Im Dienste der Gesundheit

Risikoabschätzung und -management in der umweltbezogenen Gesundheitsforschung

---

Tagungsband
zur Veranstaltung am 11. März 2008 in Würzburg

Informationsstelle Human-Biomonitoring

Helmholtz Zentrum München
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit
und Umwelt (GmbH)

Das Projekt „Informationsstelle Human-Biomonitoring" wird mit Mitteln
des Verbandes der Chemischen Industrie e.V. gefördert

Inhalt

Seite

Vorwort 3

Praktische Umweltmedizin 4
Detektivarbeit im Dienste der Gesundheit
Dr. Dieter Eis, Robert-Koch-Institut, Berlin

Spurensuche im Labor 23
Human-Biomonitoring als Instrument der Umweltmedizin
Prof. Dr. Michael Wilhelm, Abteilung für Hygiene, Sozial- u. Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum

Wie sicher ist sicher? Variation und Unsicherheit in 32
gesundheitsbezogenen Expositionsabschätzungen
Dr. Michael Schümann, Hamburger Behörde für Soziales, Familie Gesundheit und Verbraucherschutz

Pestizide, Schwermetalle und Co. 40
Im Human-Biomonitoring relevante Stoffgruppen
Prof. Dr. Wolfgang Dekant, Institut für Toxikologie, Universität Würzburg

Warum nicht alle alles krank macht 45
Besonders sensible Gruppen und individuelle Unterschiede
Prof. Dr. Thomas Meitinger, Institut für Humangenetik Helmholtz Zentrum München

Human-Biomonitoring im Praxistest 50
Fallbeispiel für Risikomanagement mit Hilfe des Human-Biomonitoring
Prof. Dr. Michael Wilhelm, Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum

Vom Individuum zum Kollektiv und umgekehrt? 55
Risikoabschätzung und -bewertung im Human-Biomonitoring
Prof. Dr. Hans Drexler, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin Universität Erlangen-Nürnberg

Anschriften der Referenten 66

Die Informationsstelle Human-Biomonitoring 67

Vorwort

Human-Biomonitoring – ein wertvolles Instrument der Gesundheitsforschung

Von Acrylamid über Pestizide bis zu Schwermetallen: Die Belastung des Menschen mit Schadstoffen ist seit langem Gegenstand öffentlicher Diskussion. Aber welche Substanzen lassen sich tatsächlich im Körper wiederfinden, und wie sind diese Belastungen zu beurteilen? Im Rahmen der Fachtagung „Im Dienste der Gesundheit – Risikoabschätzung und -management in der umweltbezogenen Gesundheitsforschung" erläuterten Experten aus Forschung und Fachbehörden, welche Möglichkeiten die Gesundheitsforschung, die praktische Umweltmedizin und insbesondere das Human-Biomonitoring (HBM) bieten, Belastungen mit Schadstoffen zu erkennen und daraus die richtigen Konsequenzen zu ziehen. An der Veranstaltung der Informationsstelle Human-Biomonitoring des Helmholtz Zentrums München, die am 11. März 2008 in Würzburg stattfand, nahmen rund 60 Vertreter von Umwelt- und Gesundheitsbehörden sowie Verbänden teil.

Mit Hilfe des HBM wird die Belastung des Menschen mit Umweltchemikalien erfasst, indem beispielsweise Urin- oder Blutproben analysiert werden. Die Verknüpfung dieser Analyseergebnisse mit Umwelt- und Gesundheitsdaten machen das HBM zu einem wertvollen und unverzichtbaren Instrument der Gesundheits- und Umweltvorsorge – dies machten auch die Vorträge im Rahmen der Veranstaltung deutlich. Zudem erwies sich HBM vielfach als ein hervorragendes Frühwarnsystem zur Erkennung neuer, unerwarteter Belastungen, etwa durch Flammschutzmittel, Phthalate und Acrylamid.

Das Interesse an der Veranstaltung war groß, wie uns die durchweg positiven Rückmeldungen zeigten. Das freut uns – das Team der Informationsstelle Human-Biomonitoring – als Veranstalter natürlich sehr. Das Helmholtz Zentrum München hat im November 2006 die Informationsstelle Human-Biomonitoring eingerichtet, um der zunehmenden Bedeutung des Human-Biomonitorings auf nationaler wie internationaler Ebene Rechnung zu tragen. Das Projekt wird aus Mitteln des Verbandes der Chemischen Industrie e.V. gefördert. Inhaltlich verantwortlich ist das Helmholtz Zentrum München. Weitere Informationen zum Thema Human-Biomonitoring finden Sie auf unserer Homepage: www.helmholtz-muenchen.de/infostelle-humanbiomonitoring.

Wir danken den ausgezeichneten Referenten an dieser Stelle noch einmal ganz herzlich für ihre spannenden, informativen und engagierten Vorträge. Dieser Tagungsband fasst die Inhalte der Veranstaltung zusammen, sodass alle Daten und Erkenntnisse der Veranstaltung übersichtlich, umfassend und schnell zur Hand sind.

Das Team der Informationsstelle Human-Biomonitoring

Neuherberg, im März 2009

Praktische Umweltmedizin
Detektivarbeit im Dienste der Gesundheit

Dr. Dieter Eis
Robert-Koch-Institut, Berlin

Zu Beginn der Tagung wurden Methoden der praktischen Umweltmedizin beschrieben. Dabei wurde auch auf umstrittene Diagnostik- und Therapiemethoden eingegangen und der kritische Standpunkt des Robert-Koch-Instituts bezüglich dieser Methoden dargelegt: Die meisten der heutzutage durchgeführten klinisch-immunologischen Untersuchungen zeigen zwar beispielsweise eine Auseinandersetzung des Immunsystems mit einem potentiell schädlichen Agens an, also eine Sensibilisierung, nicht aber Effektorreaktionen. Darüber hinaus wurde eine multizentrische Studie zur multiplen Chemikalienunverträglichkeit (multiple chemical sensitivity, MCS) vorgestellt, die in den Jahren 1999 bis 2004 unter der Leitung des RKI durchgeführt wurde. In dieser Studie konnten seitens des HBM keine erhöhten Fremdstoffbelastungen bei MCS-Patienten festgestellt werden.

ROBERT KOCH INSTITUT

Praktische Umweltmedizin

1. **„Umweltmedizin" – Was ist das?**
2. **Untersuchungsgang und Stufendiagnostik**
3. **Umstrittene Methoden**
4. **Umweltmedizin-Kommission des RKI**
5. **Deutsche MCS-Verbundstudie**

ROBERT KOCH INSTITUT

1. „Umweltmedizin“: Was ist das?

Umweltmedizin befasst sich in Theorie und Praxis mit den gesundheits- und krankheitsbestimmenden Aspekten der *Mensch-Umwelt-Interaktionen*,
d.h. mit der Erforschung, Erkennung und Prävention umweltbedingter Gesundheitsrisiken sowie mit der Erforschung, Diagnostik und Therapie umweltbedingter / umweltabhängiger / umweltbezogener Gesundheitsstörungen und Erkrankungen.
Als zentraler Fachgegenstand gelten anthropogene Umweltveränderungen/-belastungen und deren Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit.

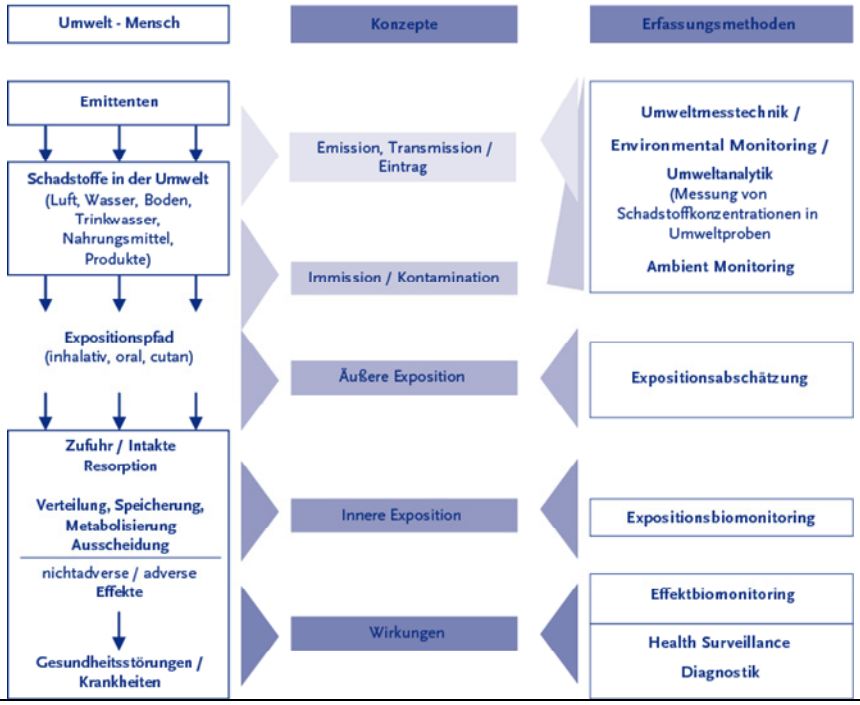
ROBERT KOCH INSTITUT

Arbeitsschwerpunkte der Umweltmedizin

- Expositionsanalyse
- Wirkungsermittlung und Diagnostik
- Ermittlung von Expositions-Wirkungs-Beziehungen
- Risikoanalyse/-abschätzung/-bewertung/-kommunikation
- Betreuung, Beratung, Begutachtung

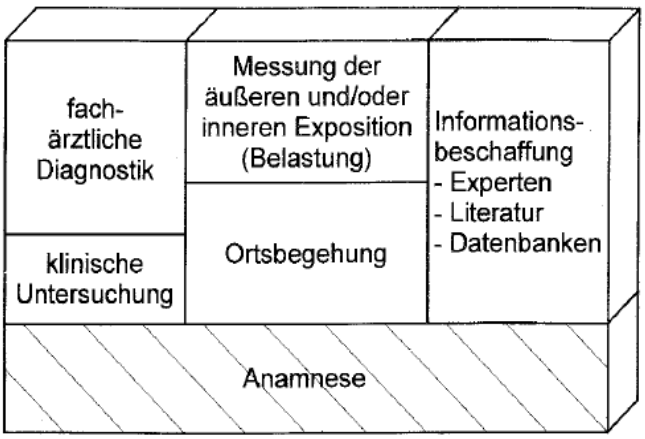
Exkurs

Umweltschadstoffe: *Emission, Transfer, Immission, Exposition, Effekte und ihre Messung*



2. Untersuchungsgang und Stufendiagnostik

Bausteine des umweltmedizinischen Untersuchungsganges



Quelle: Neuhann (2000)

Anamnese

a) Erhebung der allgemeinen Anamnese
b) Erhebung der speziellen (umweltmed.) Anamnese

- Exposition
  - **Wo** (Expositionsort)? **Woher** (Quellen)? **Wie** (Medien/Pfade)? **Was** (Faktoren)?
  - Welche Umweltfaktoren vermutet der Patient als Ursache seiner Beschwerden?
  - Was hat der Patient bereits zur Expositionsminderung unternommen?
  - Besteht die Exposition überhaupt noch zum Zeitpunkt der Untersuchung?
  - Coexposition: Rauchgewohnheiten, Alkohol, Medikamente etc.
- Effekte/Wirkungen
  - Symptome mit Angaben zu Zeitraum, Qualität und Häufigkeit
  - Räumlicher und zeitlicher Zusammenhang zwischen Beschwerden und vermuteter Exposition bzw. von Veränderungen des Wohn-/Arbeitsumfeldes?
  - Symptome in Abhängigkeit von Expositionskarenz und Reexposition?
- Disposition und modulierende Faktoren
  - Eigene Vorerkrankungen
  - Familiäre Erkrankungshäufung
  - Überempfindlichkeitsreaktionen
  - Arbeitsplatzbelastungen
  - psychosoziale Faktoren

Weitere wichtige Fragen:

- Besondere **Anliegen** und **Erwartungen** des Patienten?
- Welches **Krankheitskonzept**?
  Besteht Offenheit gegenüber anderen Erklärungsmodellen?
- **Präferenzen** bzgl. „Schulmedizin" oder „Alternativmedizin"?
- **Informationsquellen** (z.B. Medienberichte; Informationen durch Ärzte/Apotheker/Heilpraktiker/Patienteninitiativen)?
- **Kontrollüberzeugung** bzgl. Exposition und Beschwerden?
- **Inanspruchnahmeverhalten** (wer wurde bereits konsultiert)?
- Welche **Untersuchungen** wurden durchgeführt (Ergebnis)?
- Sind weitere **Familienmitglieder** betroffen?

Hinweis: Checkliste der RKI-Kommission

Am Ende der Anamneseerhebung und der toxikologischen Recherche sollte man die folgenden Fragen beantworten können:

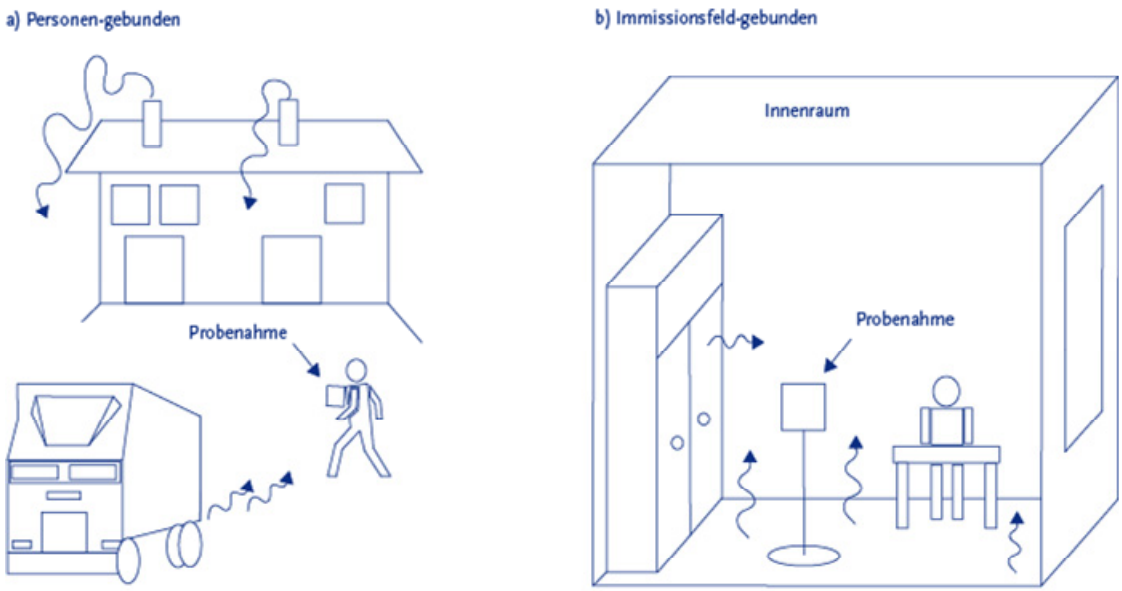
a) Handelt(e) es sich dabei eher um eine inhalative, orale, dermale oder sensorische Belastung?

b) Wie sind Dauer und Verlauf der Exposition einzuschätzen?

c) Besteht oder bestand eine nennenswerte Exposition (Größenordnung der Exposition/Dosis)?

d) Sind weitere Untersuchungen erforderlich?

Prinzipien des Ambient-Monitoring
(am Beispiel des inhalativen Expositionspfades)



Untersuchungen der Innenraumluft

Verfahren zur Gewinnung von Luftproben:

- Aktive Probenahme („Kurzzeitmessung")
- Passive Probenahme (Passivsammler)
- Direktanzeigende Prüfmethoden (Schnelltests)

Untersuchungsplanung:

- Nutzungstypische Untersuchungen *vs.* Untersuchungen unter Extrembedingungen
- Wie viele und welche Messpunkte?
- Einzel- oder Mehrfachmessung?
- Begleitende Außenuntersuchung?

Störeinflüsse beachten:
Witterungsbedingungen, Tabakrauch, Sprayanwendung etc.

Hinweis: Richtlinienreihe VDI 4300

Humanbiomonitoring (HBM)
(→ Vortrag Prof. Wilhelm)

- Expositionsbiomonitoring (Belastungsbiomonitoring)
- Effektbiomonitoring (Beanspruchungsbiomonitoring)
- Suszeptibilitätsbiomonitoring.

HBM ist nur indiziert, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind:

- Bestehen anamnestisch ausreichende Anhaltspunkte für eine Fremdstoffexposition?
- Welcher Fremdstoffe kommt in Betracht?
- Eignet sich dieser Fremdstoff für Bestimmung mittels HBM?
- Welche Körpermedien (Probenmaterialien) kommen aus toxikokinetischen Erwägungen in Betracht?
- Gibt es geeignete Referenzwerte, die eine Beurteilung der Messwerte gestatten?

Labormedizinische Untersuchungen:
Basis-Untersuchungsprogramm (RKI 2001)

Parameter	Material
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	Zitrat-Blut
Hämoglobin	EDTA-Blut
Leukozyten	EDTA-Blut
γ-Glutamyl-Transferase (γ-GT)	Serum
Alanin-Amino-Transaminase (ALAT/GPT)	Serum
Kreatinin	Serum
Cholesterin	Serum
Triglyceride	Serum
HDL-Cholesterin	Serum
Glucose	Vollblut
(Immunglobulin E)*	(Serum)
TSH	Serum
Harnstatus	Harn

Allergologische/immunologische Untersuchungen

Allergologische/Immunologische Untersuchungsmethoden am Patienten (RKI 2002)

Test	Typische Indikation
Prick	Allergie
Intracutantest	Allergie
Epicutantest	Allergie
Provokationstest (nasal, inhalativ, oral)	Allergie
Karenztest	Allergie, Überempfindlichkeit
Multitest (Merieux)	Abwehrschwäche

Expositionstests

"Exposure Challenge Studies"
(„provocative chemical challenges")

Bisher über 30 Studien mit sCS/sMCS-Probanden:

- *Mit Geruchsmaskierung*
  - 2 doppel-blinde Provokationsstudien
  - 4 einfach-blinde Provokationsstudien
- *Ohne Geruchsmaskierung*
  - 13 doppel-blinde Provokationsstudien
  - 14 einfach-blinde Provokationsstudien

In 2/3 der Studien waren die Testagenzien vermutlich sensorisch wahrnehmbar!

