	0,16 (<0,03–0,68) pmol/g Hb	
		Landbevölkerung	0,10 (0,03–0,67) pmol/g Hb	
Summe von 5 polyzyklischen Nitroaromaten ^e		Busgarage und Wartung	0,24 pmol/g Hb	[19]
		Stadtbevölkerung	0,26 pmol/g Hb	
		Landbevölkerung	0,19 pmol/g Hb	

^aMedian-Wert und Bereich, ^bPHIP=2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridin, entsteht bei der Zubereitung von Fleisch und Fisch (heterozykl. Amin),

^cMedian ±95%-Vertrauensbereich, Unterschied nicht signifikant, ^dMedian (Min – Max), ^e1-Nitropyren, 2-Nitrofluoren, 3-Aminofluoanthren, 9-Aminophenanthren, 6-Aminochrysen.

(EKA=expositionsäquivalente für Krebs erzeugende Arbeitsstoffe). Danach entspricht einer äußeren Ethylenoxidbelastung von 50 ppm (TRK-Wert) eine Hydroxyethylvalin-Konzentration von 90 µg/L im Blut [5].

Die ersten bahnbrechenden Untersuchungen zur Messung von Hämoglobinaddukten von Alkylantien waren noch mit Addukten des Histidins durchgeführt worden. Inzwischen werden Alkylantienaddukte fast ausschließlich mit der „Valin-Methode“ [2] bestimmt. Typische Beispiele für die Anwendung von Hämoglobinaddukten sind in Tabelle 1 enthalten.

Zu den untersuchten Alkylantien gehören: Epoxide (Ethylenoxid, Propy-

lenoxid, [6]), ungesättigte aliphatische Verbindungen (Acrylnitril, [7]) und solche, die im Stoffwechsel zu Epoxiden metabolisiert werden (Ethylen, Propylen, Butadien, Styrol [8]). Des Weiteren sind methylierende Substanzen wie Methylhalogenide und Dimethylsulfat zu erwähnen [9]. In einigen Betrieben werden Valinaddukte inzwischen routinemäßig im Rahmen der Expositionsüberwachung gemessen.

Hecht et al. [10] haben Hämoglobinaddukte dazu verwendet nachzuweisen, dass beim Rauchen Tabak-spezifische Nitrosamine gebildet werden und zu reaktionsfähigen Metaboliten aktiviert werden, die an Makromoleküle binden

und für gentoxische Effekte verantwortlich sind.

Arylamine und Nitroaromaten

Die Einführung des Effektmonitorings für die große Gruppe der Arylamine, Nitroaromaten und Azo-Verbindungen geht auf Beobachtungen von Wieland und Neumann [11] zurück. Arylamine und Nitroaromaten werden im Stoffwechsel zu Hydroxylaminen aktiviert, die entweder selbst oder nach weiterer Aktivierung die gentoxischen Metaboliten darstellen. In Erythrozyten werden die Hydroxylamine im Zuge der Methämoglobinbildung zu Nitrosoderivaten oxidiert. Diese rea-

gieren bevorzugt mit der SH-Gruppe eines Cysteins (93β). Dabei entstehen in vivo stabile Sulfinssäureamide. Aus diesen Hämoglobinaddukten können die entsprechenden Arylamine hydrolytisch freigesetzt und extrahiert werden. Die Spaltprodukte werden mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie oder gekoppelter Massenspektrometrie identifiziert und quantitativ bestimmt [12].

Bei Arbeitern in Arylamin produzierenden Betrieben wurden lange Zeit die Amine im Harn als Biomarker und die Methämoglobinspiegel im Blut zur Expositionskontrolle herangezogen. Bei beiden Parametern spielt der Zeitpunkt der Probennahme eine große Rolle, weil sich die Messgröße innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen nach der Exposition schnell ändert. Zur Bewertung von Unfallsituationen sind diese Messungen wichtig. Für die Langzeit-Expositionskontrolle haben sich jedoch die Hämoglobinaddukte als vorteilhafter erwiesen. Sie repräsentieren die durchschnittliche Exposition während der letzten 3–4 Monate.

