

Naphthalin/Naphthole und Human-Biomonitoring

Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

Einführung

Naphthalin ist als Verbrennungsprodukt organischer Materialien (unter anderem als Bestandteil des Tabakrauches) ein ubiquitärer Bestandteil der menschlichen Umwelt. Lange Zeit galt Naphthalin im Unterschied zu anderen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) als nicht Krebs erregend. Aufgrund neuer Erkenntnisse aus Tierversuchen hat die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft 2001 eine Neubewertung vorgenommen und Naphthalin in die Kategorie 2 eingestuft als einen Stoff, der als Krebs erzeugend für den Menschen anzusehen ist [1]. Auch die EU kommt bei der Risikocharakterisierung zu dem Schluss, dass kanzerogene Effekte möglich sind, stuft Naphthalin aber in die Kategorie 3 ein, da sie die Datenlage für eine Einstufung in Kategorie 2 als nicht ausreichend ansieht [2].

Ob ein relevantes Gesundheitsrisiko durch Naphthalin für die Allgemeinbevölkerung besteht, ist derzeit noch unklar. Für die Abschätzung eines Risikos ist die Kenntnis der Exposition Voraussetzung.

Naphthalin (chemische Summenformel: $C_{10}H_8$) besteht aus 2 kondensierten Benzolringen und ist damit der kleinste Vertreter der PAK. Seine farblosen Kristalle sind nur wenig in Wasser löslich (30 mg/l) und unterliegen bei Raumtemperatur einer langsamen Sublimation (Dampfdruck bei 25°C: 10,5 Pa). Der Schmelzpunkt liegt bei 80,2 °C, der Siedepunkt bei 218 °C [2, 3].

Naphthalin wird im menschlichen Körper unter anderem zu 1- und 2-Naphthol (1- und 2-Hydroxynaphthalin) verstoffwechselt, die konjugiert im Urin ausgeschieden werden. Diese Metabolite sind für ein Human-Biomonitoring geeignet. Da mittlerweile sensitive Untersuchungsverfahren für die quantitative Bestimmung der Naphthole im Urin zur Verfügung stehen, kann so die innere Belastung des Menschen ermittelt werden.

Referenzwerte können aufgrund der Datenlage bisher noch nicht abgeleitet werden. Die Kommission Human-Biomonitoring hat daher die vorliegenden Daten zusammengestellt, um eine orientierende Bewertung anlassbezogener Messergebnisse zu ermöglichen.

Verwendung und Verbreitung

PAK entstehen bei unvollständiger Verbrennung organischen Materials. Durch Pyrolyse wird dabei eine Vielzahl polyzyklischer Aromaten gebildet. Dies betrifft sowohl industrielle Vorgänge (z. B. Energieversorgung, Müllverbrennung, Petrochemie, Stahlerzeugung, Steinkohlelevertokung) als auch den Verkehr, die Privathaushalte (z. B. Lebensmittelzubereitung, Heizung, Tabakrauch) und natürliche Prozesse wie z. B. Waldbrände [4, 5].

Bei den genannten Prozessen wird auch Naphthalin gebildet, es ist darüber hinaus Bestandteil von Diesel- und Flugzeugkraftstoffen [6, 7] und teerhaltigen Anstrichmitteln [3] wie Creosot – einem Kohlenteeerdestillat, das als Holzschutz-

mittel für Eisenbahnschwellen und Holzmasten verwendet wird.

In einigen Pharmazeutika zur Behandlung von Hauterkrankungen befindet sich als Wirkstoff Steinkohlenteer, der Naphthalin enthält [2, 8]. Als Repellent gegen Kleidermotten wird Naphthalin in Deutschland nur noch vereinzelt eingesetzt, in den USA ist es noch stärker verbreitet [9].

Naphthalin wird industriell vorwiegend durch Destillation von Steinkohlenteer oder aus Erdöl hergestellt. Die jährliche Produktionsmenge in der EU beträgt ca. 200.000 Tonnen [2, 10]. Es wird in der chemischen Industrie (neben o-Xylol) zur Synthese von Phthalsäureanhydrid eingesetzt, das weiter zu Phthalaten (z. B. DEHP oder Di-isonylnphthalat) umgesetzt wird [11]. Phthalate werden in großem Umfang als Weichmacher für Kunststoffherzeugnisse aus PVC verwendet.

Außerdem wird Naphthalin als Ausgangsstoff zur Herstellung von Azofarben sowie von Naphthalinsulfonsäure benötigt, die zu Zuschlagstoffen für Zement und Gipskarton, zu Dispergiermitteln und zu Gerbstoffen weiterverarbeitet wird.

Als industrielle Zwischenprodukte werden 1- und 2-Naphthol hergestellt. Schließlich wird unter anderem Carbaryl (1-Naphthyl-N-methylcarbammat) synthetisiert, ein Carbamat-Insektizid.

Eintrag in die Umwelt und Quellen für die Exposition des Menschen

PAK sind ubiquitär in der Umwelt vorhanden. Grenz- und Richtwerte beziehen sich

in der Regel auf Benzo[a]pyren, das oft als Leitkomponente der PAK-Gemische herangezogen wird.

Naphthalin wird hauptsächlich durch Verkehrsabgase in die Umwelt eingebracht [2]. Naphthalinkonzentrationen in der Luft sind in ländlichen Gebieten zumeist niedriger als in Städten und dicht besiedelten Regionen. Im Freien liegen die Konzentrationen in der Regel unter $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [10, 12], an Verkehrsbrennpunkten sind jedoch auch höhere Werte möglich [13].

Der repräsentative Umwelt-Survey in Deutschland ergab Mitte der 1980er-Jahre in Innenräumen einen geometrischen Mittelwert von $2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (maximaler Wert: $14 \mu\text{g}/\text{m}^3$) bei Messungen in 479 Wohnräumen [14]. In neueren Untersuchungen wurden in den westlichen Bundesländern etwas niedrigere Konzentrationen in der Innenraumluft gefunden [3].

Die Verwendung naphthalinhaltiger Mottenschutzmittel und Tabakrauch erhöhen die Konzentrationen in der Innenraumluft. Im Nebenstromrauch wurden mit Werten bis $46 \mu\text{g}$ Naphthalin pro Zigarette größere Mengen als im Hauptstromrauch gemessen [15]. Naphthalin kann außerdem aus Feuchtigkeitssperren emittiert werden oder aus Leckagen von Mineralöltanks in Kellerräumen. Fugen im Parkettboden, der mit altem Teerkleber verlegt worden war, sind als Quelle ebenfalls vorstellbar [3, 16].