ROBERT KOCH INSTITUT

Schlussfolgerungen aus Expositionsstudien

- **Personen mit CS/MCS reagieren nur dann auf chemische Provokationen mit Symptomen, wenn zwischen aktiver Testsubstanz und Placebo („sham substances") aufgrund mangelhafter Verblindung unterschieden werden kann.**
- **Die Provokationsantworten gehen vermutlich nicht auf eine spezifische Chemikalienwirkung zurück, sondern auf die damit verbundenen Erwartungen und Befürchtungen der Probanden.**

Neurotoxikologische Untersuchungen

Erfassung subtiler neurotoxischer Effekte

mittels „neurobehavioral methods“:

a) Screening-Verfahren, die im Rahmen epidemiologischer Studien eingesetzt werden:

- **Symptomfragebogen und Beschwerdenskalen**
- **Psychometrische Verfahren, z.B. Tests zur Erfassung kognitiver und affektiver Beeinträchtigungen**
- **Tests zur Erfassung verminderter (senso-)motorischer Leistungen**
- **Verfahren zur Untersuchung neurosensorischer Funktionen („neurosensory methods“)**

b) Psychoneurologische/neuropsychologische Verfahren, die im klinischen Rahmen zur individuellen Diagnostik zerebraler Dysfunktionen eingesetzt werden.

3. Methoden und Verfahren mit umstrittener Anwendung in der Praktischen Umweltmedizin

ROBERT KOCH INSTITUT

- ***Konventionelle*** **Methoden und Verfahren mit** ***umstrittener Anwendung***

  - Falsche oder fragwürdige Indikation
  - Fehlerhafte Durchführung
  - Falsche oder fragwürdige Interpretation

- ***Unkonventionelle*** **Methoden und Verfahren**

ROBERT KOCH INSTITUT

Umstrittene *diagnostische* Richtungen/Verfahren in der klinischen Umweltmedizin

Medizinische Untersuchungsverfahren in umstrittener Anwendung	CAM Paramedizin
- Quecksilber-Speicheltest - DMPS-Test - Haaranalyse, Haarmineralstoffanalyse - Genanalysen - Candidabestimmung im Stuhl - Immundiagnostik - PET/SPECT - gundsätzlich: alle Verfahren der Expositionserfassung u. med. Diagnostik	- Klinische Ökologie (PN-Test) - Bioresonanz - Elektroakupunktur nach Voll - Kirlianphotographie - Kinesiologie - Fußreflexzonen (diagnostisch) - Irisdiagnostik - Störfeld-Diagnostik - Radiaesthesie (Pendel, Wünschelruten, Magnetopathie, Geopathie)

ROBERT KOCH INSTITUT

Umstrittene *therapeutische* Richtungen/Verfahren in der klinischen Umweltmedizin

Medizinische Therapieverfahren in umstrittener Anwendung	CAM Paramedizin
- Applikation von Spurenelementen u. Mineralstoffen (Fe, Mg, Se, Zn etc.) - Antioxidative Therapie (Vit. A, C, E etc.) - Gabe neurotroper Vitamine (B-Komplex) - Orale Applikation von Glutathion, Cystin, N-Acetylcystein - Chelattherapie - körperliche Aktivität u. physikal. Therapie zur Schadstoffmobilisation/-ausscheidung - Diätetische Verfahren	- Klinische Ökologie (Miller Verfahren, Vakzination, Envirox-Kps.) - Bioresonanz-Therapie – Ausleitung/Entgiftung mit Nosoden - Homöopathie - Akupunktur - Regulationstherapie nach Rost - Stoffwechselaktivierung: unspezifisch oder medikamentös (Nikotinsäure, -amid) - Ausleitungsverfahren (Zufuhr von Zink u. Selen in hohen Dosen, Sauna, Ölziehen, Paraffin, Knoblauch) - Bachblüten-Therapie

Allergologische/Immunologische In-vitro-Untersuchungsmethoden (RKI 2002)

Parameter/Methode	Typ	Typische Indikation
Gesamt IgE/spezifisches IgE (RAST)	humoral	Allergie
Antikörper (AK) gegen Nahrungsmittelallergene (IgG), Schimmelpilzallergene	humoral	Allergie
Antikörper gegen Gliadin/Gluten (IgA)	humoral	Einheimische Sprue
Autoantikörper	humoral	Autoimmunkrankheit
Kryoglobuline	humoral	Kollagenosen, Raynaudsyndrom
Immunglobuline (IgA, IgG, IgM)	humoral	Immundefekte
Sekretorisches IgA	humoral	Barrieredefekt
Infektionsserologie	humoral	Infekte
Komplement	humoral	Immundefekt
Zirkulierende Immunkomplexe	humoral	Vaskulitis
Akutphase-Proteine (z.B. Neopterin, C-reaktives Protein)	humoral	Entzündung
Zytokine	humoral	Entzündung
Histamin-Release	humoral	Allergie
Blutbild/Differentialblutbild	zellulär	Basisdiagnostik
Lymphozytensubpopulationen	zellulär	Immundefekt
Lymphozytentransformation (LTT)	zellulär	Immundefekt, Medikamentenunverträgl.
Lymphozytenfunktion	zellulär	Immundefekt
Zelladhäsionsmoleküle	zellulär	Immundefekt

Die meisten der heutzutage durchgeführten **klinisch-immunologischen Untersuchungen** zeigen primär eine (stattgehabte) Auseinandersetzung des Immunsystems mit einem potentiell schädlichen Agens an, also eine *Sensibilisierung*, nicht aber Effektorreaktionen.

→ Befunde, die außerhalb des ‚Normbereiches' liegen, haben nur selten Krankheitswert; sie sind eher Ausdruck einer erfolgreichen Auseinandersetzung des Immunsystems mit einem Agens.

→ Selbst deutliche Veränderungen eines einzelnen immunologischen Parameters haben nicht zwangsläufig pathologische Konsequenzen.

Beispiel: Lymphozyten-Subpopulationen

Bewertung anhand der RKI-Kategorien (nach RKI, 2006):

- Die üblichen Expositionen führen nicht zu reproduzierbaren Veränderungen der Subpopulationen
- „Umweltkrankheiten" sind nicht mit diagnostisch verwertbaren, regelmäßigen Veränderungen der Subpopulationen assoziiert
- Der Einsatz des Verfahrens in der umweltmedizinischen Individualdiagnostik ist zur Zeit nicht sinnvoll.

→ **Kategorie IV** („Eine Maßnahme kann nicht empfohlen werden, weil kein ausreichendes Untersuchungsmaterial vorliegt und theoretische Überlegungen nicht für eine Wirksamkeit sprechen").

Beispiel: MELISA – ein abgewandelter LTT

- Beim MELISA („memory lymphocyte immuno stimulation assay") handelt es sich um einen angeblich in wichtigen Punkten modifizieren und optimierten LTT (Stejskal).
- Der patentierte Test wird nur in wenigen Laboratorien eingesetzt.
- Ein richtig-positiver MELISA-Befund bedeutet lediglich, dass die betreffende Person Kontakt mit dem getesteten Agens (z.B. Quecksilber) hatte.
- Der Nachweis von sensibilisierten Lymphozyten ist nicht mit einer Effektorreaktion (klinische Manifestation) gleichzusetzen.
- Im Prinzip ist der MELISA wie der Hg-LTT zu beurteilen (Bezug zur Hg-Allergie oder –Unverträglichkeit ist nicht hinreichend belegt).

Grundproblem: **Hohe Rate falsch-positiver Befunde!**

Beispiel: Zytokin-Bestimmungen

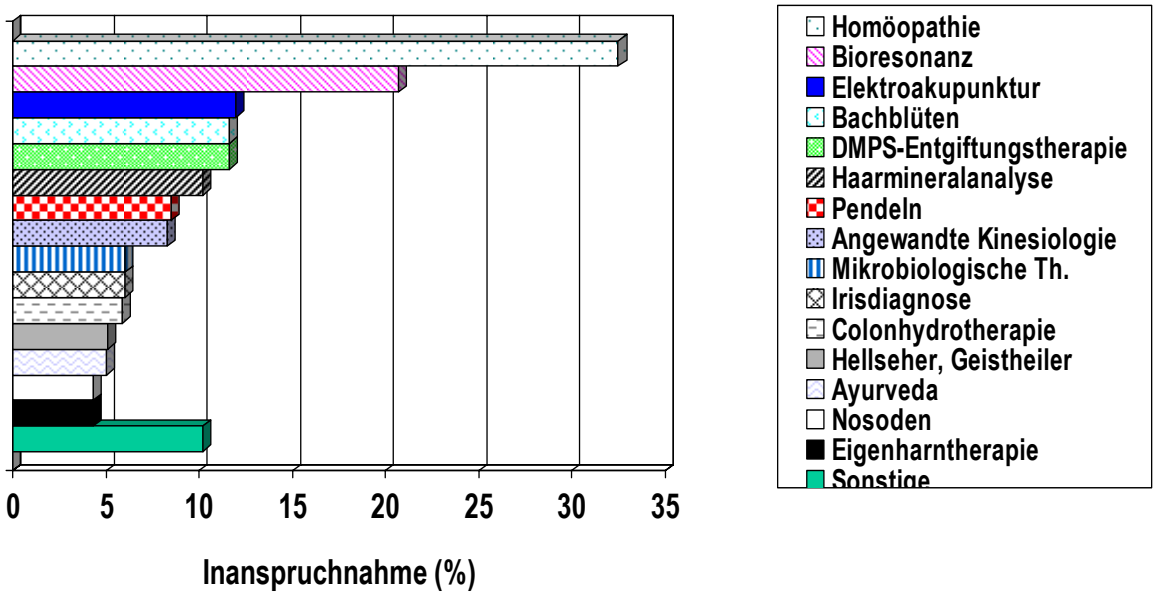
Zytokine spielen vermutlich in der Pathogenese von (umweltbedingten?) Befindlichkeitsstörungen eine Rolle.

Bewertung und Empfehlungen der RKI-Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ (RKI, 2004):

- **Bestimmung intrazellulärer Zytokine und Messung der Zytokinsekretion durch Lymphozyten nach Ex-vivo-Stimulation unter Umwelt-immunologischen Fragestellungen → Kategorie II**
  („Eine Maßnahme kann bei gegebener umweltmedizinischer Indikation unter Vorbehalten empfohlen werden“).
- **Messung von Zytokinen in Körperflüssigkeiten → Kategorie IV**
  („Eine Maßnahme kann nicht empfohlen werden, weil kein ausreichendes Untersuchungsmaterial vorliegt und theoretische Überlegungen nicht für eine Wirksamkeit sprechen“).

Inanspruchnahme alternativer Verfahren bei umweltmedizinischen Patienten

ROBERT KOCH INSTITUT



ROBERT KOCH INSTITUT

4. Neueste Mitteilungen der RKI-Kommission

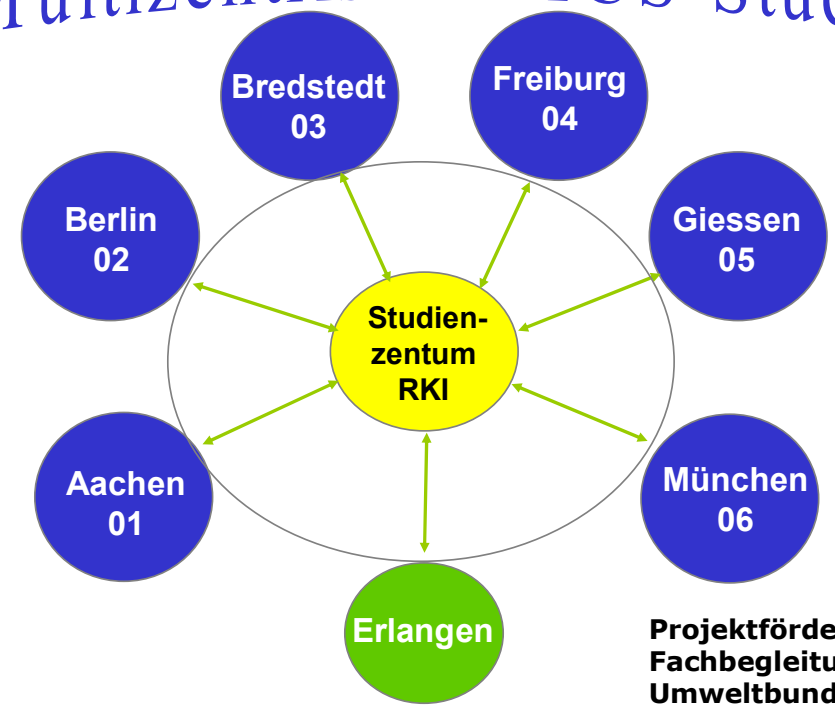
Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin

im Bundesgesundheitsblatt

- **Amalgam:** Stellungnahme aus umweltmedizinischer Sicht (Oktober 2007) plus *Materialienband* (im Internet)
- **Schimmelpilzbelastung in Innenräumen –** Befunderhebung, gesundheitliche Bewertung und Maßnahmen (Oktober 2007)
- **Die „(Krypto-)Pyrrolurie" in der Umweltmedizin:** Eine valide Diagnose? (Oktober 2007)
- **Infraschall und tieffrequenter Schall** – ein Thema für den umweltbezogenen Gesundheitsschutz in Deutschland?
  (Dezember 2007)

ROBERT KOCH INSTITUT

5. Multizentrische MCS-Studie

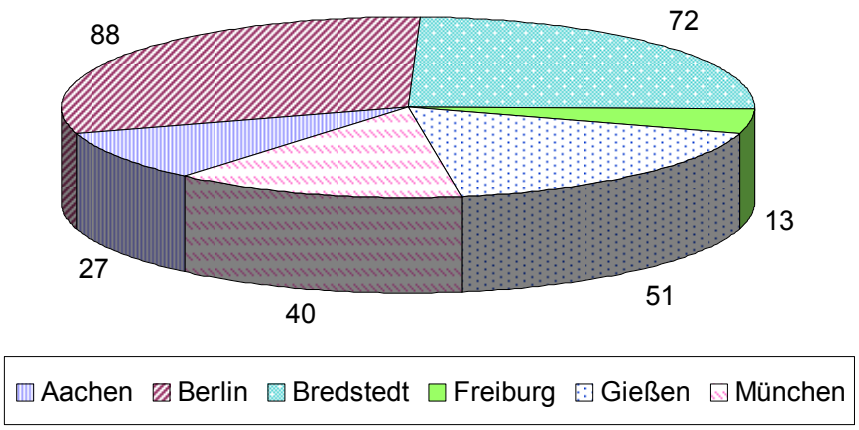


Projektförderung und Fachbegleitung: Umweltbundesamt

ROBERT KOCH INSTITUT

Gesamtstudienstichprobe 2000/2003

n = 291 Patienten; 202 Frauen (69 %), 89 Männer (31 %)



ROBERT KOCH INSTITUT

Methoden

Obligatorisch:

- Umweltmedizinischer Fragebogen
- Fragebogen zur Gesundheit
- Ärztliche Untersuchung und Basisdokumentationsbogen

Angestrebt:

- CIDI (Composite International Diagnostic Interview)
- Human-Biomonitoring
- Riechtest (Sniffin' Sticks)

Optional (nach Indikation):

- Labordiagnostik
- Allergiediagnostik
- Psychosomatisches Konsil
- Psychiatrisches Konsil
- weitere diagnostische Abklärung
- Olfaktometrie
- Umgebungsuntersuchungen (Innenraum)

ROBERT KOCH INSTITUT

MCS-Falldefinition nach Cullen (1987)

- **Initiale Symptome im Zusammenhang mit einer belegbaren Expositionssituation (erworbene Störung)**
- **Rezidivierendes Auftreten der Symptome in Koinzidenz mit bestimmten Stimuli**
- **Symptome werde bei sehr geringen Expositionsniveaus hervorgerufen**
- **Symptome werden durch unterschiedliche chemische Stoffe ausgelöst**
- **Symptome in mehr als einem Organsystem**
- **Untersuchungsbefunde normal**

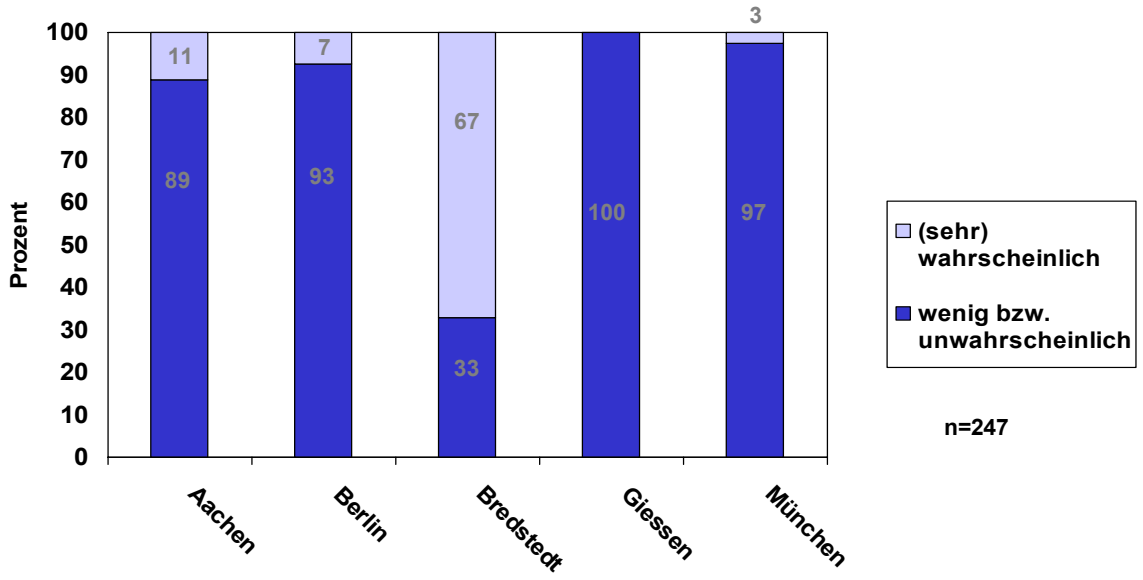
ROBERT KOCH INSTITUT

MCS-Anteile nach Zentren

MCS-Kategorie	Jahr	Berlin		Bredstedt		Gießen		München	
		n	%	n	%	n	%	n	%
sMCS	2000	24	*31,6*	26	*47,3*	8	*18,6*	24	*77,4*
	2003	4	*33,3*	9	*60,0*	3	*37,5*	2	*40,0*
f_1MCS	2000/03	21	*25,3*	30	*42,9*	6	*13,0*	16	*42,1*
f_2MCS	2000/03	12	*15,0*	48	*72,7*	4	*10,3*	16	*42,1*
cMCS	2000	0	***0,0***	47	***85,5***	0	***0,0***	18	***58,1***
	2003	0	***0,0***	9	***64,3***	0	***0,0***	0	***0,0***