Durch einen Enzympolymorphismus können unterschiedliche Beanspruchungen zustande kommen. Langsame Acetylierer zeigen bei vergleichbarer äußerer Belastung meist höhere Adduktspiegel als schnelle Acetylierer, wie zuerst Lewalter und Korallus [13] gezeigt haben (s. Tabelle 1).

Für die beiden Mutterverbindungen der Stoffklasse, Anilin und Nitrobenzol, wurde erstmals ein biologischer Arbeitstoleranz-Wert (BAT-Wert) auf der Grundlage von Hämoglobinaddukten aufgestellt (100 µg freigesetztes Anilin/l Blut, [14]). Dieser Wert wird als äquivalent angesehen zu einem maximalen Methämoglobinspiegel von 5% oder zu einer Konzentration von 1 mg/l Anilin im Harn (ursprünglicher BAT-Wert). Die durchschnittliche Belastung am Arbeitsplatz und die Gesamtbeanspruchung werden jedoch durch die Adduktspiegel besser wiedergegeben als durch die Konzentration von Anilin im Harn. Der BAT-Wert schützt außerdem auch den langsamen Acetylierer, der bei gleicher äußerer Belastung empfindlicher reagiert als der schnelle Acetylierer und z.B. deutlich höhere Methämoglobinspiegel und damit verknüpft mehr Hämoglobinaddukte produziert als dieser.

Ein bekanntes Beispiel für die Aufdeckung unbekannter Quellen lieferte

die Untersuchung der Hämoglobinaddukte monozyklischer Arylamine bei Rauchern und Nichtrauchern. Unabhängig vom Tabaktyp und vom Raucherstatus wurden für m-Toluidin relativ hohe Adduktspiegel gefunden. Zahlreiche weitere Beispiele für Hintergrundbelastungen spezifischer Hämoglobinaddukte diverser Stoffe sind in einer Zusammenstellung der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ der DFG enthalten [15].

Besondere Bedeutung kommt der Bewertung von Gemischexpositionen zu, wenn es gelingt, repräsentative Vertreter in dem Gemisch auszumachen und ihre Addukte zu messen. Spezifische Hämoglobinaddukte wurden in verschiedenen Studien zur Abschätzung der Exposition gegenüber solchen komplexen Stoffgemischen eingesetzt (s. Tabelle 1, [16]). So kommt das kanzerogene 4-Aminobiphenyl im Zigarettenrauch vor; dementsprechend werden bei Rauchern signifikant höhere Adduktspiegel gefunden als bei Nichtrauchern [17]. Ähnlich wie beim Ethylenoxid werden aber auch bei Nichtrauchern messbare Adduktspiegel gefunden. Außer dem Tabakrauchen muss es also auch noch andere Expositionsquellen geben. Die Hämoglobinaddukte des 4-Aminobiphenyls, die auch aus der Exposition gegenüber dem wahrscheinlich ubiquitär vorkommenden 4-Nitrobiphenyl stammen könnten, lassen sich daher nur im Vergleich mit dieser Hintergrundbelastung als Effektbiomarker für die Beanspruchung verwenden.

Bei Verbrennungsprozessen, bei denen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) gebildet werden, entstehen in der Regel auch entsprechende Nitroaromaten. Hämoglobinaddukte polyzyklischer Nitroaromaten eignen sich daher zur Abschätzung der Exposition gegenüber solchen Pyrolyseprodukten und wurden als Biomarker bei Kokereiarbeitern [16, 18] sowie bei Personen, die gegenüber Dieselmotorabgasen [19, 20] exponiert waren, eingesetzt.