Die US-Umweltbehörde EPA hat eine durchschnittliche Konzentration von $5,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft abgeschätzt, der der Mensch ausgesetzt sei [17]. Dies ergibt nach ihren Angaben eine durchschnittliche tägliche Naphthalinaufnahme über die Atmung von $1,1 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht (KG) für Erwachsene und für Kinder $4,5 \mu\text{g}/\text{kg}$. Außerdem wurde eine Reference Concentration (RfC) von $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ festgesetzt, die jedoch das kanzerogene Potenzial von Naphthalin nicht berücksichtigt [17]. Die RfC beschreibt die tägliche inhalative Exposition, bei der eine Gesundheitsgefährdung bei einer lebenslangen Einwirkung auf den Menschen als unwahrscheinlich gilt.

Lebensmittel sind insbesondere dann mit PAK belastet, wenn sie geräuchert wurden oder auf offenem Feuer (Grillen) zubereitet worden sind. Angaben für

Naphthalin liegen in einem Bereich von <1 bis zu $176 \mu\text{g}/\text{kg}$ [10]. Die EPA schätzt die durchschnittliche tägliche Naphthalinaufnahme über die Nahrung auf $0,04$ – $0,24 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG (Kinder: $0,20$ – $0,94 \mu\text{g}/\text{kg}$) [17].

Die Konzentration von Naphthalin in Trinkwasser liegt im Allgemeinen deutlich unterhalb von $1 \mu\text{g}/\text{l}$ [2, 10].

Zu den genannten Quellen kommt noch insbesondere bei Kleinkindern die Aufnahme über den Staub. Wegen der Flüchtigkeit des Naphthalins dürfte dieser Aufnahmeweg allerdings eine geringere Rolle spielen als bei PAK mit größerem Ringsystem. Die Abschätzung der EPA ergibt für Erwachsene diesbezüglich eine tägliche Aufnahme von $0,24 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG und für Kinder $3,3 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG [17].

Außerdem kann Naphthalin in Haushaltsprodukten und Bedarfsgegenständen enthalten sein. Beispielsweise wurde bei Untersuchungen im Auftrag der Zeitschrift Öko-Test (07/2003) Naphthalin in Konzentrationen von bis zu $129 \text{ mg}/\text{kg}$ in Schwimmhilfen aus PVC gefunden. Es ist vorstellbar, dass auch in anderen PVC-Produkten Naphthalin als Verunreinigung der eingesetzten Phthalate enthalten ist. Systematische wissenschaftliche Arbeiten zu dieser Problematik liegen bisher nicht vor. Inwieweit derartige Rückstände bei der Verwendung dieser Produkte freigesetzt werden und einen relevanten Beitrag zur Naphthalin-Exposition der Allgemeinbevölkerung leisten, ist derzeit nicht bekannt.

An bestimmten Arbeitsplätzen, an denen mit PAK-haltigen Rohstoffen wie Teer oder Pech gearbeitet wird oder PAKs durch Pyrolyseprozesse freigesetzt werden, treten wesentlich höhere PAK-Konzentrationen auf als in der Umwelt. Industriezweige mit einer erheblichen Naphthalinbelastung stellen insbesondere dar: die Imprägnierung mit Creosot, die Herstellung von Mottenkugeln aus Naphthalin ebenso wie die Naphthalinherstellung generell sowie die Steinkohlenteerdestillation und die Verkokung. Bei erheblichen Schwankungen auch innerhalb derselben Branche können am Arbeitsplatz Naphthalinkonzentrationen von wenigen μg bis zu mehreren mg pro m^3 erreicht werden [10]. In einer aktuellen Untersuchung an verschiedenen Arbeits-

plätzen in Deutschland wurden maximal $0,7 \text{ mg}/\text{m}^3$ gemessen [18].

Toxikologie

Im Tierversuch wurden im Wesentlichen die Zielgewebe Auge, blutbildendes System und Atemtrakt identifiziert [19, 20, 21]. Mäuse und Ratten reagierten hinsichtlich der Gewebe in Lunge und Nase unterschiedlich empfindlich [22]. Dieser Speziesunterschied wird auf unterschiedliche Stoffwechselraten in den Geweben der beiden Tierarten zurückgeführt. Beim Menschen wurden unter anderem Kataraktbildung und hämolytische Anämien beobachtet [4].

Eine Zwei-Jahres-Inhalationsstudie an Ratten, die Naphthalinkonzentrationen von 0 , 50 , 160 bzw. $320 \text{ mg}/\text{m}^3$ ausgesetzt worden waren, ergab bei männlichen Ratten in allen Konzentrationsstufen und bei weiblichen ab $160 \text{ mg}/\text{m}^3$ ein signifikant erhöhtes Auftreten von Adenomen des respiratorischen Epithels der Nase. Ebenfalls dosisabhängig erhöht war die Inzidenz an Neuroblastomen im olfaktorischen Epithel [4]. Außerdem traten chronische Entzündungen der Nasenschleimhaut auf. Aufgrund dieser neuen Erkenntnisse haben diverse wissenschaftliche Gremien Naphthalin als potenziell Krebs erregend für den Menschen bewertet [1, 2, 17, 23].

Aufnahme, Metabolismus und Kanzerogenität von Naphthalin

Naphthalin wird als leicht flüchtiger PAK vorwiegend inhalativ aufgenommen. Die Aufnahme in den Körper ist aber auch dermal und oral möglich [4, 24, 25]. Naphthalin wird in Versuchstieren zunächst in Analogie zu den übrigen PAK metabolisch aktiviert. Durch Cytochrom-P450 wird Naphthalin-1,2-epoxid (2 Stereoisomere) gebildet, dessen Halbwertszeit einige Minuten beträgt [22]. Das Epoxid kann teilweise in Glutathionkonjugate überführt werden, die letztlich als Naphthylmerkaptursäuren renal eliminiert werden [26, 27, 28].

Aus dem Epoxid werden auch 1- und 2-Naphthol sowie 1,2-Dihydro-1,2-dihydroxynaphthalin gebildet. Weitere Metaboliten sind 1,2- und 1,4-Dihydroxynaphthalin sowie 1,2- und 1,4-Naph-

thochinon. Insgesamt sind bisher 30 Naphthalinmetaboliten im Urin von Säugtieren identifiziert worden [4].