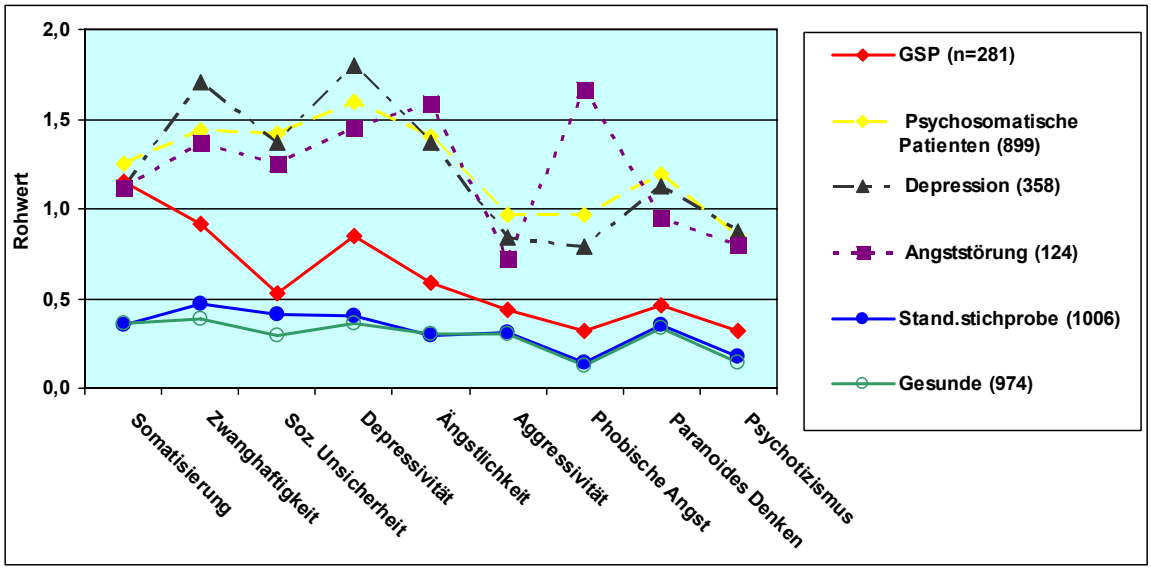
Umweltmedizinische Kausalitätsbeurteilung

ROBERT KOCH INSTITUT



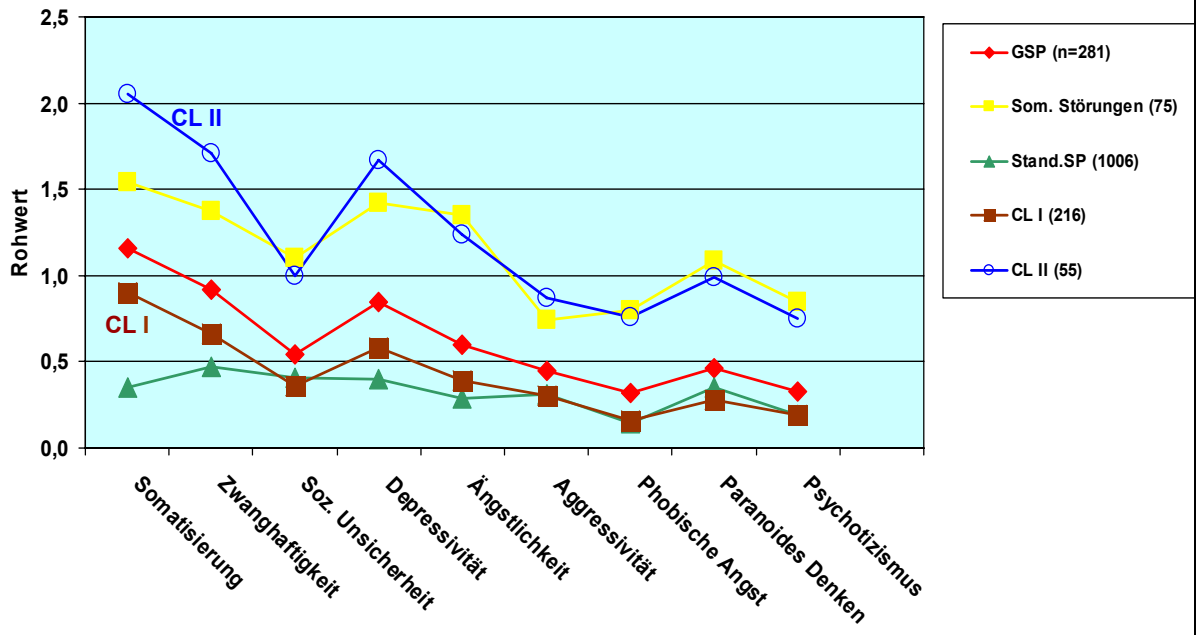
Rohwertprofile SCL-90-R: GSP vs. andere Patientengruppen und Gesunde

ROBERT KOCH INSTITUT



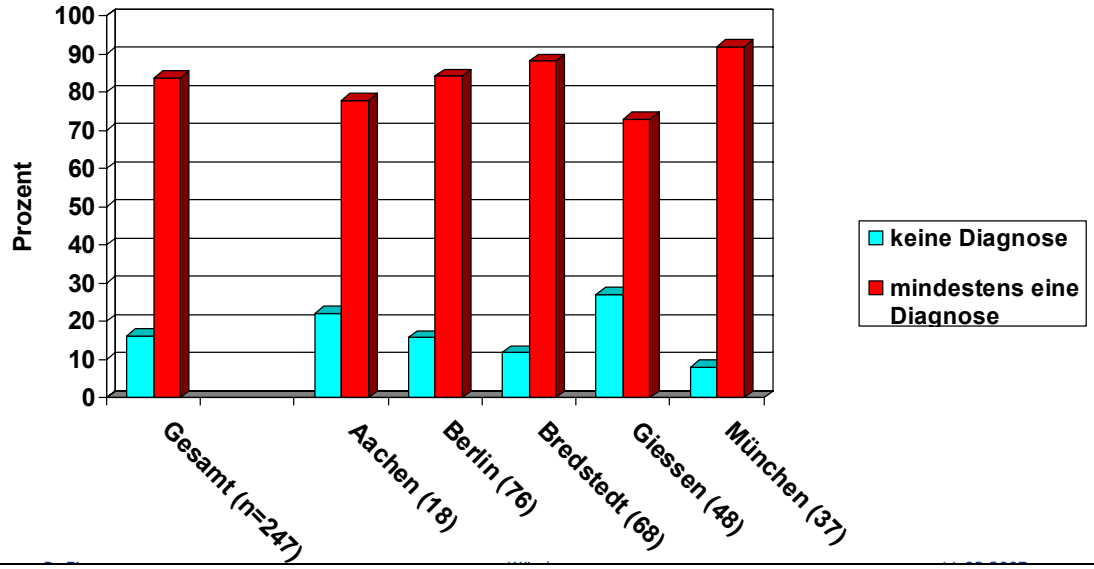
SCL-90-R: Clusteranalyse

ROBERT KOCH INSTITUT



Anteil der CIDI-Diagnosen (Lebenszeitprävalenz)

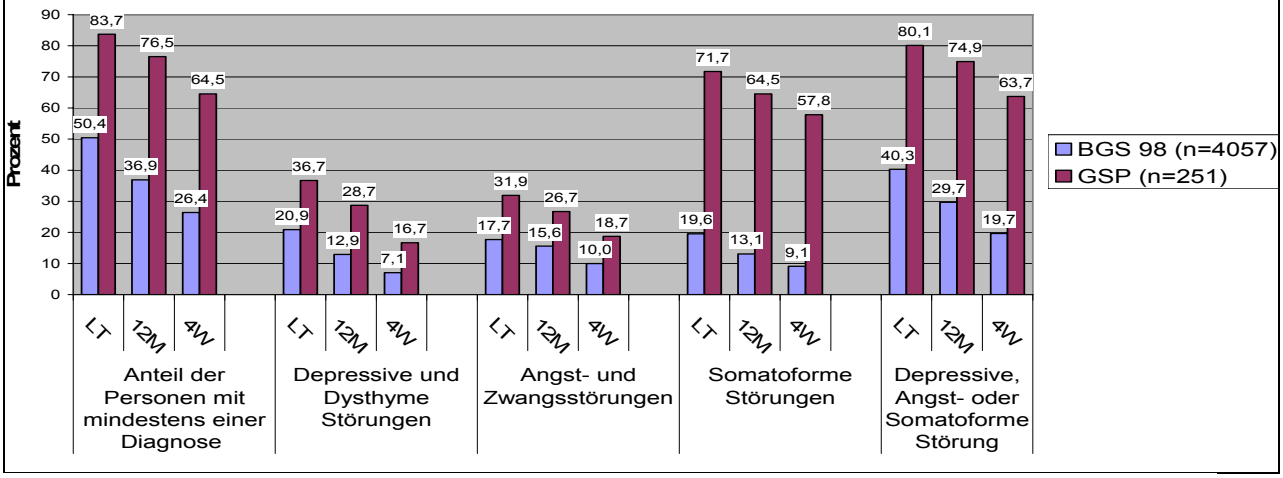
ROBERT KOCH INSTITUT



Vergleich der GSP mit BGS 98 hinsichtlich der CIDI-Diagnosehäufigkeiten in ausgewählten Störungsgruppen

ROBERT KOCH INSTITUT

Lebenszeit-, 12-Monats- und 4-Wochen-Prävalenzraten für die Hauptstörungsgruppen



Zusammenfassung der Ergebnisse

ROBERT KOCH INSTITUT

Besonderheiten von Umweltambulanzpatienten:

- **Relativ hoher Frauenanteil, überwiegend mittlere Altersgruppen, Anteil alleinstehender Personen erhöht**
- **Vielzahl unspezifischer Beschwerden, hoher Leidensdruck, Chronifizierungstendenz**
- **Überlappung mit anderen "modernen Leiden"**
- **Die psychometrischen Profile von UP liegen zwischen denen von "gesunden Personen" und "psychiatrischen Patienten"; jedoch deutliche Subgruppenbildung!**
- **Ausgeprägte umweltbezogene Kausalattribution bei meist fehlendem umweltmedizinischem Kausalitätsnachweis**
- **Keine erhöhten Fremdstoffbelastungen im Basis-HBM**
- **Keine erhöhten Sensibilisierungsraten**
- **Subgruppe mit Innenraumproblematik: Geringer Luftwechsel, Befindensstörungen**

Spurensuche im Labor
Human-Biomonitoring als Instrument der Umweltmedizin

Prof. Dr. Michael Wilhelm
Ruhr-Universität Bochum

Human-Biomonitoring (HBM) in der Umweltmedizin kann mittlerweile auf über 20 Jahre Erfahrung aufbauen. Große HBM-Survey-Programme werden in den USA (CDC-NHANES) und Deutschland (Umwelt-Survey des Umweltbundesamtes) durchgeführt. Auch in der EU laufen Planungen für ein entsprechendes Programm (ESBIO). In Deutschland werden Grundlagen und Konzepte des HBM seit über zehn Jahren von der HBM-Kommission am UBA entwickelt.

Begonnen hat HBM in Europa mit einer beachtenswerten Council Directive 1977. Die Mitgliedsstaaten wurden aufgefordert, die Bleibelastung der Bevölkerung zu erheben. Die Ergebnisse wurden 1981 publiziert. Die Bleibelastung lag im Bereich von 100-600 µg/l Blei im Vollblut. HBM umfasst nicht nur das reine Messen von Schadstoffen in biologischen Materialien, von zunehmender Bedeutung ist auch die Beurteilung der mit den Belastungen verbundenen gesundheitlichen Auswirkungen. Dies lässt sich am Beispiel Blei, dem bekanntesten Umweltschadstoff, exemplarisch erläutern. Die in Europa gemessenen Blutbleigehalte lagen nach dem damaligen Kenntnisstand im Wirkungsbereich. Die niedrigsten mit Blutbleigehalten assoziierten Wirkungen bei Kindern waren wie folgt:

- ab 100 µg/l: neurotoxische Wirkungen (IQ-Verminderung, Entwicklungsstörungen insbesondere bei intrauteriner Belastung)
- 200-400 µg/l: Bleianämie, Störungen des Vitamin D- Metabolismus
- ca. 1.000 µg/l: tödliche Blutkonzentration

Es folgte eine der erfolgreichsten umweltpolitischen Maßnahmen, das Benzinbleigesetz. Mittels HBM konnte weltweit der Rückgang der inneren Bleibelastung dokumentiert werden. Mittlerweile liegen die Blutbleigehalte bei Kindern um 20 µg/l. Aufgrund aktueller Erkenntnisse muss das Modell einer Wirkungsschwelle für durch Blei hervorgerufene neurotoxische Effekte abgelehnt werden. Mit Blei assoziierte Wirkungen können auch im Bereich der aktuellen niedrigen Hintergrundbelastung nicht ausgeschlossen werden. Von umweltmedizinischer Bedeutung sind ferner weitere mit dem HBM erfassbare Metalle und anorganische Stoffe wie Cadmium, Quecksilber, Arsen, Uran, Selen und Nickel.

Eine weitere Stoffgruppe, für die sich ein deutlicher Rückgang der Belastung anhand des HBM belegen lässt, sind die POPs (persistent organic pollutants), Dioxine und PCB. Auch hier stellt sich die Frage nach den Wirkungen. Kritischer Endpunkt sind Entwicklungsstörungen durch die pränatale Belastung. Epidemiologische Studien (Geburtskohorten) zeigen übereinstimmend, dass auch bei der Hintergrundbelastung gegenüber POPs in den letzten Jahre Effekte – zwar meist nur schwach ausgeprägt – auf die frühkindliche Entwicklung nachzuweisen sind. In der Duisburger Kohortenstudie (Beginn 2000) wurde zwar kein Effekt mehr auf die neuropsychologische Entwicklung festgestellt, beobachtet

wurde aber eine negative Assoziation zwischen dem POPs-Gehalt in mütterlichem Blut und Muttermilch sowie den Sexualhormonen im Nabelschnurblut.

Auch die Belastung mit Pestiziden (POPs wie DDT sowie HCH, Organophosphate, Chlorphenole und Pyrethroide) kann das HBM präzise erfassen. Die meisten Pestizide wurden in deutlich geringeren Konzentrationen nachgewiesen als in den Vorjahren. Auffallend ist allerdings der häufigere Nachweis von Organophosphat-Metaboliten bei Kindern in Deutschland.

Das HBM ist ein hervorragendes Frühwarnsystem zur Erkennung neuer, unerwarteter Belastungen. Beispiele hierfür sind Flammschutzmittel, Phthalate und Acrylamid. Zur besseren gesundheitlichen Bewertung hat die HBM-Kommission am Beispiel der Phthalate ein neues Konzept zur Ableitung von umweltmedizinisch/toxikologisch begründeten HBM-Werten empfohlen. Dieses basiert auf der Verknüpfung von TDI-Werten mit toxikokinetischen Erkenntnissen beim Menschen. Die Beurteilung der Acrylamidbelastung erfolgt im HBM durch Bestimmung von Hb-Addukten. Diese Marker sind als biochemische Effektmarker anzusehen, für die von der HBM-Kommission vorläufige Referenzwerte vorgeschlagen wurden.

Das HBM-Beispiel der PAK-Belastung von Anwohnern in der Nähe einer Kokerei in Duisburg zeigt erhöhte Gehalte von PAK-Metaboliten im Urin bei Mutter-Kind-Paaren sowie eine erhöhte DNA-Exposition (Strangbrüche, DNA-Addukte). Aus den Daten kann aber nicht unbedingt auf ein erhöhtes Krebsrisiko geschlossen werden. Einerseits ist die Aussagekraft vieler Genotoxizitätsmarker im HBM noch unklar. Andererseits reflektieren die im HBM bisher etablierten PAK-Metaboliten nicht die Exposition gegenüber den kanzerogenen PAKs, sie sind lediglich Surrogatmarker der Exposition.

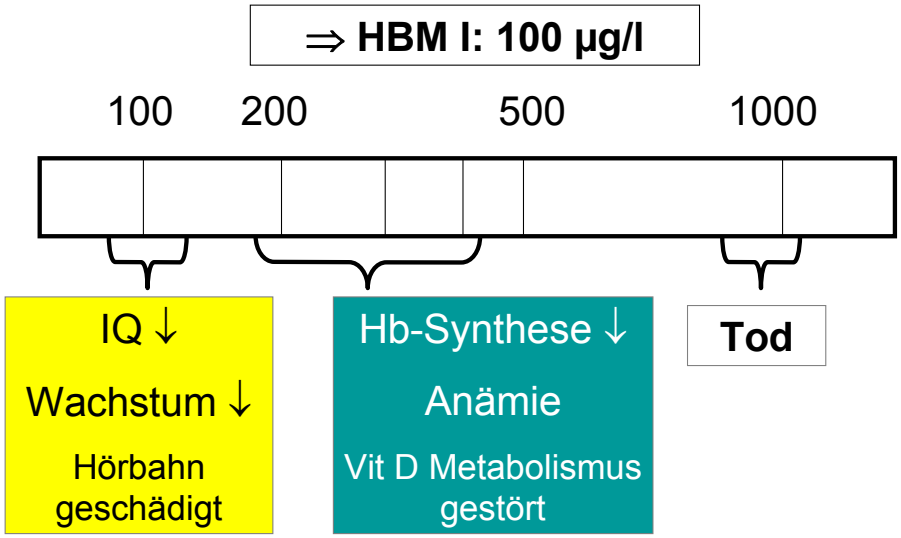
Fazit HBM:

- erfasst alle Quellen: Nahrung, Luft, Wasser, Boden etc.
- erfasst alle Aufnahmepfade: inhalativ, oral, dermal
- erfasst individuelle Einflussfaktoren: individuelle Entgiftung (Suszeptibilität, Enzyminduktion), Gewohnheiten (Ernährung, körperliche Aktivitäten etc.), unterschiedliche Physiologie (Kinder, Männer, Frauen etc.)
- misst die tatsächlich aufgenommene Gesamtdosis
- ersetzt *worst case scenarios* bei Sanierungsmaßnahmen
- erfasst Trends (Belastungsabnahme durch umweltpolitische Maßnahmen)
- erfasst Belastungen mit neuen, unerwarteten Stoffen
- ist zentrales Instrumentarium der Umweltmedizin zur Beurteilung von Individuen und Bevölkerungsgruppen hinsichtlich Belastungen, Wirkungen und möglicherweise hinsichtlich der Empfindlichkeit

Aber:

- nicht alle Stoffe können mittels HBM erfasst werden (z.B. Formaldehyd)
- für die spezifische Quellensuche ist Umweltmonitoring erforderlich
- HBM und Umweltmonitoring sind einander ergänzende Verfahren

Mit Blutblei-Gehalten (µg/l) assoziierte Wirkungen bei Kindern (Stand ca. 1990) (LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level)



Umfassende Maßnahmen zur Blei-Emissionsminderung

- Benzinbleigesetz:
- 1971 Benzinblei ↓
- 1978 EU Regelung
- 1988 Verbot von verbleitem Normalbenzin
- Sanierung von stationären Quellen
- Staubminderungsmaßnahmen

290.000 Fälle von
Attention Deficit (Hyperactivity) Disorder
bei US Kindern (4-15 Jahre) beruhen auf Bleibelastung
(PbB > 20 µg/l)

Effekte bei
PbB< 100 µg/l

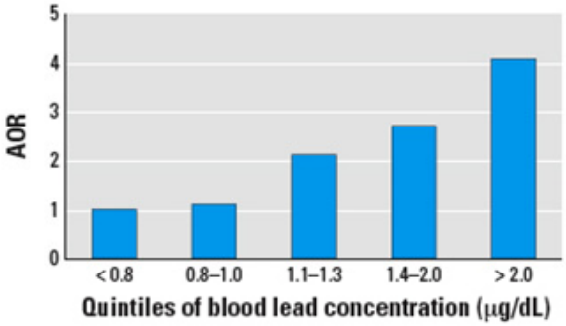


Figure 1. AOR for ADHD among U.S. children, NHANES 1999–2002, by blood lead concentration (µg/dL). The model was adjusted for child's age, sex, race/ethnicity, preschool attendance, serum ferritin, prenatal ETS exposure, smoker in the household, and insurance status.
p-value for trend = 0.012.