Fünf Komponenten wurden einzeln bestimmt oder als Summe ausgewiesen (s. Tabelle 1). Für alle 5 gemessenen Nitroaromaten waren die Hintergrundbelastungen so hoch, dass die zusätzliche Belastung bei den Kokereiarbeitern nur an bestimmten Arbeitsplätzen, nämlich auf der Bodenplatte des Koksofens, nachzuweisen war. Unter den Arbeitern,

die in diesem offensichtlich besonders belasteten Bereich tätig und dementsprechend stark belastet waren, gab es bezeichnenderweise zahlreiche Individuen (40% bei den 1-Nitropyrenaddukten), deren Adduktspiegel im Rahmen der Streuung der nicht exponierten Vergleichsgruppe lagen. Interessant wäre es, den Ursachen für diese geringere Empfindlichkeit nachzugehen. Die Addukte von 1-Nitropyren und 2-Nitrofluoren stellten immer den größten Anteil unter den gemessenen Hämoglobinaddukten dar. Beide Nitroarene scheinen typisch für Pyrolysegemische im Allgemeinen zu sein. Die Hämoglobinaddukte des 1-Nitropyrens eignen sich danach nicht als Leitkomponente zur Messung der inneren Belastung und Beanspruchung durch Dieselmotorabgase.

Dafür sprechen auch die Erfahrungen mit Untersuchungen zur inneren Belastung und Beanspruchung durch Dieselmotorabgase bei Arbeitern in einer Garage, in der städtische Busse gewartet wurden. Die Addukte aller 5 Nitroaromaten waren nachzuweisen, am stärksten waren wieder 1-Nitropyren und 2-Nitrofluoren vertreten. Die Konzentrationen waren gegenüber den Vergleichsgruppen aber nicht signifikant erhöht, wie Tabelle 1 zeigt [19].

Aromatische Amine und Nitroaromaten als Umweltschadstoffe

Schon el-Bayoumy et al. [21] hatten aus dem Nachweis von Anilin und o-Toluidin im Harn von Nichtrauchern geschlossen, dass dafür außer dem Tabakrauchen auch andere Expositionsquellen existieren müssen. Zu der gleichen Schlussfolgerung kommen Ward et al. [22], die sowohl die Harnkonzentrationen als auch die Hämoglobinaddukte von Anilin, o-Toluidin und 4-Aminobiphenyl bei Arbeitern in einem Betrieb untersuchten, bei denen ein gehäuftes Vorkommen von Blasenkrebs festgestellt worden war. Bei den Harnuntersuchungen unterschieden sich die Werte von Vor- und Nachschichtproben, was die Zeitabhängigkeit der Probennahme zeigt. Obwohl die Exposition bei den Arbeitern in der Gummichemikalienabteilung unterhalb der vom Arbeitsschutz vorgegebenen Grenzwerte lag, waren Harn- und Adduktwerte für Anilin und besonders für o-Toluidin bei den potenziell Exponierten signifikant erhöht,

nicht dagegen die Werte für 4-Aminobiphenyl, sodass dieses im Gegensatz zum o-Toluidin als ursächlicher Faktor für die Entstehung der Blasentumoren in dem Betrieb ausgeschlossen wurde. Neben den üblichen Unterschieden zwischen Rauchern und Nichtrauchern war wieder aufgefallen, dass Nichtraucher aus unbekannten Quellen exponiert sein mussten. Das stellten auch Bryant et al. [23] bei ihren Adduktbestimmungen fest sowie Grimmer et al. [24], die neben anderen Aminen auch die Kanzerogene 2-Aminonaphthalin und 4-Aminobiphenyl im Harn analysierten und keinen wesentlichen Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern fanden.

Palmiotto et al. [25] untersuchten 9 verschiedene aromatische Amine in der Außen- und Innenraumluft verschiedener Gebäude und fanden in einer Diskothek in der Summe bis zu 207 ng/m³ Luft. Richter et al. [26] bestimmten die Hämoglobinaddukte von 4-Aminobiphenyl, o-, m-, p-Toluidin und o-Anisidin bei Kindern aus unterschiedlich großen Städten. Die Adduktspiegel von 4-Aminobiphenyl waren bei Kindern aus München höher als in Augsburg und Eichstätt, ebenso wie die Spiegel einiger der monozyklischen Amine. Passivrauchen erhöhte die Beanspruchung nur geringfügig (nicht signifikant).