Zwischen Ratte, Maus und Mensch bestehen erhebliche Unterschiede in der Enzymausstattung und im Naphthalinmetabolismus im Gewebe [22]. Dies könnte erklären, warum nach inhalativer Aufnahme bei gleichen Naphthalinkonzentrationen in der Atemluft die Konzentration toxischer Metaboliten in den menschlichen Geweben geringer ist als bei Nagern. Für Details sei auf die Stellungnahme der Ad-hoc-Arbeitsgruppe „Innenraumrichtwerte“ verwiesen [3].

Beim Menschen sind bisher 1- und 2-Naphthol sowie 1,2- und 1,4-Dihydroxynaphthalin als Metaboliten im Urin beschrieben [29], außerdem 1,4-Naphthochinon [30]. Die Ausscheidung von 1-Naphthol geschieht biphasisch mit Halbwertszeiten von 1–2 h und 14–46 h. Nach inhalativer Aufnahme wurden 6,3–8,5% des Naphthalins als 1-Naphthol im 24-h-Urin ausgeschieden [31]. Bieniek [32] gibt eine Halbwertszeit von 4 h an. Metabolismuswege können auch durch PAK und Zigarettenrauch induziert werden [33, 34].

Im Unterschied zu den PAK mit mehr Ringen im Molekül ist nach gegenwärtigem Stand davon auszugehen, dass nicht das Epoxid oder ein Diolepoxid die eigentlichen Krebs erzeugenden Agentien darstellen, sondern v. a. die Naphthochinone [35, 36].

Derzeit existieren im Wesentlichen 2 Hypothesen zum Mechanismus der kanzerogenen Wirkung des Naphthalins: Zum einen könnten die Naphthochinone über einen Redoxzyklus die Konzentration reaktiver Sauerstoffspezies erhöhen, die die DNA oxidativ schädigen [37]. Andererseits bilden Naphthochinone kovalente Bindungen mit nucleophilen funktionellen Gruppen. Proteinaddukte sind bei naphthalinexponierten Arbeitern nachgewiesen [38] und lassen vermuten, dass auch DNA-Addukte gebildet werden können.

Von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden (Ad-hoc-AG IRK/AOLG) sind für Naphthalin Richtwerte für die Innenraumluft anhand

des toxikologischen Endpunktes „Entzündung der Nasenschleimhaut“ abgeleitet worden. Im Tierversuch traten nach lang andauerndem Einatmen von Naphthalin chronische Entzündungen der Nasen- und Lungenschleimhaut auf, darüber hinaus in denselben Organen auch Hyperplasien, Neuroblastome und Adenome. Dagegen wurden Entzündungen und Krebs durch Naphthalin beim Menschen bisher nicht festgestellt. Wesentliche Gründe dafür könnten in der anderen Anatomie und Physiologie des Nasen- und Rachenraumes bei den Versuchstieren im Vergleich zum Menschen zu sehen sein. Ratten und Mäuse sind obligatorische Nasenatmer. Weitere mögliche Gründe sind das relativ zur Körpermasse geringere Atemvolumen sowie eine geringere Empfindlichkeit des Menschen gegenüber Naphthalin auf Grund von Stoffwechselunterschieden. Nach Auffassung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe ist ein ausreichender Schutz vor einer Krebs erzeugenden Wirkung des Naphthalins anzunehmen, wenn das Auftreten von Entzündungszeichen vermieden wird. Unter diesen Voraussetzungen wurde ein Richtwert II (Gefahrenwert) von 20 µg Naphthalin/m³ und ein Richtwert I von 2 µg Naphthalin/m³ abgeleitet [3]. In der gleichen Größenordnung liegen die Richtwerte der US-EPA und der ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) als RfC von 3 µg/m³ bzw. als Minimal Risk Level (MRL) von 4 µg/m³ [39].

Analytische Bestimmung von Naphtholen im Urin

Die Parameter 1- und 2-Naphthol im Urin haben sich in zahlreichen arbeitsmedizinischen und umweltmedizinischen Studien bewährt [10]. In den publizierten analytischen Verfahren werden in der Regel zunächst die Konjugate enzymatisch gespalten. Für die Hydrolyse der Sulfate und Glucuronide wurde früher in einigen Studien allerdings Salzsäure verwendet. Diese kann jedoch zu analytischen Problemen durch unerwünschte Nebenreaktionen führen. Hill et al. [40] berichteten, dass durch Säure der eingesetzte interne Standard ¹³C₆-1-Naphthol abgebaut wurde. Yang et al. [41] stellten eine geringere Naphtholausbeute im Vergleich zur Kon-

jugatspaltung durch enzymatische Hydrolyse fest. Diese analytischen Probleme mit der Säurehydrolyse wurden durch aktuelle Vergleichsuntersuchungen [42] bestätigt. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wird daher die einheitliche Anwendung der schonenderen enzymatischen Hydrolyse mit beta-Glucuronidase/Arylsulfatase empfohlen.

Die Quantifizierung von 1- und 2-Naphthol kann anschließend mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) mit Fluoreszenzdetektion oder alternativ mittels Kopplung Kapillargaschromatographie-Massenspektrometrie durchgeführt werden. Eine Übersicht über die Analysenverfahren gibt **■ Tabelle 1**. Für die Routineanalytik sollte ein Verfahren gewählt werden, mit dem 1- und 2-Naphthol parallel bestimmt werden können mit einer Bestimmungsgrenze von maximal je 5 µg/l. Damit ist es möglich, erhöhte Konzentrationen nur eines Naphthols zu erkennen. Dies ist von Bedeutung, da neben einer Naphthalinbelastung auch folgende Quellen zur Ausscheidung nur eines Naphtholisomers beitragen können.

Die Exposition gegenüber Carbaryl verursacht eine erhöhte Ausscheidung von 1-Naphthol [43]. Das Insektizid ist in Deutschland für die landwirtschaftliche Anwendung nicht zugelassen. Importiertes Obst kann jedoch Carbaryl enthalten. Beispielsweise wurden in Birnen aus Argentinien und Chile Rückstände bis zu 1,9 mg/kg gefunden [44].