Brown et al.
Environ Health Perspect 114:1904-9 (2006)

Aktuelle Erkenntnisse zu Bleiwirkungen

- Keine Wirkungsschwelle
- Neurotoxische Wirkungen im Bereich < 100 µg/l gesichert
- Blei = vermeidbare Umweltbelastung
- Maßnahmen zur Reduktion konsequent fortführen
- Quellen?

HBM Metalle und anorganischen Stoffe
Bedeutung in der Umweltmedizin

Stoff	Bedeutung	Bemerkungen
Cadmium	sehr gering	meist < BG; außer Tabakrauchexp.
Quecksilber	hoch (D) (global)	Hg in Amalgam toxisch ??? Me-Hg (Fisch) Entwicklungstoxizität durch pränatale Belastung
Arsen	hoch (global)	Hautkrebs, Quelle Trinkwasser Indien, Bangladesch, Taiwan
Uran	gering ?	Nephrotoxizität, Quelle Trinkwasser
Selen (Zink)	hoch	Antioxidantien, therap. Nutzen?
Nickel	mittel ↑?	Sensibilisierung (inhalativ, oral)

Hot Spot Studie NRW 2000

Nickel im Schwebstaub↑ Stahlwerk Phönix Dortmund-Hörde

Wilhelm et al. IJHEH, 2007

Effekte: Sensibilisierung bei Kindern

	Duisburg Nord	Duisburg Süd	Dortmund Hörde	Borken
	% (N)			
Epikuntan Ni (II) sulfat positiv	12.6 (103)	**5.0*** (100)	**30.7***** (101)	13.3 (105)

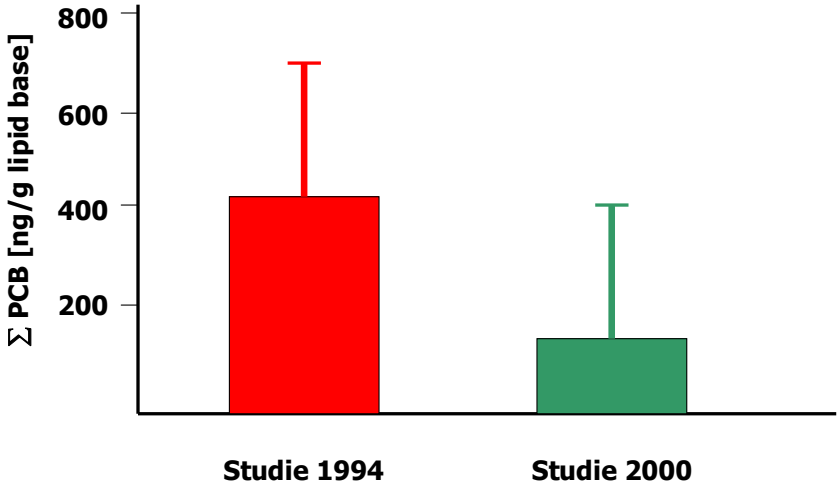
Effekte: Allergie Diagnose und Symptome bei Kindern Hot Spot Studie NRW 2000

	Duisburg Nord	Duisburg Süd	Dortmund Hörde	Borken
	% (N)			
Jemals Heuschnupfen	5.0 (242)	2.2 (226)	**8.0**** (187)	2.9 (172)
Niesattacken letzte 12 Monate	7.0 (243)	8.1 (223)	**12.2*** (188)	6.2 (177)
Laufende Nase, juckende Augen letzte 12 Monate	2.5 (238)	2.4 (213)	**5.6**** (180)	1.8 (165)

Dortmund-Hörde Kinder

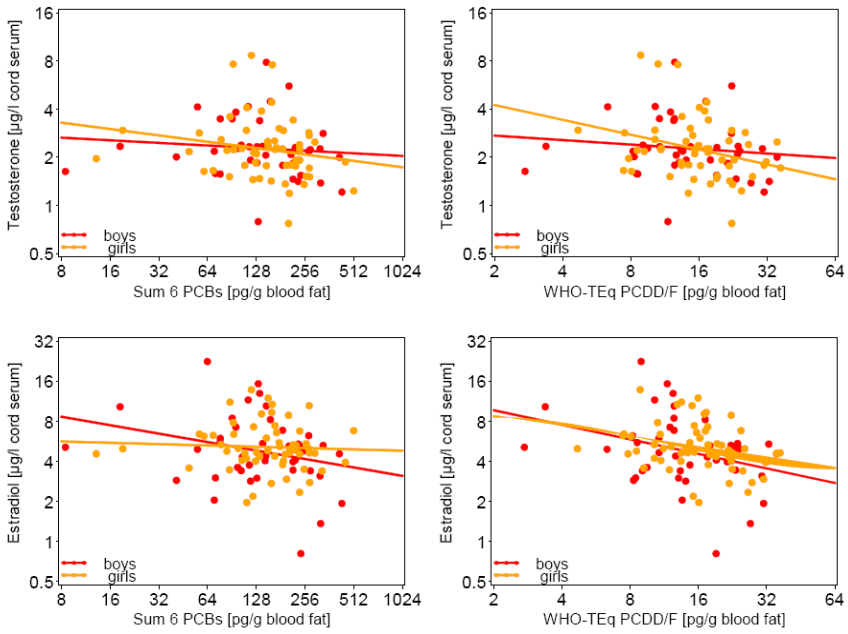
- Positive Assoziation zwischen Ni im Urin/Schwebstaub und Sensibilisierung gegen Nickel
- ⇨ Bedeutung Ni im Urin ↑ ?
- KUS –Daten für Referenzwert-Ableitung bei Kindern

PCB Gehalte in Muttermilch ↓
Düsseldorf vs. Duisburg Geburtskohorte
unterhalb "Schwellendosis" für Entwicklungstoxizität



Negativer Einfluss der pränatalen POP Exposition auf Sexualhormone von Neugeborenen

WHO TEq and the sum of six indicator PCBs in maternal blood fat and steroid hormones (testosterone and estradiol) in cord serum
Cao et al., Int J Hyg Environ Health, 2007



HBM = Frühwarnsystem Gesundheitsrisiko Phthalate

- Ubiquitäre Umweltchemikalie (Weichmacher, Medizinprodukte u.v.m.)
- Reproduktionstoxisch
- Am häufigsten verwendet: Diethylhexylphthalat (DEHP)
- HBM (Metaboliten) zeigt unerwartet hohe Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung (NHANES; Koch et al., UBA-Pilotphase KUS)
- Daten zur Ableitung von Referenzwerten

Limitierende Faktoren für den Einsatz von Gentoxizitätsmarkern beim PAK HBM

- Erhebliche Variabilität der Messergebnisse
- Keine standardisierte Methoden
- Fehlende Qualitätskontrolle
- Unspezifität von Markern (Strangbrüche, 8-OH-dG-Addukte) (Kein Zusammenhang zwischen äußerer/innerer PAK Exposition Gentoxmarkern)
- Wenig spezifische Marker (z.B. BPDE, *anti*-Benzo(a)pyren Diol-Epoxid)
- Kein direkter Hinweis auf das individuelle Krebsrisiko aus Addukten in Lymphozyten

Fazit Hot Spot PAK

- Erhöhte PAK- und DNA-Exposition
- Keine Aussage über erhöhtes Krebsrisiko
- Aussagekraft von Gentoxizitätsmarkern im HBM limitiert
- Für kanzerogene PAK keine Metaboliten im HBM etabliert

Wie sicher ist sicher? Variation und Unsicherheit in bevölkerungs-orientierten Expositionsabschätzungen

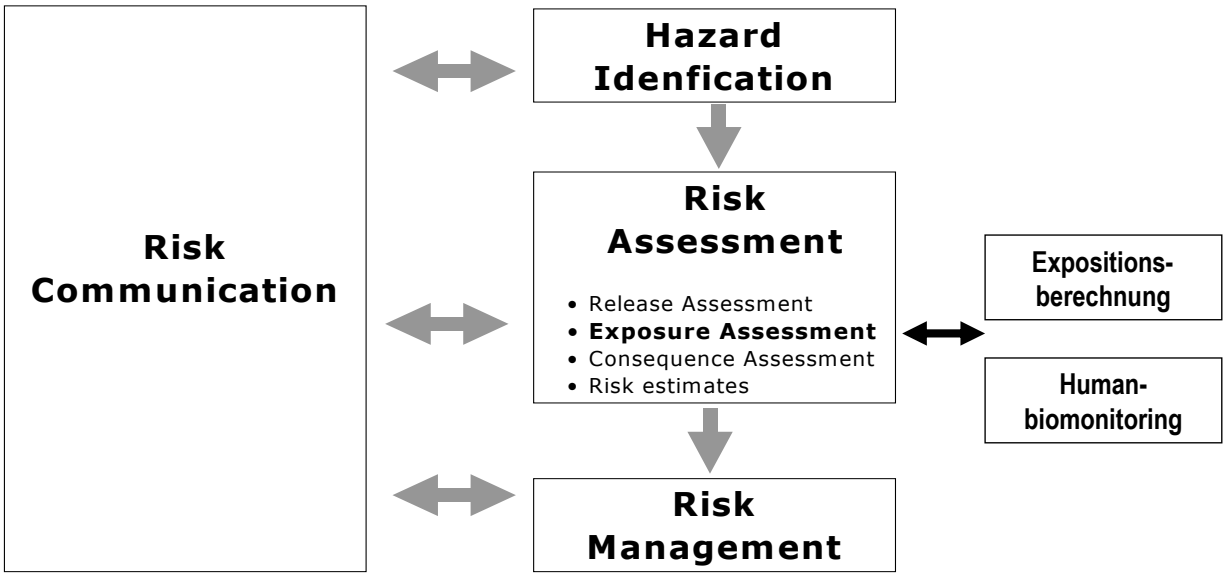
Dr. Michael Schümann
Hamburger Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz

In den vergangenen Jahren wurde immer wieder über den Stellenwert von Expositions- und Risikoabschätzungen, zum Teil kontrovers im Kontrast zum Humanbiomonitoring, diskutiert. Hier sollen der Stellenwert, die Stärken und die Begrenzungen von Expositionsabschätzung als Rückrechnungsmethode im Humanbiomonitoring und als Prognosemethode in der Expositions- und Risikoabschätzung betrachtet werden.

Es wird hinterfragt, ob und wie Expositionsabschätzungen die unterschiedlichen Expositionsbedingungen in der Gesamtbevölkerung und in stärker belasteten Gruppen angemessen berücksichtigen können. Außerdem wird untersucht, ob und wann die Kombination von ungünstigen Annahmen zu deutlichen Überschätzungen der Exposition und des Risikos führen muss und wie die Methodik der Expositionsabschätzung eingesetzt werden sollte, um realistische Expositionsprognosen zu erreichen.

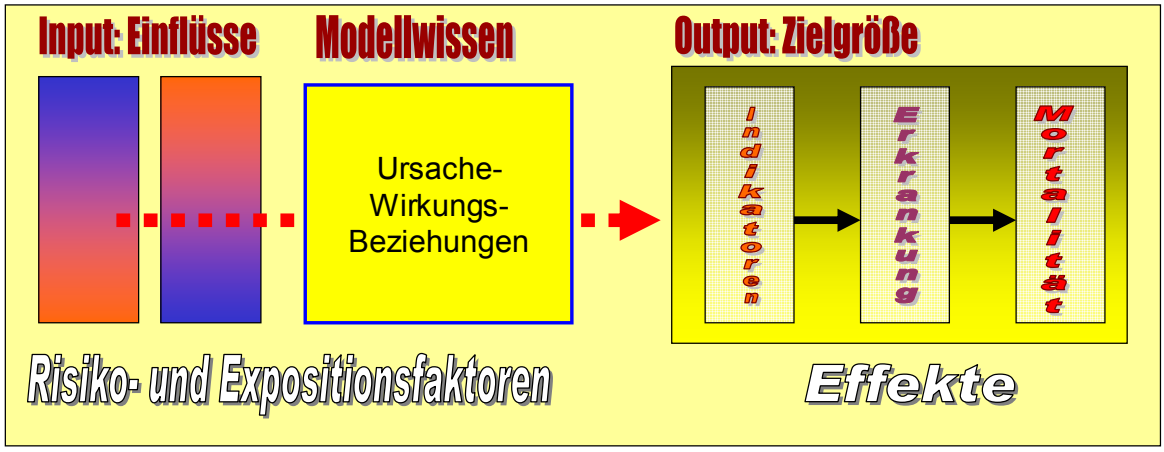
An Beispielen wird gezeigt, welche Methoden und welche Datengrundlagen heute zur Verfügung stehen, um sowohl die Unterschiedlichkeit (Variation) in den Expositionsbedingungen der Bevölkerung als auch die Unsicherheit bezüglich der Ausgangsdaten und der Expositionsmodelle zu berücksichtigen.

Die zentrale Position der Expositionsabschätzung



Modified from: European Commission – EC (2002): "The risk assessment for animal populations", discussed by the Scientific Committee/European Commission at the meeting of 7-8 November 2002, Preliminary Report, Health and Consumer Protection Directorate-General, Brussels 2002

Wissenschaftliche Erklärungs- und Prognosemodelle



Epidemiologie, Toxikologie, Expositions- und Risikoabschätzung:

Welche Beziehungen bestehen zwischen möglichen Einfluss- und Risikofaktoren, der Expositionsstärke und gesundheitlichen Effekten?

Zielsetzung von Expositionsprognosen

Wissenschaftlich:

- Bevölkerungsorientierte Gesamtschätzungen
- Identifizierung von Gruppen mit hoher Exposition
- Anlassbezogene Schätzungen

  Beispiele: Altlasten, spezifische Konsumentengruppen, Kontamination in Produkten und Umweltmedien
- Vorbereitung und Unterstützung von Biomonitoring-Studien

Administrativ/ Regulation

- Rückrechnung auf tolerierbare oder zulässige Expositionsbedingungen

Zielgrößen als Beurteilungsmaßstab

Präventionsmodelle

Input ? ← Modell ← Output

Vom Szenario zur Expositionsabschätzung

Szenariodefiniton (Auftrag)

- **Übersetzung von Wissen in ein Wirkungsmodell**
- **Bestimmung der Modellvariablen**
- **Auswahl geeigneter Parameter für die Variablen**
- **Berücksichtigung von**
  -> Variation über die Personen, die Zeit, ...
  -> Unsicherheit bezüglich der Parameter
- **Berechung / Simulation des Modells**
- **Dokumentation der Ergebnisse**

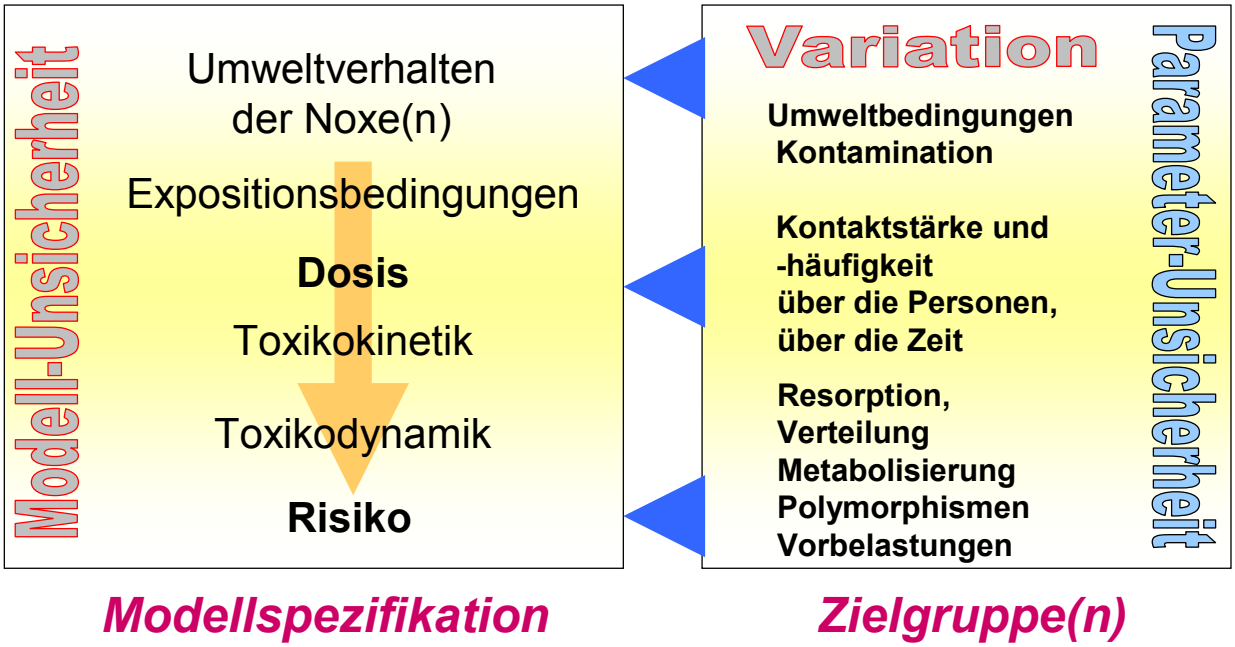
Bewertung der Exposition an geeigneten Standards, die dem Schutzziel und dem Schutzniveau entsprechen

Zielgröße: Expositionscharakterisierung

Szenario = Daten und Modelle

Input + Modell → Dosis
→ Risiko

Variation und Unsicherheit



Anwendung des Begriffs „scenario“

Die Expositionsszenarien sollten möglichst alle in Betracht zu ziehenden Eintragspfade[1] berücksichtigen, um die verschiedenen Eintragspfade

- **relativ zueinander gewichten und**
- **ihren Gesamteffekt beurteilen**

zu können.