Bei Anwohnern von sog. Rüstungsaltstandorten wurden die Hämoglobinaddukte von Dinitro- und Trinitrotoluolen (5 Spaltprodukte) als Biomarker zum Nachweis von Expositionen gegenüber Krebs erzeugenden, Sprengstoff-typischen nitroaromatischen Verbindungen aus dem kontaminierten Boden verwendet [27, 28].

2,4,6-Trinitrotoluol (2,4,6-TNT), der eigentliche Sprengstoff, wird beim Menschen vor allem zu 2-Amino-4,6-dinitrotoluol (2-A-4,6-DNT) und 4-Amino-2,6-dinitrotoluol (4-A-2,6-DNT) verstoffwechselt. Diese Metaboliten kommen auch im kontaminierten Boden von Sprengstoffaltlasten vor. Im Harn von belasteten Arbeitern, die mit Sanierungsarbeiten beschäftigt waren, ließen sich sowohl TNT als auch die beiden Metaboliten nachweisen, bei den untersuchten Kontrollen jedoch nicht [29]. Bei Arbeitern einer Munitionsfabrik in China wurden Blutproben untersucht und Hämoglobinaddukte in beachtlicher Konzentration gefunden. Bei einer Nachweisgrenze von 35 pmol/g Hb ließen sich in

den von deutschen Kontrollen gewonnenen Blutproben [30] keine Addukte finden. Bei der Untersuchung der Frage, ob die Bewohner eines Gebietes, in dem die Böden mit Sprengstoffaltlasten kontaminiert sind, durch Krebs erzeugende Nitroaromaten belastet werden, waren die entsprechenden Hämoglobinaddukte bei der niedrigeren Nachweisgrenze von 0,1 pmol/g Hb gut zu messen. Die Werte lagen bei den potenziell, aber sicher niedriger Exponierten [27, 28] für die Spaltprodukte 2-A-4,6-DNT und 4-A-2,6-DNT bei 40 bzw. 38% von 47 Versuchspersonen über der Nachweisgrenze, überraschenderweise aber auch bei 25 bzw. 21% von 48 nicht wesentlich belasteten Vergleichspersonen (s. Tabelle 1). Der Anteil der Proben über der Nachweisgrenze für das ebenfalls im Boden von Sprengstoffaltlasten vorkommende 2,6-Dinitrotoluol (2,6-DNT) lag sowohl bei den potenziell Belasteten als auch bei den Vergleichspersonen bei über 70% und für 2,4-Dinitrotoluol (2,4-DNT) bei über 80%. Als Beispiel ist das stark Krebs erzeugende 2,6-Dinitrotoluol in Tabelle 1 aufgeführt. Die Befunde zeigen, dass für diese Nitroaromaten von einer weit verbreiteten Hintergrundbelastung auszugehen ist.

Aufgrund dieses Ergebnisses ist es fraglich, ob die auf theoretischen Überlegungen beruhenden Expositionsabschätzungen [31, 32, 33] die Expositionssituation der Bewohner des kontaminierten Geländes realistisch widerspiegeln. Die Ergebnisse des Biomonitorings mit Hämoglobinaddukten sprengstoff-typischer Nitroaromaten geben jedenfalls keinen Hinweis darauf, dass die Bewohner des kontaminierten Geländes ein höheres Krebsrisiko tragen als die Vergleichspersonen. Sie weisen allerdings darauf hin, dass es bei diesen Stoffen eine verbreitete Hintergrundbelastung gibt, die dringend der weiteren Abklärung bedarf [28].

Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, dass Arylamine und Nitroaromaten nicht nur ein Arbeitsplatzproblem sind, sondern sehr viel weiter verbreitet sind als bisher angenommen wurde und in der Diskussion um Umweltbelastungen stärkere Beachtung verdienen. Auch bei den Alkylantien sollte die Bewertung der Beanspruchung durch eine Einzelsubstanz zugunsten einer Abschätzung des Beitrags zur Gesamtbeanspruchung erweitert werden.