Ein weiterer möglicher Störfaktor für die Erfassung einer Naphthalinbelastung über die quantitative Bestimmung der Naphthole im Urin ist eine mögliche Belastung mit den Naphtholen. Zum Beispiel wird in diversen chemischen Haarfarben 1-Naphthol eingesetzt. Außerdem ist ein Kontakt mit Rückständen von 2-Naphthol vorstellbar, das als chemisches Zwischenprodukt für Azo-Farbstoffe, Gerbstoffe und als Konservierungsmittel für Leim, Holz, Leder Verwendung findet. Es wird vom Menschen im Harn sowohl unverändert als auch konjugiert ausgeschieden [45]. Welche Bedeutung die Exposition gegenüber Naphtholen im Vergleich zu einer Naphthalinexposition für die Allgemeinbevölkerung besitzt, kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 1

Analytische Verfahren für die Bestimmung von 1- und 2-Naphthol im Urin

Autoren [Literatur]	Hydrolyse	Analyten	Int. Standard	Methode	Derivatisierung	NWG / BG
Preuss, Angerer [57]	Enzym	1-N und 2-N	ohne	HPLC-FD		1,5 µg/l 0,5 µg/l
Kuusimäki et al. [58]	Enzym	2-N	ohne	HPLC-FD		1 µg/l BG
Andreoli et al. [59]	ohne	1-N 1-N-glucuronid und 2-N-sulfat	ohne	LC-MS		0,1 mg/l
Elovaara et al. [60]	Enzym	1-N und 2-N	ohne	HPLC-FD		4 µg/l BG 1,5 µg/l BG
Hansen et al. [61]	Enzym	1-N	ohne	HPLC-FD		5,5 µg/l
Kim et al. [62]	Enzym	2-N	ohne	HPLC-FD		0,13 µg/l BG
Heikkilä et al. [31]	HCl	1-N	ohne	GC-ECD	Pentafluorbenzyl- bromid	10 µg/l
Bieniek [63]	HCl	1-N und 2-N	ohne	GC-FID	ohne	100 µg/l
Bouchard et al. [64]	Enzym	1-N und 2-N	ohne	GC-MS-SIM	Essigsäure- anhydrid/K ₂ CO ₃	0,1 µg/l
Hill et al. [40]	Enzym	1-N und 2-N	¹³ C ₆ -1N ¹³ C ₆ -2-N	GC-MS-MS	Chloriodpropan	1 µg/l
Jansen et al. [65]	Enzym und Säure	1-N und 2-N	² H ₇ -1N	GC-MS-SIM	Benzoylchlorid	0,7 µg/l
Keimig, Morgan [66]	HCl	1-N und 2-N	ohne	GC-ECD	Pentafluorbenzyl- bromid/K ₂ CO ₃	10 µg/l
Serdar et al. [7]	Enzym	1-N und 2-N	² H ₇ -1N	GC-MS-SIM	Silylierung	0,3 µg/l
Smith et al. [67]	Enzym	1-N und 2-N	¹³ C ₆ -1N	GC-HRMS nach SPME	Silylierung	0,016 µg/l 0,011 µg/l
Petropoulou et al. [68]	Enzym	1-N und 2-N und Carbaryl	N-ethyl-p- methyl-3- carboxamid	GC-MS/MS	Trifluoressig- säureanhydrid/ Triethylamin	0,2 µg/l BG
Hardt et al. [50]	Enzym	1-N und 2-N	² H ₇ -1N	GC-MS-SIM	Essigsäure- anhydrid/K ₂ CO ₃	0,5 µg/l BG
Yang et al. [41]	Enzym > HCl	1-N und 2-N	² H ₁₀ -Anthracen	GC-MS-SIM	Pentafluorbenzyl- bromid/K ₂ CO ₃	0,27 µg/l

1-N: 1-Naphthol, 2-N: 2-Naphthol BG: Bestimmungsgrenze, ECD: Elektroneneinfangdetektor, FD: Fluoreszenzdetektor, FID: Flammenionisationsdetektor, GC: Gaschromatographie, (HPLC: (Hochdruck-)Flüssigkeitschromatographie, HR: Hochauflösung, MS: Massenspektrometrie, NWG: Nachweisgrenze, SIM: selected ion monitoring, SPME: Festphasenmikroextraktion.

Die parallele Bestimmung von 1- und 2-Naphthol stellt jedoch die Spezifität dieser Parameter für die Naphthalinexposition sicher, da die beiden Metaboliten gut korrelieren [9]. Nach beruflicher Exposition (n = 277) betrug die Konzentration von 1-Naphthol ungefähr das 1,2-Fache der 2-Naphtholwerte [18]. Serdar et al. [46] fanden bei Naphthalin-exponierten Arbeitern ebenfalls etwas höhere 1- als 2-Naphtholwerte, bei Kontrollpersonen ein Konzentrationsverhältnis von ungefähr eins. Nach Yang et al. [41] beeinflusst Tabakrauch das Verhältnis von 1- zu 2-Naphthol: der Quotient betrug bei Rauchern ca. 1,2 und bei Nichtrauchern

1,5. Die angegebenen Konzentrationsverhältnisse wurden anhand der Untersuchungskollektive abgeleitet, auf individueller Basis sind Abweichungen möglich [9, 47].

Der Vollständigkeit halber soll noch darauf hingewiesen werden, dass außer den Naphtholen im Urin noch andere Metabolite für ein Human-Biomonitoring des Naphthalins prinzipiell in Frage kommen. Beispielsweise sind 1,2- und 1,4-Dihydroxynaphthalin im Urin bei beruflich exponierten Personen bestimmt worden. Die gemessenen Konzentrationen korrelierten mit denen der Naphthole [29]. Unmetabolisiertes Naphthalin wurde eben-

falls schon im Urin von PAH-belasteten Arbeitern gemessen [48].

Nur 1- und 2-Naphthol sind jedoch bisher in größerem Umfang bestimmt worden und haben sich auch für umweltmedizinische Fragestellungen als geeignet erwiesen.

Innere Exposition der Allgemeinbevölkerung

Die Konzentrationen an 1- und 2-Naphthol im Urin von Personen, die keiner beruflichen Naphthalinbelastung ausgesetzt waren, zeigt **■ Tabelle 2**. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die