[1] **einschließlich der Hintergrundbelastung bzw. der Einträge aus anderen Quellen**

Standards der Expositionsabschätzung AUH (1995, p. 37)

Vom Expositionsszenario zum Expositionsmodell

Zielgröße :

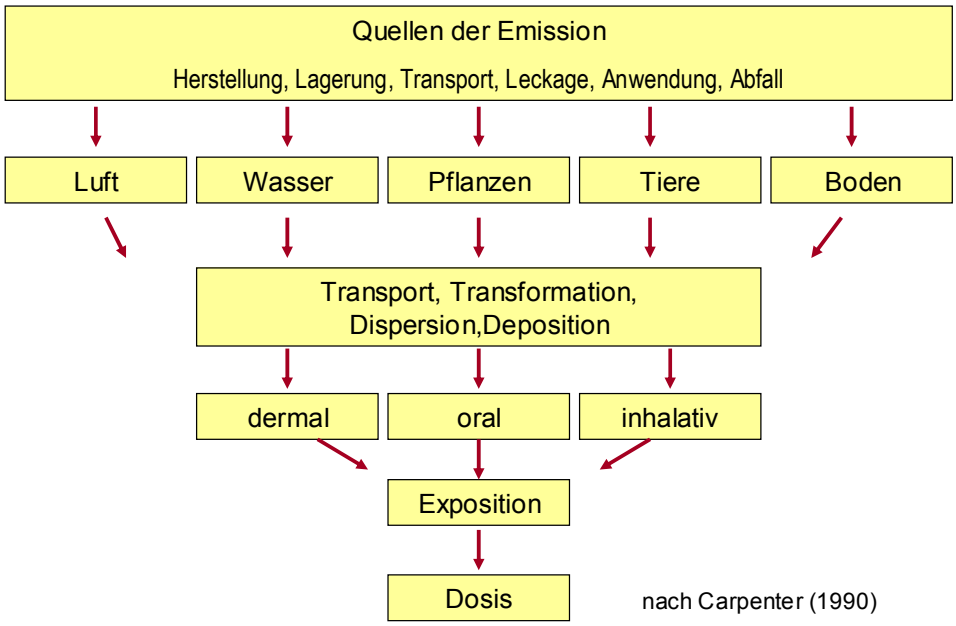
PDI = potentielle körpergewichtsbezogene resorbierte Schadstoffaufnahme [mg/d/kg]

$$PDI = \left(\sum_{Pfade} \sum_{Quellen} Conc_Q * AR_Q * R_P * EH \right) / KG$$

Einflussgrößen:

Conc	= Kontaktmediumkonzentration	[mg/unit]
AR	= tägliche Aufnahmemenge	[mg/d]
EH	= Expositionsereignisse	[d/a]
R	= stoffspezifische Resorptionsrate	
KG	= Körpergewicht	[kg]

Multiple Expositionsquellen



nach Carpenter (1990)

Populationsbezogene Expositionsprognosen

Probabilistic[1] approaches are essential

- to represent and describe the complexity of real situations,
- for taking into account variability and uncertainty, and
- for quantitative description of uncertainties.

They are also important for transparent risk communication both to the public and to risk managers.

[1] **probabilistic = based on population variability**

Harmonisation of risk assessment procedures
EC, HEALTH & CONSUMER PROTECTION (2000)

Auswahl aktuell verfügbarer Expositionsstandards

Exposure Factors Sourcebook	AIHC (American Industrial Health Council)	1994
Standards zur Expositionsabschätzung	AUH (Ausschuss für Umwelthygiene)	1995
Exposure Factors Handbook	US-EPA (US Environmental Protection Agency)	1997
Guidance for use of probabilistic analysis in human health risk assessment	DEQ (Oregon Department of Environmental Quality)	1998
Air Toxics Hot Spots Program - Risk assessment guidelines	Cal-EPA (California Environmental Protection Agency)	2000
Child-Specific Exposure Factors Handbook	US-EPA (US Environmental Protection Agency)	2000
Exposure Factors Sourcebook for European Population	ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals)	2001
Bevölkerungsbezogene Expositionsfaktoren BRD	Xprob (Forschungskonsortium/ UBA-Projekt)	2007

Probleme: Expositionsabschätzung

- **Gleichsetzung von Modell und Realität**
- **„Wissenschafts- und Computergläubigkeit“**
- **Datenmangel → Hilfsannahmen → Unsicherheit**
- **Mangelnde Transparenz der Annahmen**
- **Aufwand der Modellierung**
- **Fehlende Evaluation der Prognosen**

Drei hilfreiche Fragen zu Variation und Unsicherheit

- **„Wo komme ich in Ihrem Gutachten vor ?“**

  → Variation

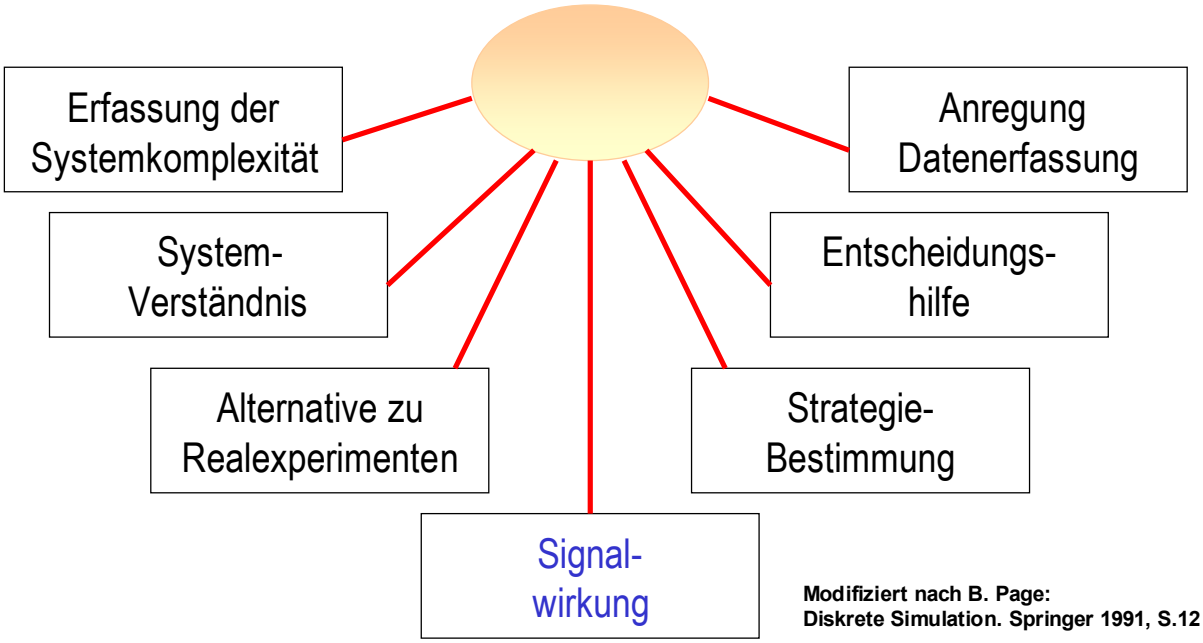
- **„Haben Sie berücksichtigt, dass .....?“**

  → Korrelation

- **„Wie sicher sind Ihre Annahmen … ?“**

  → Unsicherheit

Potenzial der Expositionsanalyse und -prognosen



Modifiziert nach B. Page: Diskrete Simulation. Springer 1991, S.12

Pestizide, Schwermetalle und Co.
Im Human-Biomonitoring relevante Stoffgruppen

Prof. Dr. Wolfgang Dekant
Universität Würzburg

Nach welchen Kriterien Stoffgruppen für das HBM ausgewählt werden, wurde in dem Vortrag „Pestizide, Schwermetalle und Co." erörtert. Im Human-Biomonitoring relevante Stoffgruppen können wie folgt charakterisiert werden: Die betroffenen Stoffe weisen entweder eine hohe Toxizität auf und es besteht Unklarheit über mögliche Gesundheitsrisiken oder sie sind im Lebensraum der Menschen ubiquitär verteilt. Möglich ist auch, dass ein politisches, historisches oder messtechnisches Interesse an den Stoffgruppen besteht. Zu den relevanten Stoffgruppen zählen beispielsweise Schwermetalle, polychlorierte Dioxine, Biphenyle, Weichmacher und Pflanzenschutzmittel. Allerdings reicht die reine Messung dieser Stoffe für eine Risikoabschätzung nicht aus: Um die im HBM gemessenen Werte für eine Expositionsabschätzung nutzen zu können, sind gute Kenntnisse über die Biotransformation und Toxikokinetik des jeweiligen Stoffs unabdingbar.

Julius-Maximilians-
UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

Ziel des Biomonitorings

- Zuverlässige Abschätzung der Exposition im Individuum und in Gruppen
- Risikobewertung
- Messung biochemischer Effekte und damit möglicher Gesundheitsrisiken durch “biochemisches Effektmonitoring” oder Bestimmung biologischer Effekte (z.B. Protein- und DNA-Addukte oder Mikronuklei)

Julius-Maximilians-
UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

Unter welchen Umständen kann man Biomonitoring zur Expositionsabschätzung nutzen?

- Validierte Methodik für die verwendete Matrix (Störfaktoren, Präzision)
- Gute Kenntnisse zur Biotransformation und Toxikokinetik unabdingbar zur Umsetzung gemessener Blut- und Urinkonzentrationen in eine Expositionabschätzung

Julius-Maximilians-
UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

Relevante Stoffgruppen
1. Schwermetalle

- Ubiquitär vorhanden, nicht abbaubar in der Umwelt
- Einige Vertreter mit hohem Toxizitätspotential und krebserzeugender Wirkung unter bestimmten Expositionsbedingungen
- Metallionen vergleichsweise einfach und spezifisch zu messen

Julius-Maximilians-
UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

Relevante Stoffgruppen
2. Pestizide

- Rückstände in der Nahrung, andere Expositionswege bei Nutzung im Lebensraum des Menschen
- Einige Vertreter hohe Toxizität (Organophosphate, Carbamate) aber geringe Persistenz
- Andere Vertreter sehr stabil in der Umwelt mit Potential zur Anreicherung
- Teilweise (z.B. DDT) mit sehr wenig technischem Aufwand empfindlich messbar

Julius-Maximilians-
UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

Relevante Stoffgruppen
3. Polychlorierte Dioxine, Biphenyle

- Teilweise hohes Potenzial für Toxizität
- Hohe Umweltstabilität und Anreicherung in der Nahrungskette
- Risikobewertung für chlorierte Dioxine beruht maßgeblich auf Biomonitoringdaten

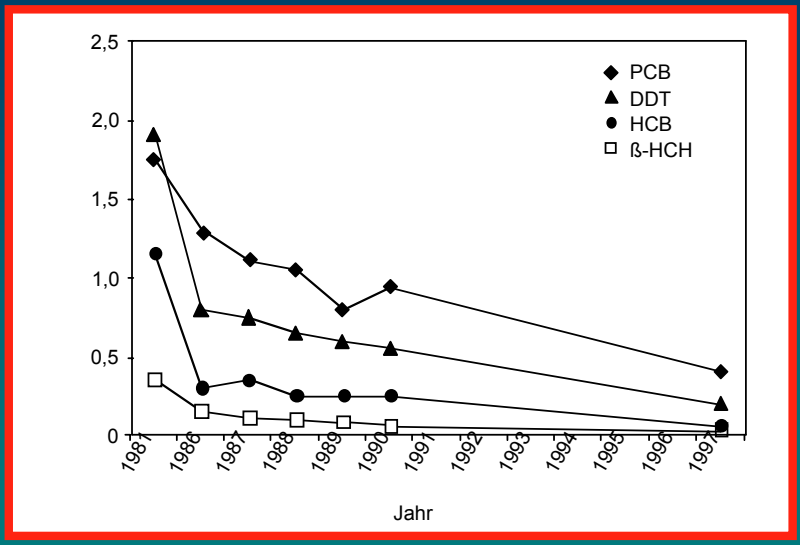
Julius-Maximilians-
UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

Relevante Stoffgruppen
4. Weichmacher, Kunststoffinhaltsstoffe

- Teilweise hohe Aufnahme und damit Ausschöpfung / Überschreitung tolerierbarer Aufnahmen
- Teilweise spezifische toxische Wirkungen (z.B. Reproduktionstoxizität bestimmter Phthalate)

Julius-Maximilians-
UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

Biomonitoring zur Überprüfung der Erfolge von Reduktionsstrategien



Zeitliche Veränderung der Gehalte an Organochlorverbindungen in Frauenmilchfett in den alten Bundesländern. PCB = Summe der polychlorierten Biphenyle und Metabolite, DDT = 1,1,1-Trichlor-2,2-(p-chlorphenyl)ethan und Metabolite, HCB = Hexachlorbenzol, b-HCH = b-Hexachlorzyklohexan.

Warum nicht alle alles krank macht – Gene, Umweltfaktoren und Erkrankungen

Prof. Dr. Thomas Meitinger
Institut für Humangenetik, Helmholtz Zentrum München

Sowohl Populationen als auch Individuen unterscheiden sich in der Empfänglichkeit für Erkrankungen. Genetische Faktoren zusammen mit Umweltfaktoren bestimmen dabei die jeweilige Disposition (Abb. 1). Erkrankungsmerkmale können in ihrer quantitativen und qualitativen Ausprägung sowie in ihrem zeitlichen Verlauf beschrieben werden. Umweltfaktoren sind in ihrer Variabilität vergleichsweise schwer zu messen. Die Messung von Schadstoffen im Körper (Biomonitoring) liefert Querschnitts- und Verlaufsinformation über die Schadstoffbelastung. Im Vergleich zu den Umweltfaktoren sind genetische Faktoren eindeutiger definiert. Es geht dabei um die Beschreibung von Sequenzvarianten des menschlichen Genoms. In den letzten Jahren ist es gelungen, einen Teil dieser Heterogenität, zum Beispiel alle häufigen Basenpaaraustausche im Humangenom, annähernd vollständig aufzulisten. Häufige Varianten können mit Hilfe von DNA-Chips bestimmt werden. Die Erfassung seltener Varianten im Genom steht dagegen erst am Anfang. Jede der drei Milliarden Basenpaarpositionen im Genom kann eine seltene Sequenzvariante bergen. Deren Katalogisierung ist erst ausschnittsweise gelungen.

An drei Beispielen sollen experimentelle Strategien dargestellt werden, mit deren Hilfe die Zusammenhänge zwischen Sequenzvarianten, Umweltfaktoren und Erkrankungsmerkmalen untersucht werden können (Abb. 2):

1) Die Anophthalmie, das Fehlen der Augenanlage, kann durch Mutationen in verschiedenen Entwicklungsgenen bewirkt werden. Eines davon ist das PAX6-Gen (Abb. 3). Dabei kann die Ausprägung der Augenfehlbildung bei identischem Mutationshintergrund unterschiedlich verlaufen (Abb. 4). An Modellorganismen lässt sich der Einfluss äußerer Faktoren auf den Grad der Ausprägung untersuchen.

2) In einem Alpental Tirols wurde vor mehr als 50 Jahren von einer auffälligen Häufung tödlicher Lebererkrankungen bei Kindern berichtet. Der klassische Erbgang deutete auf eine häufige Genmutation in der Bevölkerung hin (Abb. 5). Als wahrscheinlichster Auslöser für die Erkrankung galten hohe Metall-Konzentration im Wasser und in der Milch (Abb. 6). Die Abschaffung von Kupferhaushaltsgeräten führte zu einem Verschwinden der Erkrankung.

3) Die Parkinson-Erkrankung kann durch Genmutationen ausgelöst und der Verlauf der Erkrankung durch Genvarianten modifiziert werden (Abb. 7). Als Umweltfaktoren mit einem Einfluss auf die Krankheitsausprägung werden Pestizide diskutiert. Die Assoziation zwischen Schadstoff und Erkrankung konnte wiederholt gezeigt werden, wobei der Nachweis eines kausalen Zusammenhangs noch aussteht. Einer der bekannten Angriffspunkte für Pestizide im Körper sind die Proteine der Atmungskette in den Mitochondrien. Mutationssuntersuchungen in denjenigen Genen, die für Atmungsketten-Proteine kodieren, sollen helfen, den Zusammenhang zwischen genetischen und Umweltfaktoren zu erklären (Abb. 8).

Genetische Auslöser und Umweltfaktoren haben in Bezug auf die untersuchten Erkrankungen eines gemeinsam: Sie sind nur schwer nachzuweisen. Erst modernste Untersuchungsmethoden wecken neue Hoffnungen. Von der Identifikation molekularer Mechanismen erwarten wir Einsichten in die Wechselwirkung von Genen, Umwelt und Erkrankung, um Risiken durch Schadstoffe besser abschätzen zu können.