Die Anwendung der Methode

Inzwischen sind für die meisten Stoffe, die über reaktionsfähige Metaboliten gesundheitsschädigend wirken, Hämoglobinaddukte nachgewiesen worden. Ihre Bestimmung ist mittlerweile so ausgereift, dass sie in entsprechend ausgerüsteten Laboratorien routinemäßig und unter Anwendung der heute üblichen Qualitätssicherungsmaßnahmen durchgeführt werden kann. Der Einsatz dieser Parameter im umweltmedizinischen Bereich ist dann begründet, wenn aufgrund anamnestischer Erhebungen oder bei Vorliegen eines Verdachts aus Messungen in Umweltmedien, Nahrungsmitteln oder Verbraucherprodukten mit einer Belastung einzelner Individuen oder von Personengruppen zu rechnen ist. Im Rahmen von Gefährdungsabschätzungen – z.B. von Rüstungsaltlasten und Standorten früherer Sprengstofffabriken – hat die Messung von Hämoglobinaddukten bereits bewertungsrelevante Informationen geliefert, die über diejenigen aus der Messung der äußeren und inneren Exposition und vor allem über Modellrechnungen weit hinausgehen. Da sich immer deutlicher zeigt, dass sich aus der äußeren Belastung nicht unmittelbar auf die innere Belastung und vor allem auf die innere Beanspruchung schließen lässt, ist nach Auffassung der Kommission Human-Biomonitoring eine weiter gehende Anwendung des Effektbiomonitorings zu empfehlen. Insbesondere sollte eine breitere Datenbasis für die Aufstellung von Referenzwerten spezifischer Hämoglobinaddukte geschaffen werden. Probanden unter dem Einfluss erkannter Expositionsquellen müssen bei Referenzwertstudien möglichst ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse des Effektbiomonitorings können schließlich zur Abschätzung der Gesamtbeanspruchung durch gentoxische Stoffe und des Beitrages einzelner Stoffe oder Stoffgruppen sowie zur Bewertung von Gemischexpositionen beitragen. Sie können damit dazu dienen, vernünftige Prioritäten für die bei kanzerogenen Stoffen erforderlichen Maßnahmen zur Expositionsminimierung zu setzen.

Schlussfolgerungen

Die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes sieht in der Messung von Hämoglobinaddukt-Konzentrationen einen geeigneten Ansatz für das biochemische Effektmonitoring

von individuellen Beanspruchungen durch Stoffe, die reaktive Metaboliten und DNA- und Proteinaddukte bilden.

Hauptanwendungsbereiche sind Belastungsabschätzungen bei Einzelpersonen und Personengruppen, die aufgrund besonderer Umstände einer erhöhten äußeren Belastung durch Stoffe dieser Art ausgesetzt sind. Die Messung von Hämoglobinaddukten ermöglicht hierbei eine bessere Erfassung der individuellen Belastung und Beanspruchung durch die jeweiligen Stoffe, als dies z. B. Bodenuntersuchungen oder theoretische Expositionsabschätzungen vermögen, die viele Annahmen erfordern.

Die Kommission Human-Biomonitoring plädiert daher nachdrücklich dafür, Hämoglobinaddukte als Effektbio-marker einzusetzen, wenn es darum geht, Gefahrstoffbelastungen im Menschen nachzuweisen und die Beanspruchung des Einzelnen oder einer Gruppe durch Vergleich mit einer Referenzpopulation nach dem Referenzwertekonzept zu bewerten (relatives Risiko).

Nach Auffassung der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes lassen sich aufgrund der gemessenen Adduktkonzentrationen keine Aussagen zum Krebsrisiko (absolutes Risiko) ableiten. Werden bei exponierten Personen jedoch erhöhte Adduktkonzentrationen festgestellt, so indizieren solche Befunde aus umwelthygienischer Sicht Handlungsbedarf in Bezug auf geeignete expositionsminimierende Maßnahmen.