Tabelle 2

Naphthol-Konzentrationen im Urin der Allgemeinbevölkerung

Rauchstatus + Land	Alter	N	1-Naphthol im Urin	2-Naphthol im Urin	Autoren [Literatur]
NR ^a Deutschland	ab 10 J	63 MU	Md 5,0 µg/l (< 1,5–29,4 µg/l) P95 19,7 µg/l	Md 3,6 µg/l (< 0,5–23,6 µg/l) P95 17,1 µg/L	Preuss et al. [49]
NR ^a Deutschland	2,5–6,5 J	35 MU	Md 3,0 µg/l (< 1,5–12,0 µg/l) P95 10,7 µg/l	Md 2,6 µg/l (< 0,5–35,4 µg/l) P95 9,8 µg/l	Preuss et al. [49]
NR ^b Deutschland	25–51 J w	67 MU	Md 3,6 µg/l (< 1,5–82,4 µg/l) P95 29,9 µg/l	Md 2,1 µg/l (< 0,5–22,9 µg/l) P95 16,9 µg/l	Hölzer und Wilhelm [47]
NR ^b Deutschland	5–7 J	94 MU	Md 2,4 µg/l (< 1,5–82,6 µg/l) P95 20,9 µg/l	Md 1,5 µg/l (< 0,5–68,3 µg/l) P95 6,5 µg/l	Hölzer und Wilhelm [47]
NR ^c Deutschland	25–51 J w	48 MU	Md 2,6 µg/l (< 1,5–68,4 µg/l) P95 24,0 µg/l	Md 2,0 µg/l (< 0,5–62,4 µg/l) P95 21,9 µg/l	Hölzer und Wilhelm [47]
NR ^c Deutschland	5–7 J	91 MU	Md 2,7 µg/l (< 1,5–252 µg/l) P95 12,6 µg/l	Md 2,4 µg/l (< 0,5–93,2 µg/l) P95 12,8 µg/l	Hölzer und Wilhelm [47]
NR ^d Deutschland	ab 18 J	50 MU	Md 1,0 µg/l (< 0,5–18,3 µg/l)	Md 1,0 µg/l (< 0,5–28,4 µg/l)	Hardt et al. [50]
NR Finnland		20	GM 1,9 µg/gK (< 0,9–4,5 µg/gK)	GM 2,2 µg/gK (< 0,9–5,4 µg/gK)	Väänänen [69]
NR Finnland (Winter)		46	–	Md 1,7 µg/gK	Kuusimäki et al. [58]
NR Finnland (Sommer)		38	–	Md 2,9 µg/gK	Kuusimäki et al. [58]
NR Canada		26 MU	Md 1,3 µg/gK P95 8,7 µg/gK	Md 1,2 µg/gK P95 6,4 µg/gK	Bouchard et al. [64]
NR ^e Canada		30 MU	Md 3,4 µg/gK P95 10,7 µg/gK	Md 2,6 µg/gK P95 6,3 µg/gK	Bouchard et al. [64]
NR Japan		56 MU	GM 3,0 µg/l	GM 1,1 µg/l	Yang et al. [41]
NR Korea	12 +/- 1 J	137 MU	–	Md 2,8 (0,3–74,6) µg/gK	Kang et al. [70]
NR Korea		62	–	Md 1,6 (0,4–11,3) µg/gK P95 7,0 µg/gK	Kim et al. [71]
NR Korea		87	–	GM 2,0 µg/gK	Nan et al. [72]
NR China		19	GM 3,2 µg/l	GM 3,3 µg/l	Serdar et al. [46]
R ^a Deutschland	ab 10 J	9 MU	Md 20,6 µg/l (3,6–56,3 µg/l)	Md 19,5 µg/l (2,2–48,3 µg/l)	Preuss et al. [49]
R ^f Deutschland	26–44 J, w	35 MU	Md 13 µg/l (2–36 µg/l) P95 32,9 µg/l	Md 17 µg/l (1–92 µg/l) P95 52,0 µg/l	Hölzer und Wilhelm [47]
R Japan		63 MU	GM 8,3 µg/l	GM 7,8 µg/l	Yang et al. [41]
R Korea		67	–	Md 5,1 µg/gK (0,9–16,4 µg/gK) P95 11,2 µg/gK	Kim et al. [71]
R Korea		41	–	GM 5,0 µg/gK	Nan et al. [72]
R, NR USA		983	Md 4,4 µg/l (< 1–2500 µg/l) P95 43 µg/l	Md 3,4 µg/l (< 1–88 µg/l) P95 30 µg/l	Hill et al. [43]
R, NR USA	ab 20 J	1626	Md 1,9 µg/l P95 23 µg/l	Md 2,4 µg/l P95 28 µg/l	CDC [51]
(R), NR USA	6–11 J	387	Md 1,2 µg/l P95 12 µg/l	Md 1,7 µg/l P95 7,7 µg/l	CDC [51]
R, NR Dänemark		119	Md 2,5 µg/gK P95 12,1 µg/gK	–	Hansen et al. [73]
28 R, 8 NR Polen		36	GM 9,9 µg/gK	GM 5,8 µg/gK	Bienik [30]

(Bereich), GM: Geometrisches Mittel, J: Jahre, Md: Median, MU: Morgenurin, N: Anzahl der untersuchten Proben, NR: Nichtraucher, P95: 95. Perzentil, R: Raucher, µg/gK: µg/g Kreatinin, w: weiblich. ^a beinhaltet betriebsinternes Kontrollkollektiv in einem Bitumen verarbeitenden Betrieb, ^b unbelastetes Kontrollkollektiv, ^c Anwohner einer Kokerei, die sich hinsichtlich 1-Naphtholwerten nicht vom unbelasteten Kontrollkollektiv unterscheiden, ^d Patienten einer Umweltambulanz, ^e Bewohner in der Umgebung einer Creosot-Imprägnieranlage, ^f Anwohner einer Kokerei und unbelastetes Kontrollkollektiv, die sich hinsichtlich Naphtholwerten nicht unterscheiden.

Tabelle 3

Kurzübersicht			
Untersuchungsmedium	Parameter	Methode	Bestimmungsgrenzen
Urin	1-Naphthol 2-Naphthol (Naphthalinmetabolite)	HPLC-Fluoreszenz bzw. GC-MS	< 5 µg/l
Referenzwerte: derzeit nicht ableitbar			
Orientierungswerte für Nichtraucher: 1-Naphthol < 30 µg/l 2-Naphthol < 20 µg/l			
Quellen	Ausscheidung	Wirkungen bei hoher Exposition	
Tabakrauch, geräucherte und über offenem Feuer gegrillte Speisen, Dieselkraftstoff, Kleinf Feuerungsanlagen, Verkehr, naphthalinhaltiger Mottenschutz, kontaminierte Bedarfsgegenstände	Elimination im Urin mit 2 unterschiedlichen Halbwertszeiten (ca. 1–2 bzw. 14–46 h)	Hämolytische Anämie, Atemwegserkrankungen, Krebsrisiko	
Maßnahmen			
Zunächst Wiederholungsmessung, wobei die Kreatininkonzentration der Probe im Bereich von 0,5 bis 2,5 g/l liegen sollte. Ggf. 1-Hydroxypyren im Urin bestimmen, anhand von Referenzwerten bewerten. Bei erneut erhöhten Naphthol-Werten: Suche nach Quellen einleiten (s. o.)			

zusammengestellten Werte mit Ausnahme derjenigen aus den USA, die nicht von repräsentativen Kollektiven stammen.