Abb. 1

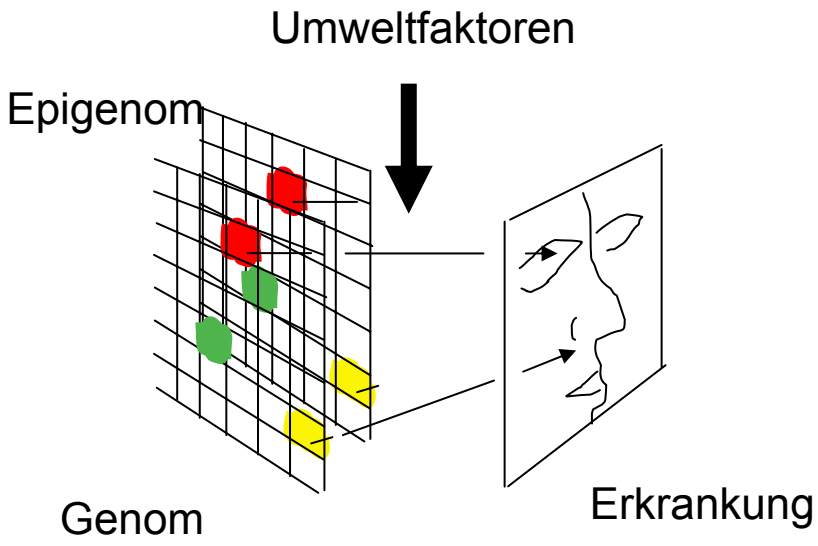
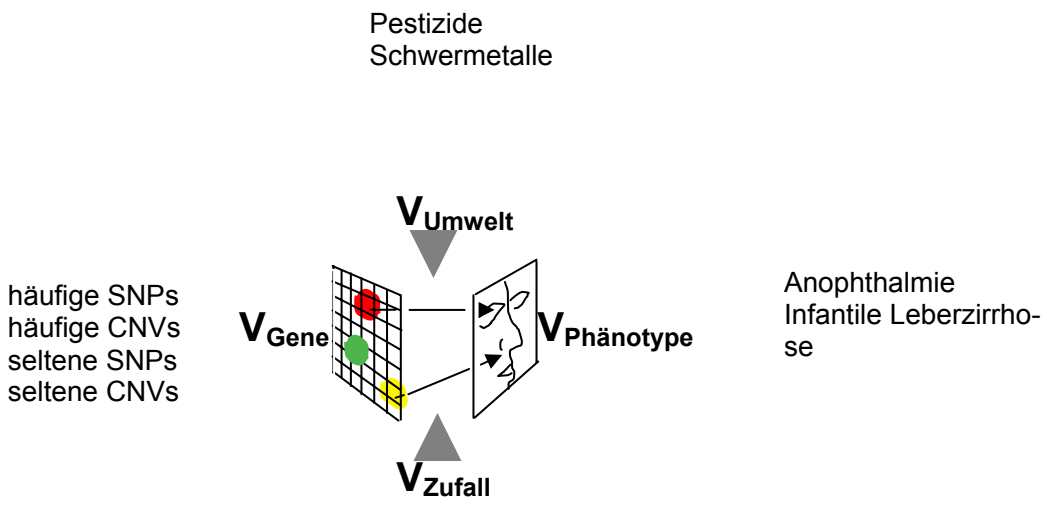
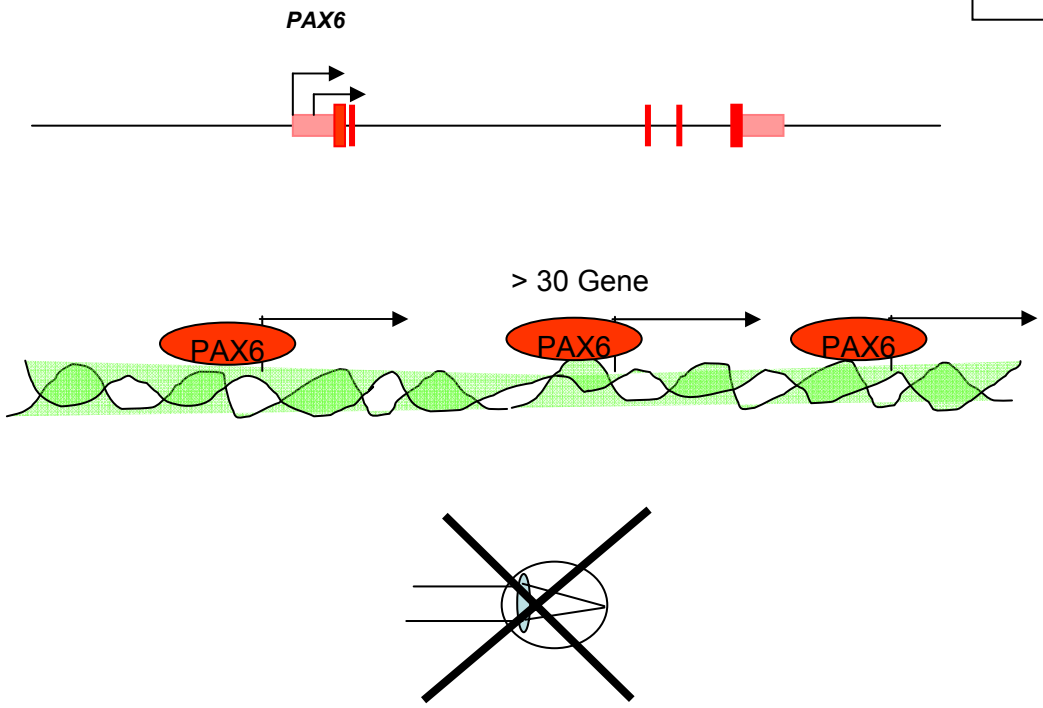


Abb. 2



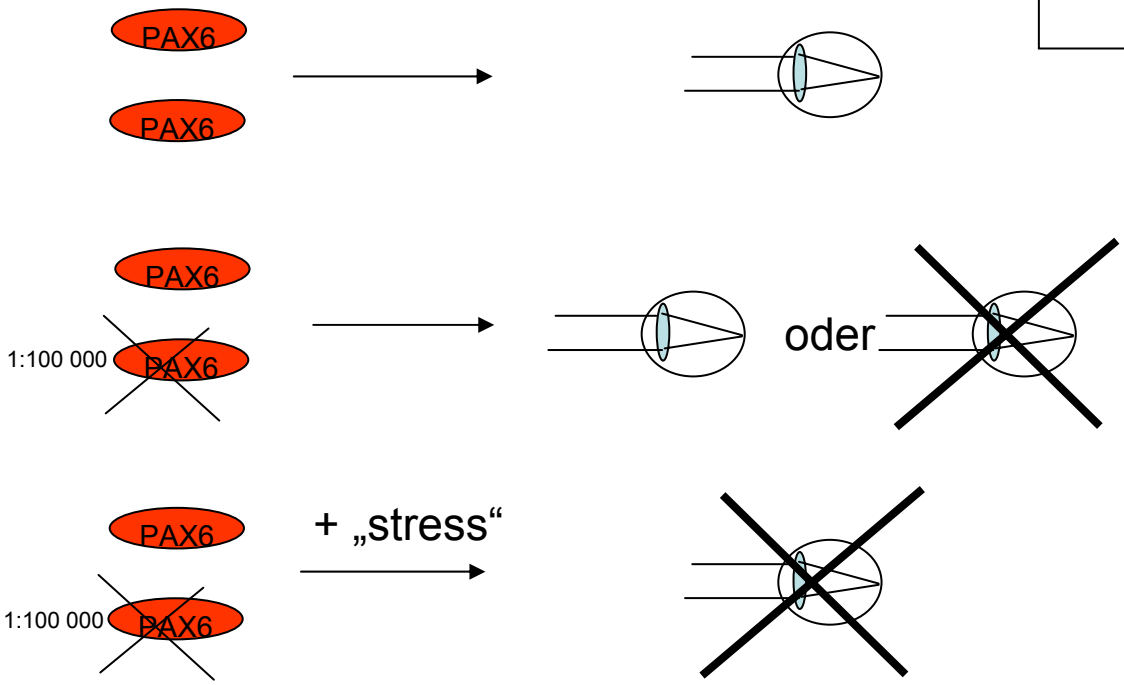
PAX6 und Anophthalmie

Abb. 3



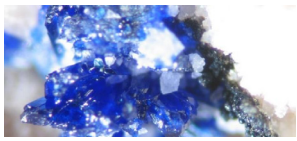
PAX6 und Anophthalmie

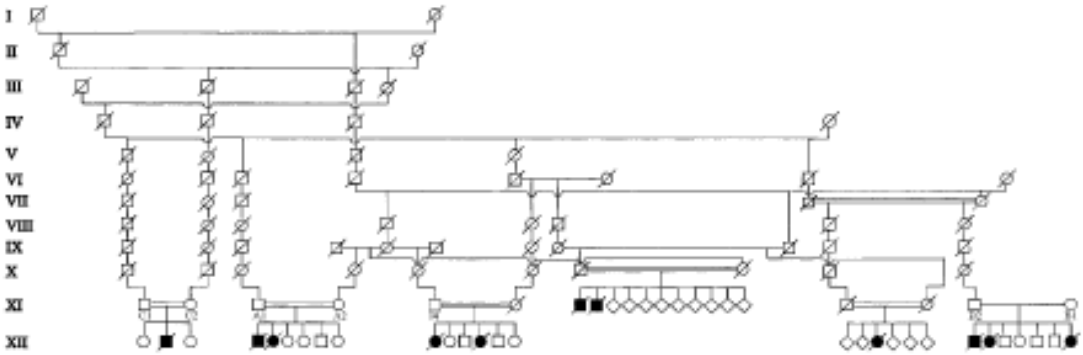
Abb. 4



Infantile Zirrhose

Abb. 5

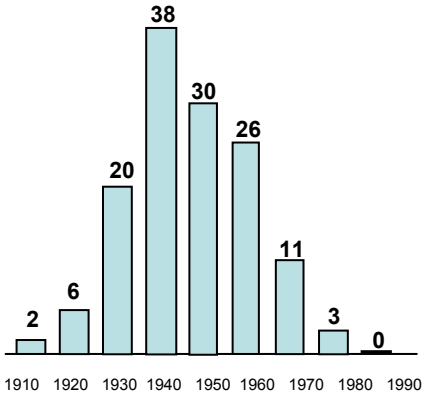




T. Müller et al. Endemic Tyrolean infantile cirrhosis: an ecogenetic disorder. The Lancet 347:877-80, 1996

Abb. 6

Todesfälle pro Jahrzehnt



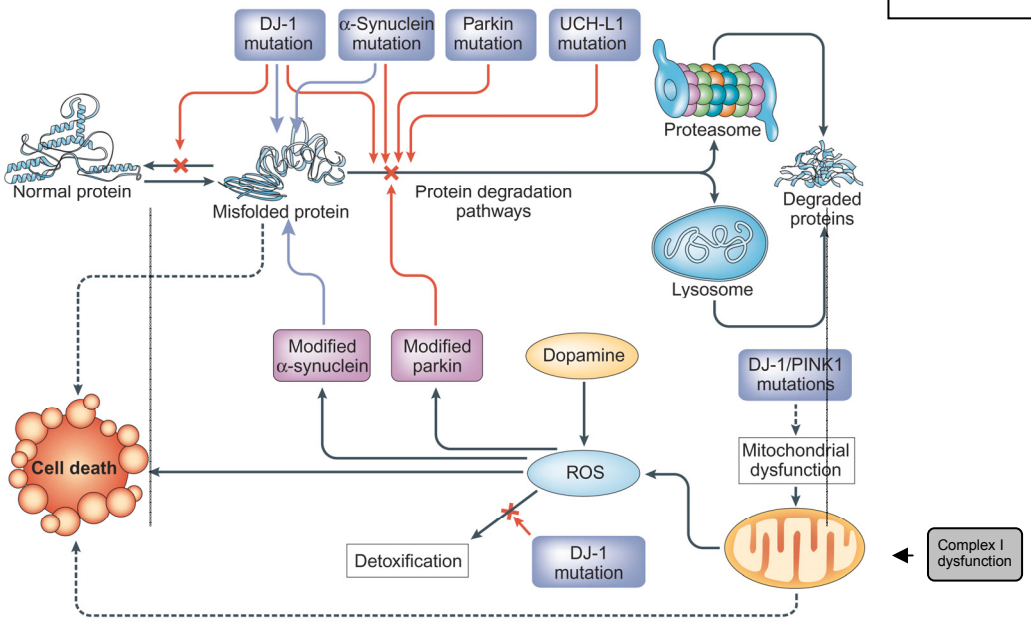
Kupferkonzentrationen in Wasser und Milch (mg/L)

	Wasser) (20C	Milch (20C)	Babymilch (20C)	(10' 100C)	(20' 100C)
Glas	0.002	0.095	0.050	0.180	0.07
Messing	-	-	0.913	12.3	10.5
Kupfer	-	-	3.83	27.7	63.3

T. Müller et al. Endemic Tyrolean infantile cirrhosis: an ecogenetic disorder. The Lancet 347:877-80, 1996

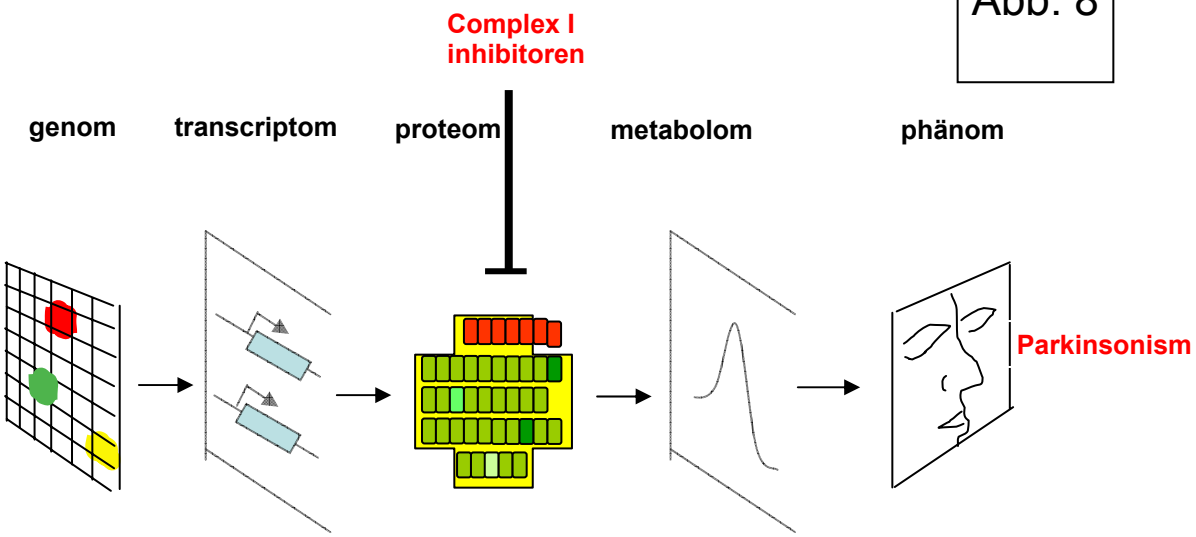
Abb. 7

Molekulare Mechanismen der Parkinson Erkrankung



Vila, M and Przedborski, S, Nat. Med., 2004

Abb. 8



Human-Biomonitoring im Praxistest
Fallbeispiel für Risikomanagement mit Hilfe des Human-Biomonitoring

Prof. Dr. Michael Wilhelm
Ruhr-Universität Bochum

Welchen praktischen Nutzen das HBM für das Risikomanagement nach einer besonderen Belastungssituation haben kann, wurde im zweiten Vortrag von Prof. Dr. Michael Wilhelm dargestellt. Nachdem im Trinkwasser des Hochsauerlandkreises erhöhte Konzentrationen perfluorierter Verbindungen (PFT) festgestellt wurden, zeigte eine HBM-Studie von Wilhelm, dass Personen, die verunreinigtes Trinkwasser konsumiert hatten, deutlich erhöhte Werte aufwiesen. Internationale Daten zum HBM von PFT und deren Effekten ergaben aber keinen Hinweis auf gesundheitliche Beeinträchtigungen für die gemessenen Belastungen.

Gehalte von PFC im Trinkwasser
(Möhne-Ruhr-Bereich)
aus Skutlarek et al., 2006 Environ Sci Pollut Res

	PFOA [µg/l]	PFOS [µg/l]
Brilon/Möhne	< BG	< BG
Neheim/Möhne	**0,519**	0,005
Hagen/Ruhr	0,034	0,022
Duisburg/Ruhr	< BG	< BG

Die Studie

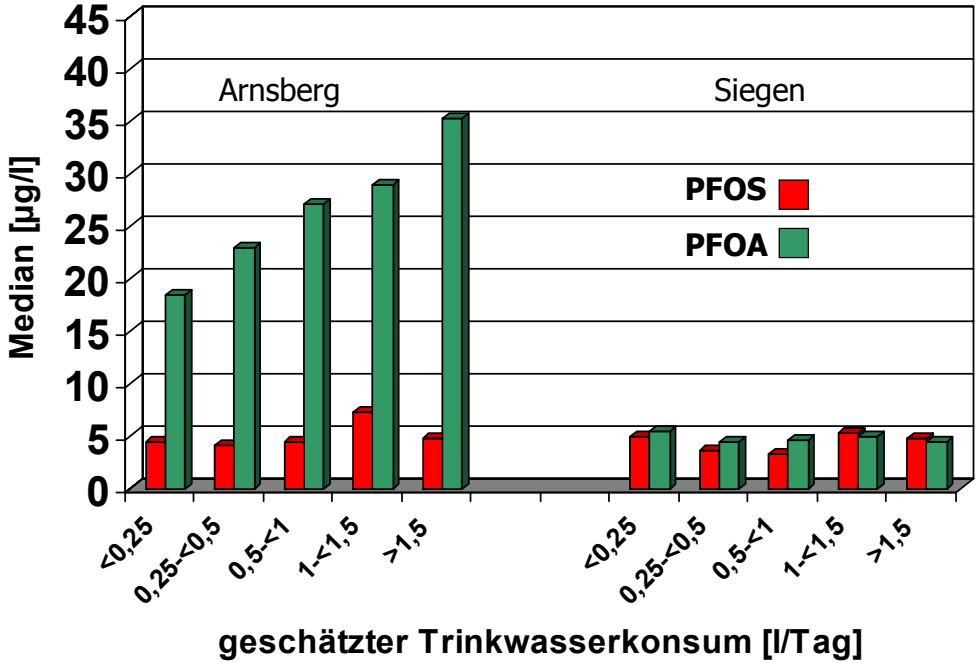
- Querschnittsstudie Oktober/November 2006
- 691 Teilnehmer: Mutter-Kind-Paare + Männer
- Ort: Arnsberg, Stadtteile Neheim, Hüsten, Herdringen, Bruchhausen
- Vergleichsgebiete: Siegen (Mutter-Kind-Paare), Brilon (Männer)
- Untersuchungsinstrumente:
  Fragebögen + Interview (insbesondere Trinkwasserkonsum); PFC-Gehalte im Blutplasma (Prof. Angerer); Trinkwasser (Haushalt) (LANUV NRW)
- Einflussgrößen: Sozialstatus, Fischkonsum (Fischteiche der Region), Konsum Produkte eigener Garten

Medianwerte zum Trinkwasserkonsum (L/Tag) im Zielgebiet Arnsberg

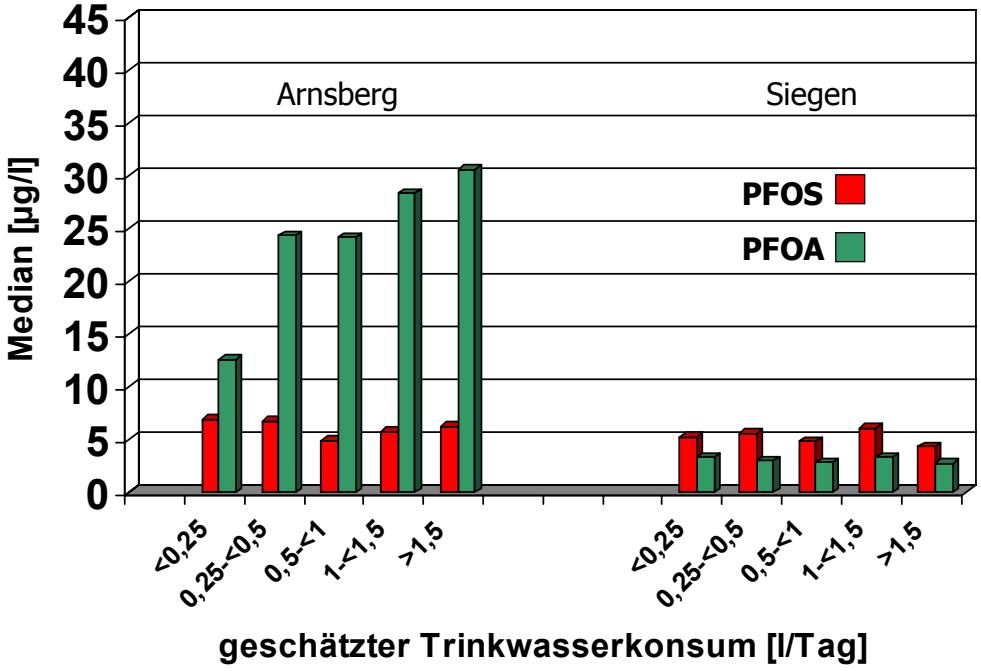
Risikokommunikation: lange HWZ von PFC im Blut