Literatur

- Neumann HG, Ewers U (2003) Die Stellung des biochemischen Effektmonitorings im Konzept des Human-Biomonitorings. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46:891–895
- Törnqvist M, Mowrer J, Jensen S, Ehrenberg L (1986) Monitoring of environmental cancer initiators through hemoglobin adducts by a modified Edman degradation method. Anal Biochem 154:255–266
- Neumann HG (1984) Analysis of hemoglobin as a dose monitor for alkylating and arylating agents. Arch Toxicol 56:1–6
- Ehrenberg L, Hiesche KD, Osterman-Golkar S, Wenneberg I (1974) Evaluation of genetic risks of alkylating agents: tissue dose in the mouse from air contaminated with ethylene oxide. Mutat Res 24:83–103
- H Greim, G. Lehnert (Hrsg.) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositions-äqui-valente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. Allgemeine Vorbemerkungen, Band 1, 9. Lieferung. Wiley-VCH Verlags GmbH, Weinheim, S 8–10
- Boogard PJ, Rocchi PS, van Sittert NJ (1999) Biomonitoring of exposure to ethylene oxide and propyleneoxide by determination of hemoglobin adducts: correlations between airborne exposure and adduct level. Int Arch Occup Environ Health 72:142–150
- Osterman-Golkar SM, MacNeela JP, Turner MJ et al. (1994) Monitoring exposure to acrylonitrile using adducts with N-terminal valin in hemoglobin. Carcinogenesis 15:2701–2707
- Rappaport SM, Yeowell-O'Connel K (1999) Protein adducts as dosimeters of human exposures to styrene, styrene-7,8-oxide and benzene. Toxicol Lett 108:117–126
- Schettgen T, Broding HC, Angerer J, Drexler H (2002) Hemoglobin adducts of ethylene oxide, propylene oxide, acrylonitrile, and acrylamid – biomarkers in occupational and environmental medicine. Toxicol Lett 134:65–70
- Hecht SS, Carmella SG, Foiles PG, Murphy SE (1994) Biomarkers for human uptake and metabolic activation of tobacco-specific nitrosamines. Cancer Res 54 [7 Suppl]:19112s–19117 s
- Wieland E, Neumann HG (1978) Methemoglobin formation and binding to blood constituents as indicators for the formation, availability and reactivity of activated metabolites derived from trans-4-aminostilbene and related aromatic amines. Arch Toxicol 40:17–35
- Neumann HG (2000) Protein-Addukte als biochemische Effekt-Marker für ein biologisches Monitoring. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 35:351–356
- Lewalter J, Korallus U (1985) Blood protein conjugates and acetylation of aromatic amines. New findings on biological monitoring. Int Arch Occup Environ Health 56:179–196
- DFG (1986) Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (BAT-Werte), Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen, 3. Lieferung. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim
- Lewalter J, Neumann HG (1999) Background exposures of persons not occupationally exposed to chemicals. In: Greim H, Lehnert G (eds) Biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens.
- Neumann HG, van Dorp C, Zwierner-Baier I (1995) The implications for risk assessment of measuring the relative contribution to exposure from occupation, environment and lifestyle: hemoglobin adducts from amino- and nitro-arenes. Toxicol Lett 82/83:771–778
- Bryant MS, Skipper PL, Tannenbaum SR (1987) Hemoglobin adducts of 4-aminobiphenyl in smokers and nonsmokers. Cancer Res 47:602–608
- Neumann HG, Albrecht O, van Dorp C, Zwierner-Baier I (1995) Macromolecular adducts caused by environmental chemicals. Clin Chem 41:1835–1840