Raucher zeigen erwartungsgemäß höhere Werte als Nichtraucher. Die Medianwerte waren in den deutschen Studien für Raucher etwa 5-mal so hoch wie für Nichtraucher [47, 49].

Der Raucherstatus ist die dominierende Einflussgröße in der beruflich nicht belasteten Allgemeinbevölkerung. Eine sinnvolle Interpretation der Naphtholkonzentrationen im Urin ist daher nur für Nichtraucher möglich. Aus den zusammengestellten Daten folgt, dass im Allgemeinen folgende Konzentrationen bei beruflich nicht belasteten und nicht rauchenden Erwachsenen gemessen werden:

1-Naphthol im Urin unterhalb von 30 µg/l,
2-Naphthol im Urin unterhalb von 20 µg/l.

Diese Werte sind aufgrund der kleinen deutschen Kollektive mit erheblichen Unsicherheiten behaftet [47, 49]. Die genannten Konzentrationen geben den aktuellen Kenntnisstand wieder und dienen der vorläufigen Orientierung. Untersuchungen bei Patienten einer Umweltambulanz in Süddeutschland [50] ergaben niedrigere Medianwerte als die anderen beiden genannten deutschen Studien.

Die Daten aus den USA [51] weisen darauf hin, dass die auf das Urinvolumen bezogenen Konzentrationen bei Kindern (untersuchtes Kollektiv: 6–11 Jahre) etwas niedriger liegen könnten. Die aktuell vorliegenden Daten aus Deutschland lassen diesbezüglich keine valide Aussage zu.

Maßnahmen bei auffälligen Messwerten

In den Fällen, in denen die genannten Orientierungswerte überschritten sind und ggf. Tabakrauch als Quelle ausgeschlossen werden kann, sind Kontrollmessungen angezeigt. Um das Ergebnis einer Kontrollmessung besser beurteilen zu können, ist darauf zu achten, dass die Kreatininkonzentration der Urinprobe im Bereich von 0,5 bis 2,5 g/l liegt [52].

Sofern mehrfache, zuverlässige Messungen eine erhöhte Naphtholausscheidung bestätigt haben, sind im Rahmen der Verhältnismäßigkeit die Ursachen dieser Belastung zu ermitteln. Mögliche Quellen sind neben dem Tabakrauch unter anderem Belastungen der Innenraumluft durch Baumaterialien, naphthalinhaltige Mottenschutzmittel und offene Kamine sowie der Verzehr gegrillter und geräucherter Lebensmittel und der Kontakt mit Bedarfsgegenständen, die mit Naphthalin

belastet sind. Letztere sind z. B. Produkte aus PVC mit Phthalatweichmachern, die mit Naphthalin verunreinigt sein können. Leckagen in Dieseltanks und die Anwendung teerhaltiger Anstrichmittel sind als mögliche Quellen ebenfalls in Betracht zu ziehen.

Die therapeutische äußerliche Anwendung teerhaltiger Salben bei bestimmten Hauterkrankungen kann zu hohen Naphtholkonzentrationen im Urin führen [53] und muss im Einzelfall einer individuellen Risikoabwägung unterzogen werden.

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass anhand der genannten Orientierungswerte a priori keine toxikologische Beurteilung möglich ist.

Sofern der Verdacht auf eine zusätzliche Belastung mit weiteren PAK besteht, ist die Bestimmung des Parameters 1-Hydroxypyren im Urin zu erwägen und anhand des publizierten Referenzwertes zu bewerten [54, 55].

Naphthalin wird zu 1- und 2-Naphthol verstoffwechselt, die üblicherweise in vergleichbaren Mengen ausgeschieden werden. Dagegen führen Carbarylrückstände auf Lebensmitteln zu einer isolierten Erhöhung der Ausscheidung von 1-Naphthol [56]. Dies ist ebenfalls für den Gebrauch bestimmter Haarfärbemittel zu erwarten, die 1-Naphthol enthalten. In

Fällen, in denen die Konzentration des 1-Naphthol die des 2-Naphthol eklatant übertrifft (z. B. um den Faktor 4–5), können auffällige Werte in der Regel nicht auf eine Naphthalinexposition zurückgeführt werden. Dies gilt analog für die umgekehrte Konstellation mit einer isoliert erhöhten 2-Naphtholausscheidung, deren Ursachen noch unklar sind.