	Kinder	Mütter	Männer
Änderung des Konsums nach Bekanntwerden der Belastung (N, %)	58 (65%)	86 (53%)	28 (28%)
Vorher	0,46	1,09	1,34
Nachher	0,03	0,46	0,6

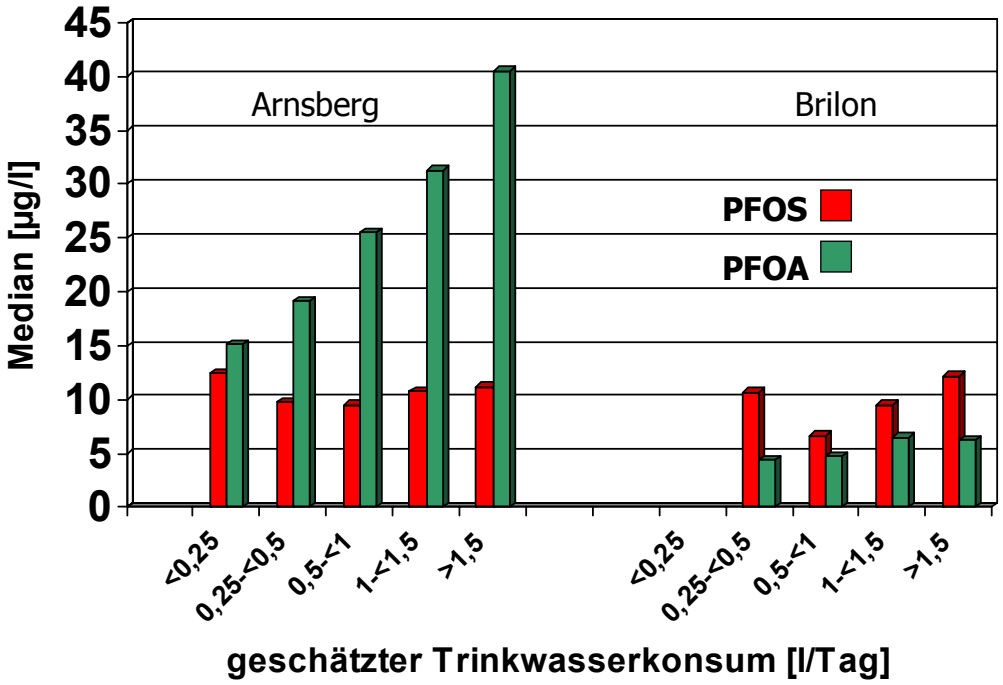
Häuslicher Trinkwasserkonsum und PFOS/-PFOA-Gehalt im Plasma der Kinder



Häuslicher Trinkwasserkonsum und PFOS-/PFOA-Gehalte im Plasma der Mütter



Häuslicher Trinkwasserkonsum und PFOS-/PFOA-Gehalt im Plasma der Männer



Fazit

- Deutlich höhere PFOA-Belastung der Bevölkerung in den betroffenen Gebieten Arnsbergs
- Eindeutig auf Trinkwasser zurückzuführen
- ⇨ Gesundheitliche Bewertung?

Internationale Daten zum HBM von PFOA und Effekten

⇨ kein Hinweis auf gesundheitliche Beeinträchtigungen bei Belastungshöhe in Arnsberg

	3M Company USA	Trinkwasser Little Hocking/USA Emmet 2006	Trinkwasser Arnsberg
Quelle	Arbeitsplatz über Jahre	2002-2005 Trinkwasser 3,5 µg/l	Dauer? 2006 TW 0,5 µg/l
PFOA im Plasma	420 – 6.400 µg/l	374 µg/l	25 µg/l
Keine Wirkungen auf	Klinisch-chemische Parameter	Klinisch-chemische Parameter	
Andere Wirkungen	Sterblichkeit fraglich ↑ Krebsrate fraglich ↑	Keine erhöhten PFOA-Gehalte bei Patienten (Lebererk. u.a.)	

HBM Ausblick

- Frage 1: Bewirkt die effektive Trinkwasseraufbereitung eine Abnahme der inneren PFC Belastung?
- Frage 2: Wenn ja, in welchen Ausmaß (Halbwertzeit)?
- ⇨ Wiederholte Querschnittsstudie Oktober-November 2007 im Zielgebiet Arnsberg abgeschlossen
- ⇨ engmaschige, fortlaufende Untersuchung der besonders belasteten Patienten

Vom Individuum zum Kollektiv und umgekehrt? Risikoabschätzung und Bewertung im Human-Biomonitoring

Prof. Dr. Hans Drexler, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin Universität Erlangen-Nürnberg

Das biologische Monitoring wurde ursprünglich als ärztliches Instrument für die Diagnostik und die Individualprävention betrachtet. Wie bei anderen laborchemisch bestimmten Parametern auch, sollte eine klinische Entscheidung möglich sein, nämlich ob eine Intoxikation oder eine erhebliche Gefährdung des Betroffenen vorliegt. Mit Verfeinerung der analytischen Methoden gelang es in zunehmendem Maße, die Nachweisgrenzen der zu bestimmenden Parameter im biologischen Material zu senken, sodass die Ergebnisse des biologischen Monitoring nicht mehr ausschließlich zur Beantwortung der Frage Intoxikation durchgeführt wurden. Mit dem immer größer werdenden Datenmaterial ist es möglich geworden, die Belastungssituation der Allgemeinbevölkerung mit Fremdstoffen zu beschreiben. Häufig wird bei der Bewertung der Messergebnisse im biologischen Material nicht ausreichend präzise zwischen den differentialdiagnostischen und den präventiven Indikationen und Schlussfolgerungen differenziert.

Vom Individuum zum Kollektiv

Die ältesten Biomonitoring-Grenzwerte (beispielsweise BAT-Wert für Blei von 700 µg/l Vollblut) wurden aus klinischen Erfahrungen abgeleitet, wonach ab dieser Konzentration bei vielen Exponierten keine klinischen Symptome beobachtet wurden. Auch das in der Bundesrepublik Deutschland vermutlich am häufigsten durchgeführte Biomonitoring, die Blutalkoholbestimmung bei Verkehrsteilnehmern, ist in dieser Weise zu betrachten. Auf Grund einer Vielzahl von individuellen Untersuchungen hält man einen Blutalkoholspiegel von 0,3 beziehungsweise 0,5 Promille für noch tolerabel, um ein Kfz zu führen, wohingegen ein höherer Alkoholspiegel ein sicheres Führen eines Kfzs nicht mehr zulässt.

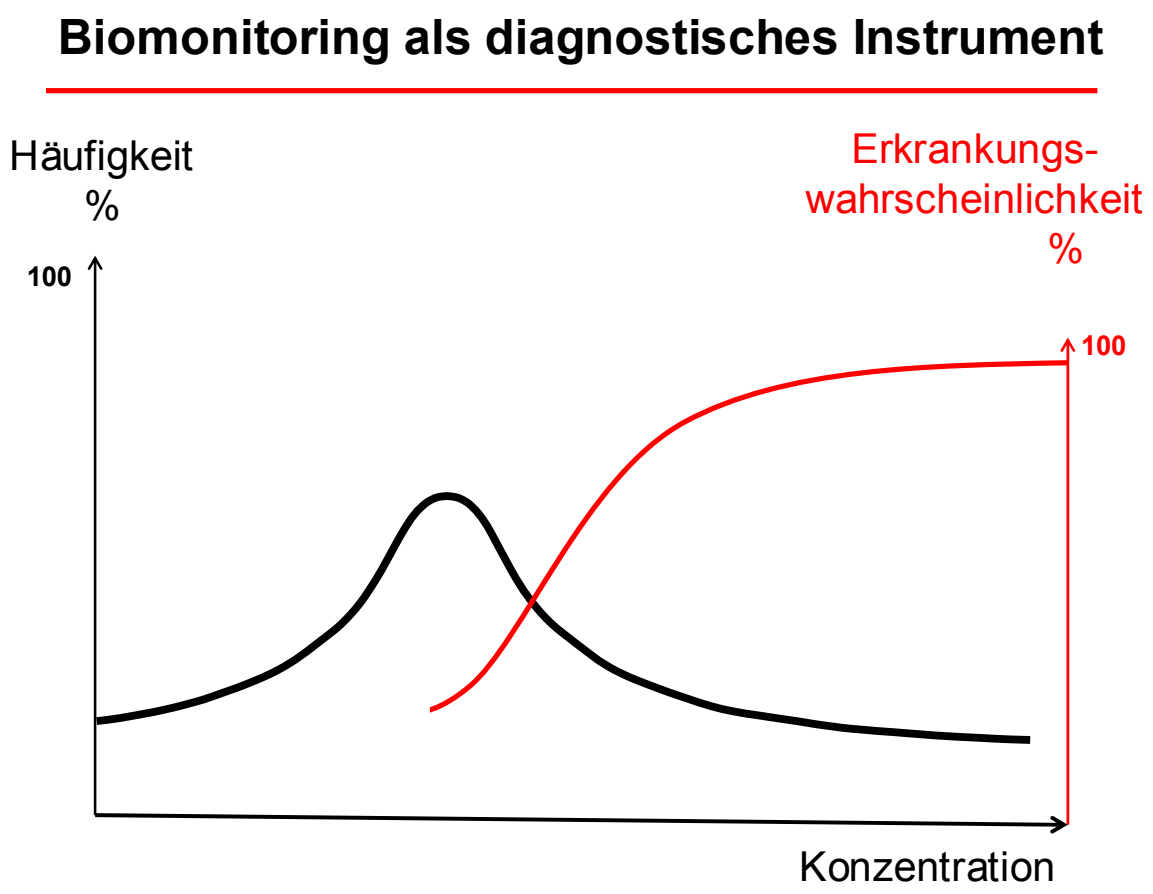
Wenn Grenzwerte abgeleitet werden müssen, versucht man, die individuellen Beziehungen zwischen Belastung und Beanspruchung (Gefahrstoffbelastung und Wirkung), abgeleitet aus individuellen Beobachtungen, zu generalisieren. Die arbeitsmedizinischen Grenzwerte im biologischen Material (biologischer Arbeitsstofftoleranzwert, Biological Limit Value, Biological Exposure Index) und die umweltmedizinischen Grenzwerte (HBM I und HBM II) sind Beispiele dafür. Auch wenn zahlreiche genetisch determinierte Enzympolymorphismen zu einer Modifikation der inneren Belastung und der dadurch ausgelösten Wirkung führen, sind diese genetisch determinierten Unterschiede nicht derart ausgeprägt, dass eine Verallgemeinerung von individualmedizinisch erhobenen Befunden nicht zulässig wäre.

Vom Kollektiv zum Individuum

Mit zunehmender Verfeinerung der analytischen Methoden ist es möglich geworden, zahlreiche Fremdstoffe beziehungsweise deren Stoffwechselprodukte im Ultraspurenbereich im menschlichen Körper nachzuweisen. Oftmals liegen die aus dem Tierexperiment bekannten wirksamen Konzentrationen mehrere Zehnerpotenzen über den beim Menschen nachweisbaren Konzentrationen. Bei der Beurteilung eines Individualwertes sind die toxi-

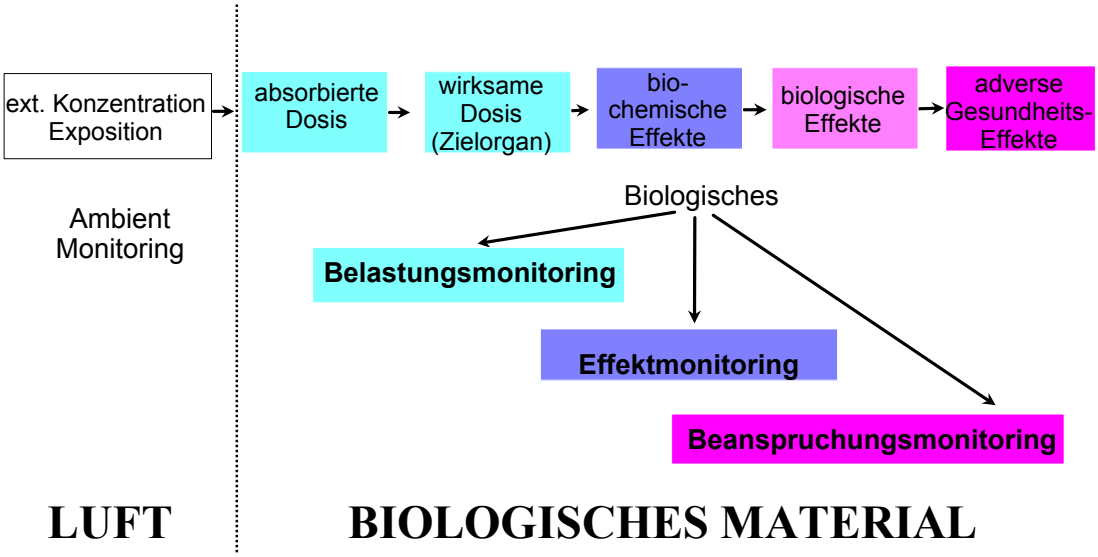
kologischen Erkenntnisse im Hochdosisbereich oft wenig hilfreich. Ein Vergleich mit Werten in der Allgemeinbevölkerung erlaubt es jedoch, zu entscheiden, ob eine Exposition erheblich höher ist, als in der entsprechenden Vergleichspopulation zu erwarten wäre. Von praktischer Bedeutung ist dies dann, wenn beispielsweise in der Umgebungsluft Schadstoffe nachgewiesen werden, die ubiquitär in der Umwelt vorkommen. Die zur Beurteilung der individuellen Gefährdung wichtige Frage lautet dann: „Resultiert aus der zusätzlichen Belastung der Umgebung eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Gesamtbelastung des einzelnen Menschen?" Auch sehr geringfügige Risikoerhöhungen lassen sich auf diese Art und Weise erfassen und gegebenenfalls abschätzen.

Das biologische Monitoring ermöglicht die Feststellung einer gefährdenden Konzentration von Gefahrstoffen oder deren Metabolite. Diese Feststellung bildet einerseits die Grundlage für eine Grenzwertfestsetzung. Anderseits kann bei Vorhandensein einer breiten Datenbasis auch abgeschätzt werden, ob einzelne Menschen wesentlich höher belastet sind als die übrige Bevölkerung, was Grundlage für eine individuelle Risikoabschätzung sein kann.

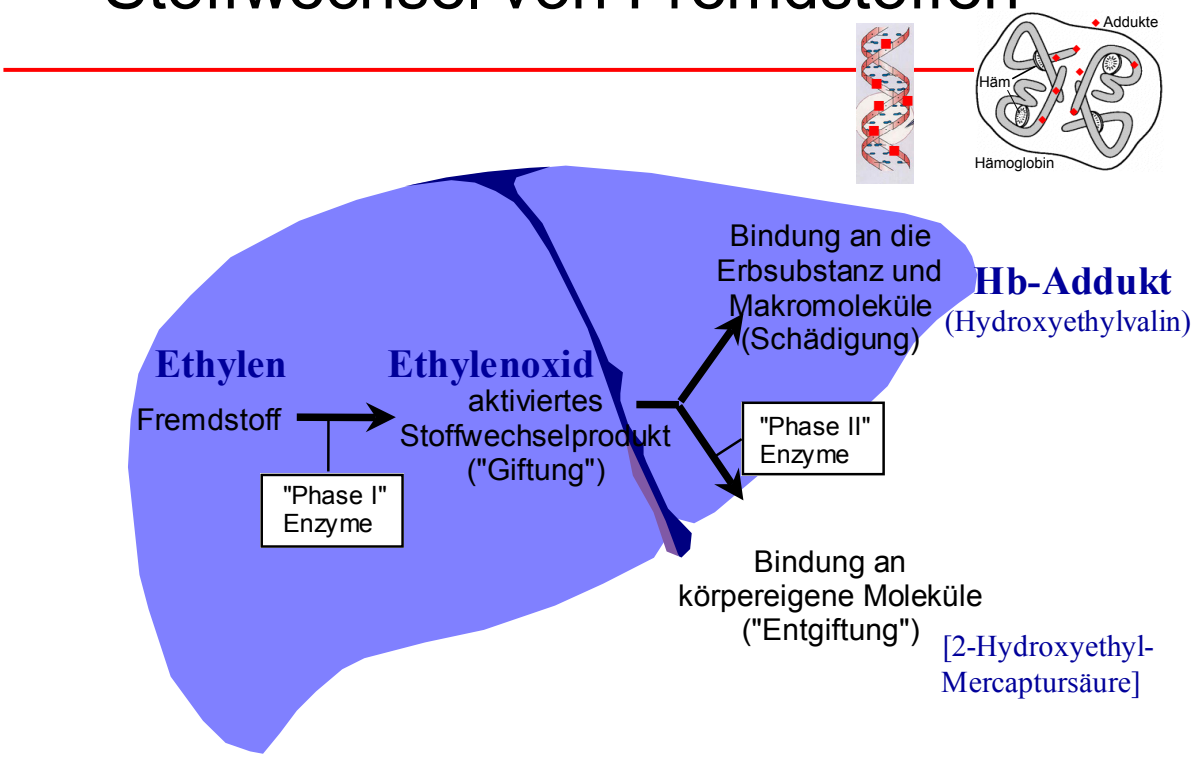


Definition Biomonitoring

Wiederholte Messung von Fremdstoffen, deren Metabolite oder durch die Exposition induzierten biochemischen Veränderungen zur Überwachung der Exposition



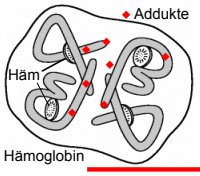
Stoffwechsel von Fremdstoffen



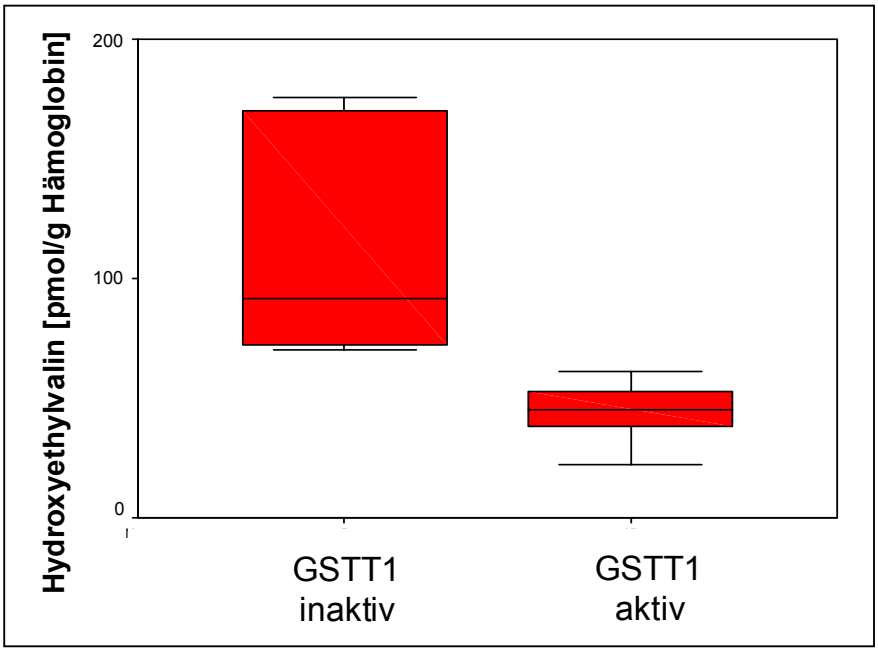
Polymorphismus der Glutathion S-Transferasen GST