- Zwierner-Baier I, Neumann HG (1999) Polycyclic nitroarenes (nitro-PAHs) as biomarkers of exposure to diesel exhaust. Mutat Res 441:135–144
- Neumann HG (2001) Health risk of combustion products: toxicological considerations. Chemosphere 42:473–479
- el-Bayoumy K, Donahue JM, Hecht SS, Hoffmann D (1986) Identification and quantitative determination of aniline and toluidines in human urine. Cancer Res 46:6064–6067
- Ward EM, Sabbioni G, DeBorg DG et al. (1996) Monitoring of aromatic amine exposure in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. J Natl Cancer Inst 88:1046–1052
- Bryant MS, Vineis P, Skipper PL, Tannenbaum SR (1988) Hemoglobin adducts of aromatic amines: associations with smoking status and type of tobacco. Proc Natl Acad Sci (USA) 85:9788–9791
- Grimmer G, Dettbarn G, Seidel A, Jacob J (2000) Detection of carcinogenic aromatic amines in the urine of non-smokers. Sci Total Environ 247:81–90
- Palmiotto G, Pieraccini G, Moneti G, Dolora P (2001) Determination of the levels of aromatic amines in indoor and outdoor air in Italy. Chemosphere 43:355–361
- Richter E, Rosler S, Scherer G et al. (2001) Haemoglobin adducts from aromatic amines in children in relation to area of residence and exposure to environmental tobacco smoke. Int Arch Occup Environ Health 74:421–428
- Ewers U, Zwierner-Baier I, Neumann HG et al. (2000) Hämoglobin-Addukt-Konzentrationen nitroaromatischer Verbindungen im Blut von Bewohnern von Rüstungsaltsstandorten. 1. Studie Hessisch Lichtenau – Hirschhagen. Umweltmed Forsch Prax 5:267–275
- Ewers U, Zwierner-Baier I, Neumann HG et al. (2000) Hämoglobin-Addukt-Konzentrationen nitroaromatischer Verbindungen im Blut von Bewohnern von Rüstungsaltsstandorten. 2. Studie Stadtallendorf (Ehemaliges DAG- und WASAG-Gelände). Umweltmed Forsch Prax 5:277–284
- Bader M, Göen T, Müller J, Angerer J (1998) Analysis of nitroaromatic compounds in urine by gas chromatography-mass spectrometry for the biological monitoring of explosives. J Chromatogr B 710:91–99
- Sabbioni G, Wie J, Liu YY (1996) Determination of hemoglobin adducts in workers exposed to 2,4,6-trinitrotoluene. J Chromatogr B 682:243–248
- Institut für Umweltanalyse GmbH (IFUA) (1994) Gesamt-Gefährdungsabschätzung Rüstungsaltsstandort DAG-Gelände Stadtallendorf, Abschlussbericht. Eigenverlag, Bielefeld
- Schneider K, Hassauer M, Kalberlah F (1994) Bewertung von Rüstungsaltslasten Teil 1. UWSF-Z Umweltchem Ökotox 6:271–276, Teil 2 ebenda 6:333–340
- Günther P, Barkowski D, Machtoff M (1996) Standort- und nutzungsbezogene Gefährdungsabschätzung durch Expositions-betrachtungen – dargestellt am Beispiel des Rüstungsaltsstandorts DAG-Gelände in Stadtallendorf. Altlasten Spektrum 2:61–71
- Bailey E, Brooks AG, Dollery CT et al. (1988) Hydroxethylvalin adduct formation in haemoglobin as a biological monitoring of cigarette smoke intake. Arch Toxicol 62:247–253
- Angerer J, Bader M, Krämer A (1998) Ambient and biochemical effect monitoring of workers exposed to ethylene oxide. Int Arch Occup Environ Health 71:14–18
- Begemann P, Sram RJ, Neumann HG (2001) Hemoglobin adducts of epoxybutene in workers occupationally exposed to 1,3-butadiene. Arch Toxicol 74:680–687
- Magagnotti C, Orsi F, Bagnati R et al. (2000) Effect of diet on serum albumin and hemoglobin adducts of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridin (PHIP) in humans. Int J Cancer 88:1–6