Literatur

1. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Naphthalin (33. Lieferung 2001) – Weinheim, Wiley-VCH
2. European Commission (Hrsg.) (2003): Naphthalene – European Union Risk Assessment Report, 1st Priority List, Volume 33. Eigenverlag
3. Sagunski H, Heger W (2004) Richtwerte für die Innenraumluft: Naphthalin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 47: 705–712
4. National Toxicology Program NTP (2000) Toxicology and carcinogenesis studies of naphthalene in F344/N rats (inhalation studies), Technical report series 500, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health
5. IARC (1983) International Agency for Research on Cancer: Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of the chemical to humans. Polynuclear aromatic compounds, Part 1. Chemical, environmental and experimental data. Vol. 32, IARC, Lyon
6. Clark C, Henderson T, Royer R, et al. (1982) Mutagenicity of diesel exhaust particulate extracts: influence of fuel composition in two diesel engines. *Fundam Appl Toxicol* 2: 38–43
7. Serdar B, Egeghy PP, Waidyanatha S, et al. (2003) Urinary biomarkers of exposure to jet fuel (JP-8). *Environ Health Perspect* 111: 1760–1764
8. Rote Liste (2005) Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Frankfurt/Main
9. Preuss R (2005) Erarbeitung eines analytischen Verfahrens zum Biomonitoring von Naphthalin und dessen Anwendung in der umwelt- und arbeitsmedizinischen Diagnostik. Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
10. Preuss R, Angerer J, Drexler H (2003): Naphthalene – an environmental and occupational toxicant. *Int Arch Occup Environ Health* 76: 556–576
11. Weissermel K, Arpe HJ (1994) Industrielle Organische Chemie – Bedeutende Vor- und Zwischenprodukte. VCH, Weinheim, 4. Auflage
12. Bouchertall F (1986) Volatile hydrocarbons in the atmosphere of the Kiel Bight (Western Baltic). *Marine Chem* 19: 153–160
13. Khalili NR, Scheff PA, Holsen TM (1995) PAH source fingerprints for coke ovens, diesel and gasoline engines, highway tunnels, and wood combustion emissions. *Atmos Environ* 29: 533–542
14. Bundesgesundheitsamt (1993) Bekanntmachungen des Bundesgesundheitsamtes: Bewertung der Luftqualität in Innenräumen. Bundesgesundhbl Nr. 36, 117–118
15. Schmeltz I, Tosk J, Hoffmann D (1976) Formation and determination of naphthalenes in cigarette smoke. *Anal Chem* 48: 645–650
16. Dieckow P, Ullrich D, Seifert B (1999) Vorkommen von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) in Wohnungen mit Parkettfußböden. Umweltbundesamt. Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene, WaBoLu Heft 2/99, Berlin
17. EPA (2002) U.S. Environmental Protection Agency: Health Effects Support Document for Naphthalene, external review draft. EPA 822-R-02-031; Washington (DC)
18. Preuss R, Drexler H, Böttcher M, et al. (2005) Current external and internal exposure to naphthalene of workers occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons in different industries. *Int Arch Occup Environ Health* 78: 355–362
19. Shopp GM, White KL, Holsapple MP, et al. (1984) Naphthalene toxicity in CD-1 mice: general toxicology and immunotoxicology. *Fundam Appl Toxicol* 4: 406–419
20. Van Heyningen R (1979) Naphthalene cataract in rats and rabbits: a resume. *Exp Eye Res* 28: 435–439
21. Zheng J, Cho M, Jones AD, Hammock BD (1997) Evidence of quinone metabolites of naphthalene covalently bound to sulfur nucleophiles of proteins of murine clara cells after exposure to naphthalene. *Chem Res Toxicol* 10: 1008–1014
22. Buckpitt A, Boland B, Isbell M, et al. (2002) Naphthalene-induced respiratory tract toxicity: metabolic mechanisms of toxicity. *Drug Metab Rev* 34: 791–820
23. IARC (2002) International Agency for Research on Cancer: Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: some traditional herbal medicines, some mycotoxins, Naphthalene and Styrene. Vol. 82, IARC, Lyon
24. Turkall RM, Skowronski GA, Kadry MA, Abdel-Rahman MS (1994) A comparative study of the kinetics and bioavailability of pure and soil-absorbed naphthalene in dermally exposed male rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 26: 504–509
25. Chao YCE, Kupper LL, Serdar B, et al. (2006) Dermal exposure to jet fuel JP-8 significantly contributes to the production of urinary naphthols in fuel-cell maintenance workers. *Environ Health Perspect* 114: 182–185
26. Pakenham G, Lango J, Buonarati M, et al. (2002) Urinary naphthalene mercapturates as biomarkers of exposure and stereoselectivity of naphthalene epoxidation. *Drug Metab Dispos* 30: 247–253
27. Chen KC, Dorrough HW (1970) Glutathione and mercapturic acid conjugations in the metabolism of naphthalene and 1-naphthyl-N-methylcarbamate (carbaryl). *Drug Chem Toxicol* 2: 331–354
28. Stillwell WG, Horning MG, Griffin GW, Tsang WS (1982) Identification of new sulfur-containing metabolites of naphthalene in mouse urine. *Drug Metab Dispos* 10: 624–631
29. Wu R, Waidyanatha S, Henderson AP, et al. (2005): Determination of dihydroxynaphthalenes in human urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 826: 206–213
30. Bieniek G (1997) Urinary naphthols as an indicator of exposure to naphthalene. *Scand J Work Environ Health* 23: 414–420
31. Heikkilä P, Luotamo M, Pyy L, Riihimäki V (1995) Urinary 1-naphthol and 1-pyrenol as indicators of exposure to coal tar products. *Int Arch Occup Environ Health* 67: 211–217
32. Bieniek G (1994) The presence of 1-naphthol in the urine of industrial workers exposed to naphthalene. *Occup Environ Med* 51: 357–359
33. WHO (1998) Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. Environmental Health Criteria 202. Eigenverlag, Genf
34. Serdar B, Egeghy PP, Gibson R, Rappaport SM (2004) Dose-dependent production of urinary naphthols among workers exposed to jet fuel (JP-8). *Am J Ind Med* 46: 234–244
35. Palackal NT, Burczynski ME, Harvey RG, Penning TM (2001) The ubiquitous aldehyde reductase (AKR1A1) oxidizes proximate carcinogen trans-dihydrodiols to o-quinones: potential role in polycyclic aromatic hydrocarbon activation. *Biochemistry* 40: 10901–10910
36. Sugiyama K, Wang TC, Simpson JT, et al. (1999) Aldose reductase catalyzes the oxidation of naphthalene-1, 2-dihydrodiol for the formation of ortho-naphthoquinone. *Drug Metab Dispos* 27: 60–67
37. Bolton JL, Trush MA, Penning TM, et al. (2000) Role of quinones in toxicology. *Chem Res Toxicol* 13: 135–160
38. Waidyanatha S, Zheng Y, Serdar B, Rappaport SM (2004) Albumin adducts of naphthalene metabolites as biomarkers of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 117–124
39. TERA (Toxicology Excellence for Risk Assessment) & Concurrent Technologies Corporation (2005) International Toxicity Estimates for Risk Database. <http://www.tera.org/iter/>
40. Hill RH, Shealy DB, Head SL, et al. (1995) Determination of pesticide metabolites in human urine using an isotope dilution technique and tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 19: 323–329
41. Yang M, Koga M, Katoh T, Kawamoto T (1999) A study for the proper application of urinary naphthols, new biomarkers for airborne polycyclic aromatic hydrocarbons. *Arch Environ Contam Toxicol* 36: 99–108
42. Hardt J (2006) Acidic and enzymatic hydrolysis of samples in urine naphthol determination. *Clin Chem Lab Med* 44: A119
43. Hill RH, Head SL, Baker S, et al. (1995) Pesticide residues in urine of adults living in the United States: reference range concentrations. *Environ Res* 71: 99–108
44. Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart (2006) Rückstände von Pflanzenschutzmitteln in Kernobst 2004/5 – Gesamtbericht. Eigenverlag, Stuttgart
45. BG Chemie (1995) Toxikologische Bewertungen Nr. 135: β -Naphthol. www.bgchemie.de
46. Serdar B, Waidyanatha S, Zheng Y, Rappaport SM (2003) Simultaneous determination of urinary 1- and 2-naphthols, 3- and 9-phenanthrols, and 1-pyrenol in coke oven workers. *Biomarkers* 8: 93–109
47. Hölzer J, Wilhelm M (2006) persönliche Mitteilung
48. Campo L, Addario L, Buratti M, et al. (2006) Biological monitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons by determination of unmetabolized compounds in urine. *Toxicol Lett* 162: 132–138
49. Preuss R, Koch HM, Wilhelm M, et al. (2004) Pilot study on the naphthalene exposure of German adults and children by means of urinary 1- and 2-naphthol levels. *Int J Hyg Environ Health* 207: 441–445
50. Hardt J, Schulze M, Ehret W (2006) Biomonitoring von Naphthalin mittels Bestimmung von 1- und 2-Naphthol im Urin (Abstract). *Umweltmed Forsch Prax* 11: 214–215
51. CDC (2005) Third national report on human exposure to environmental chemicals. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta. www.cdc.gov/exposurereport

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung fördert Aidsprävention

Angesichts der gestiegenen Zahl von HIV-Neudiagnosen beschreibt die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) neue Wege in der Aidsprävention. Im Mittelpunkt der geplanten Aktion stehen zwanzig LKW, die unter dem Motto „mach's mit“ durch Deutschland rollen. Sie werben für den Einsatz von Kondomen. Die Kampagne startet am 5. Juni in Hamburg.

Die BZgA untersucht, wie sich die Aufklärungskampagne auswirkt. So hat sich in der Gruppe der 16- bis 20-Jährigen die regelmäßige Kondombenutzung in den letzten zehn Jahren von 57 Prozent auf 68 Prozent erhöht. In der Gruppe der Alleinlebenden unter 45 Jahren verwenden 56 Prozent regelmäßig Kondome. Die Kondomabsatzzahlen liegen mit 207 Millionen Kondomen auf dem Höchststand, wie zuletzt im Jahr 2000. Die Plakatkampagne der BZgA ist in weiten Teilen der Bevölkerung bekannt.

Die Motive selbst – Obst- und Gemüsesorten mit übergerollten Kondomen – werden von 83 Prozent der Allgemeinbevölkerung wahrgenommen und akzeptiert. Seit 2005 engagiert sich auch der Verband der privaten Krankenversicherung (PKV) für die Aidsprävention der BZgA. Der Fachverband Außenwerbung (FAW) stellt weit über eine Million Plakatflächen und die LKWs kostenlos zur Verfügung. Nicht zuletzt diese Zusammenarbeit bildet die Basis für die erfolgreiche, breit gefächerte deutsche Präventionsarbeit.

Quelle: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung

52. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (2005) Normierung von Stoffgehalten im Urin – Kreatinin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48: 616–618
53. Hansen AM, Poulsen OM, Menne T (1993) Longitudinal study of excretion of metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine from two psoriatic patients. Acta Derm Venereol 73: 188–190
54. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsbl. 39: 221–224
55. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (2005) 1-Hydroxypyren im Urin als Indikator einer inneren Belastung mit polzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) – Referenzwert für 1-Hydroxypyren im Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48: 1194–1206
56. Meeker JD, Barr DB, Serdar B, et al. (2006) Utility of urinary 1-naphthol and 2-naphthol levels to assess environmental carbaryl and naphthalene exposure in an epidemiology study. J Expo Sci Environ Epidemiol 1–7
57. Preuss R, Angerer J (2004) Simultaneous determination of 1- and 2-naphthol in human urine using on-line clean-up column-switching liquid chromatography-fluorescence detection. J Chromatogr B 801: 307–316
58. Kuusimäki L, Peltonen Y, Mutanen P, et al. (2004) Urinary hydroxy-metabolites of naphthalene, phenanthrene and pyrene as markers of exposure to diesel exhaust. Int Arch Occup Environ Health 77: 23–30
59. Andreoli R, Manini P, Bergamaschi E, et al. (1999): Determination of naphthalene metabolites in human urine by liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionization. J Chromatogr A 847: 9–17
60. Elovaara E, Väänänen V, Mikkola J (2003) Simultaneous analysis of naphthols, phenanthrols, and 1-hydroxypyrene in urine as biomarkers of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure: intraindividual variance in the urinary metabolite excretion profiles caused by intervention with beta-naphthoflavone induction in the rat. Arch Toxicol 77: 183–193
61. Hansen AM, Poulsen OM, Christensen JM, Hansen SH (1992) Determination of α -naphthol in human urine by high performance liquid chromatography. J Liquid Chrom 15: 479–499
62. Kim H, Kim YD, Lee H, et al. (1999) Assay of 2-naphthol in human urine by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B 734: 211–217
63. Bieniek G (1996) Simultaneous determination of phenol, cresol, xyleneol isomers and naphthols in urine by capillary gas chromatography. J Chromatogr B 682: 167–172
64. 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: 505–513
65. Jansen EHJM, Schenk E, Denengelsman G (1995) Use of biomarkers in exposure assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons. Clin Chem 41: 1905–1906
66. Keimig SD, Morgan DP (1986) Urinary 1-naphthol as a biological indicator of naphthalene exposure. Appl Ind Hyg 1: 61–65
67. Smith CJ, Walcott CJ, Huang W, et al. (2002) Determination of selected monohydroxy metabolites of 2-, 3- and 4-ring polycyclic aromatic hydrocarbons in urine by solid-phase microextraction and isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr B 778: 157–164
68. Petropoulou SSE, Gikas E, Tsarbopoulos A, Siskos PA (2006) Gas chromatographic-tandem mass spectrometric method for the quantitation of carbonyl, carbaryl and their main metabolites in applicators' urine. J Chromatogr A 1108: 99–110
69. Väänänen V, Hämeilä M, Kontsas H, et al. (2003) Air concentrations and urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons among paving and remixing workers. J Environ Monit 5: 739–746
70. Kang JW, Cho SH, Kim H, Lee CH (2002) Correlation of urinary 1-hydroxypyrene and 2-naphthol with total suspended particulates in ambient air in municipal middle-school students in Korea. Arch Environ Health 57: 377–382
71. 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
72. Nan HM, Kim H, Lim HS, et al. (2001) Effects of occupation, lifestyle and genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 on urinary 1-hydroxypyrene and 2-naphthol concentrations. Carcinogenesis 22: 787–793
73. Hansen AM, Omland O, Poulsen OM, et al. (1994) Correlation between work process-related exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary levels of alpha-naphthol, beta-naphthylamine and 1-hydroxypyrene in iron foundry workers. Int Arch Occup Environ Health 65: 385–394