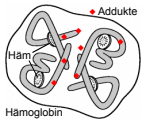
GSTM1: bei 50% der Europäer und 90% der Polynesier völliger Verlust der enzymatischen Aktivität

GSTT1: bei 10 - 30% der deutschen Bevölkerung völliger Verlust der enzymatischen Aktivität

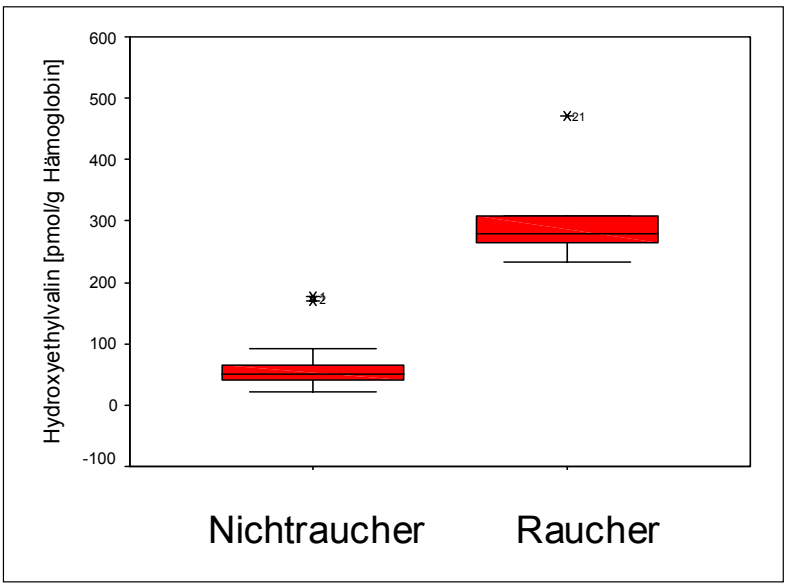


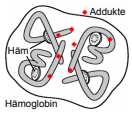
Hämoglobinaddukte und Enzymaktivität



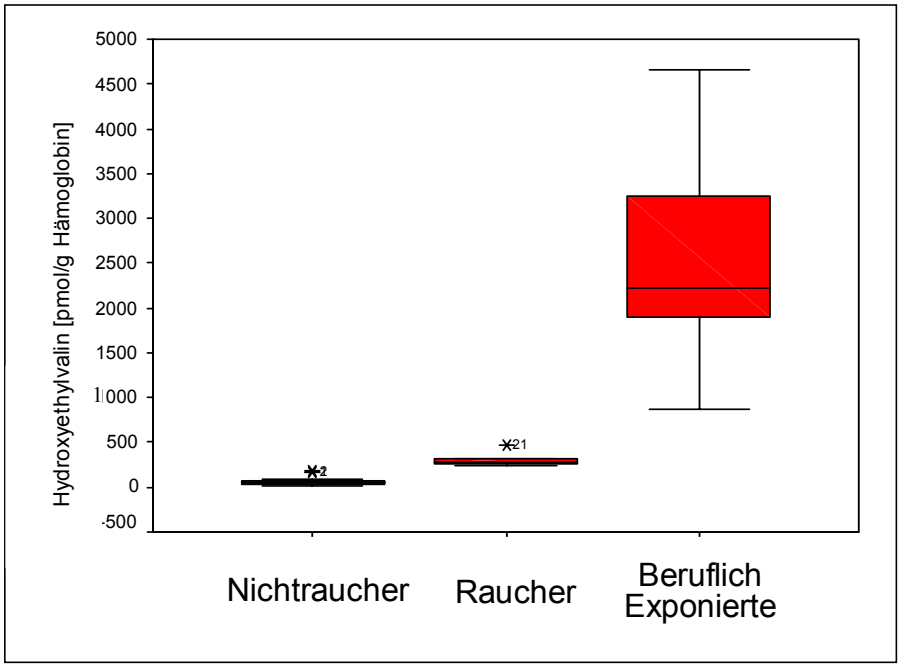


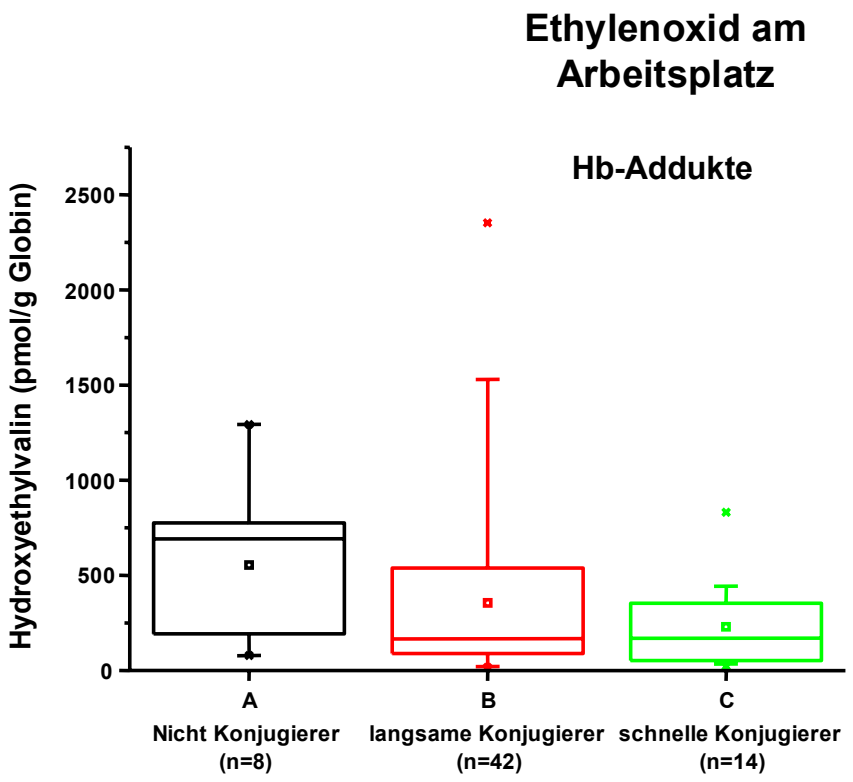
Hämoglobinaddukte und Rauchverhalten





Hämoglobinaddukte, Rauchverhalten und berufliche Exposition





Fragestellung:

1. Resultiert aus der PCB-Belastung der Luft eine messbare Belastung der Kinder?

2. Wie hoch ist ggf. diese zusätzliche Belastung mit PCB?

Wie hoch ist das gesundheitliche Risiko?

Studienkonzept

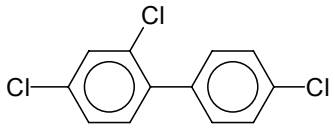
Blutentnahme bei Exponierten und einer vergleichbaren Kontrollgruppe

Laboranalysen der Blutproben (streng geblindet)

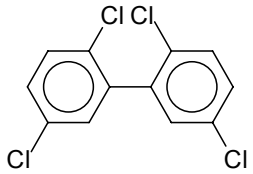
Austausch der Messwerte gegen die Zuordnungsliste nach vollständigem Abschluss der analytischen Phase

Beurteilung des zusätzlichen Risikos unter Zugrundelegung der zusätzlichen (PCB-) Belastung

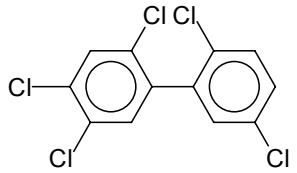
Indikatorkongenere zur Expositionserfassung



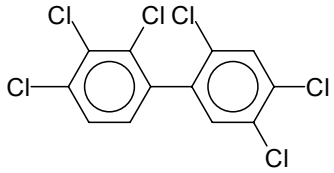
PCB 28 (2,4,4'-Trichlorbiphenyl)



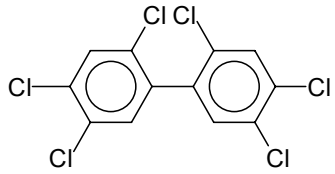
PCB 52 (2,2',5,5'-Tetrachlorbiphenyl)



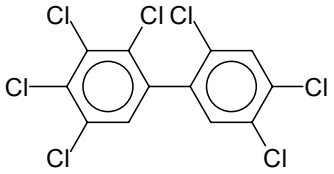
PCB 101 (2,2',4,5,5'-Pentachlorbiphenyl)



PCB 138 (2,2',3,4,4',5'-Hexachlorbiphenyl)



PCB 153 (2,2',4,4'5,5'-Hexachlorbiphenyl)

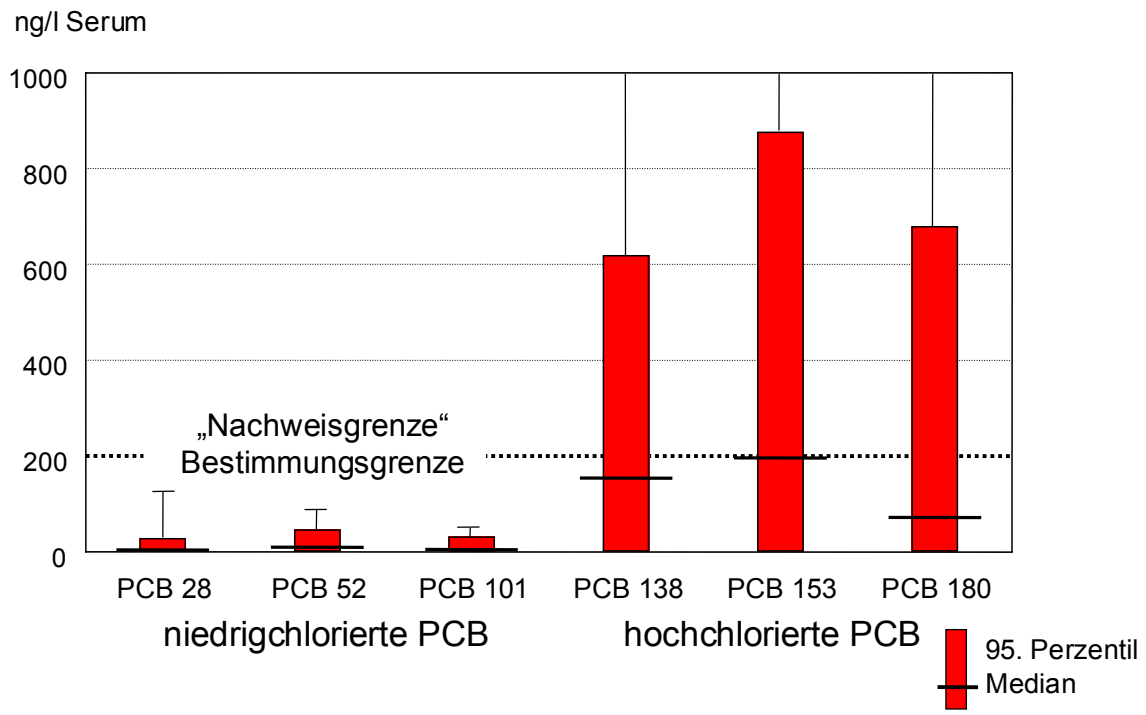


PCB 180 (2,2',3,4,4',5,5'-Heptachlorbiphenyl)

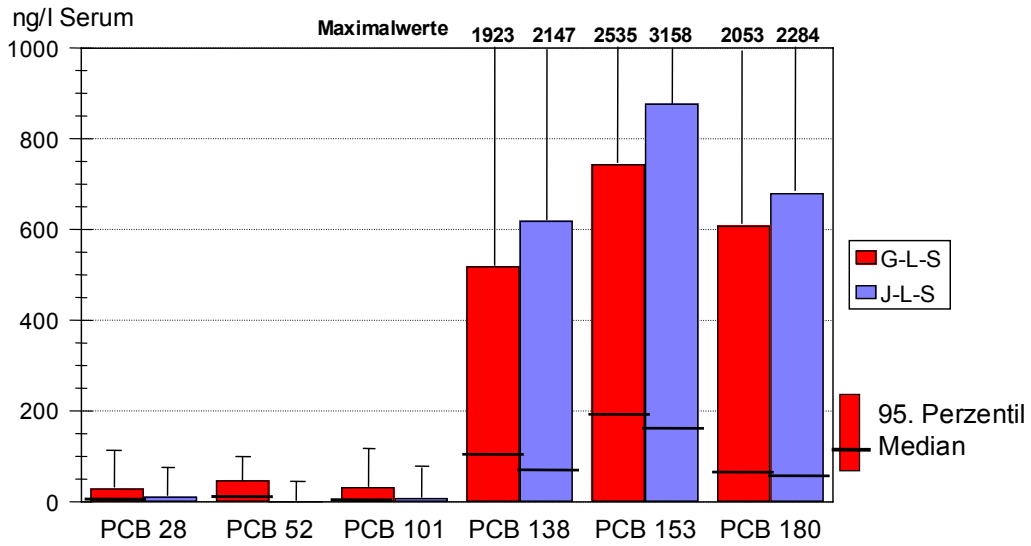
	Leitsubstanzen	„Normwerte“ (Referenzwerte)
Niedrigchlorierte PCB	PCB 28	< Nachweisgrenze (< 100 ng/l)
	PCB 52	< Nachweisgrenze (< 100 ng/l)
	PCB 101	< Nachweisgrenze (< 100 ng/l)
+		
Höherchlorierte PCB	PCB 138	altersabhängig
	PCB 153	altersabhängig
=	PCB 180	altersabhängig
Summe aller PCB		altersabhängig

PCB-Werte im Serum von Schülern

(n=639)

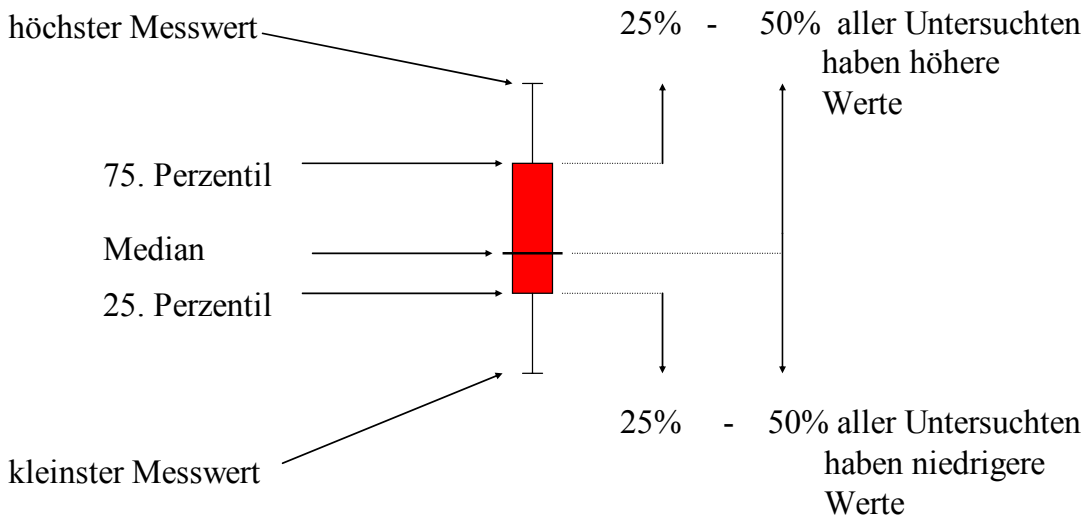


PCB-Werte der Schüler der Georg-Ledebour-Schule und der Julius-Leber-Schule

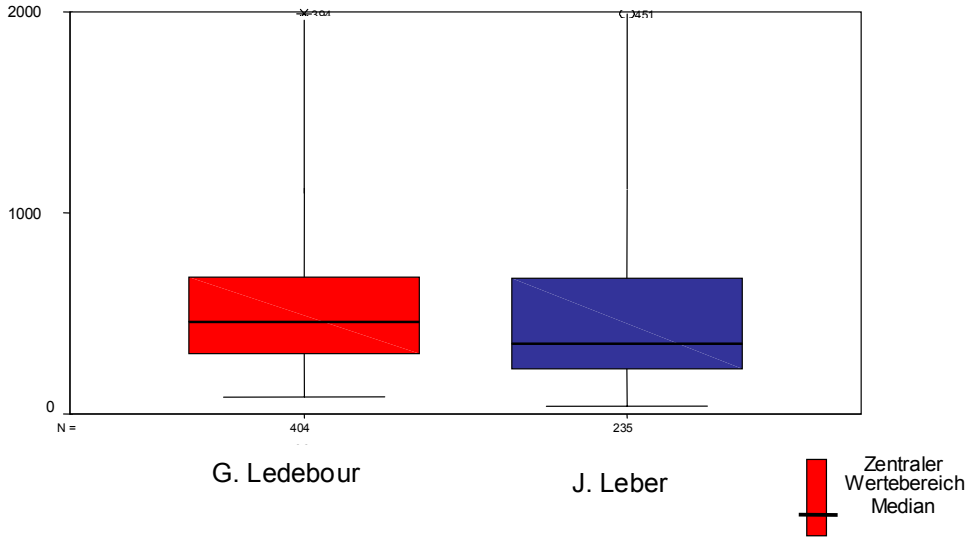


1. Resultiert aus der PCB-Belastung der Luft eine messbare Belastung der Kinder? ***JA***

Darstellung der Verteilung von Messergebnissen



Summe der PCB [der 6 Indikatorkongenere] bei Schülern und Lehrern



2. Wie hoch ist ggf. diese zusätzliche Belastung mit PCB?
   Im Bereich der Hintergrundbelastung

PCB-Belastungen im Vergleich

Reisölkranke	Beruflich Exponierte	Umweltbedingte Belastungen
mg/L	µg/L	ng/L

Wie hoch ist das zusätzliche gesundheitliche Risiko?
Sehr gering im Vergleich zu den alltäglichen Risiken

PCB-Konzentrationen bei Kindern in Deutschland

Region	Alter [Jahre]	Jahr	Zahl	Durch-schnittliche Belastung (Median) [µg/l]	„Normal-wert“ (95.Perz.) [µg/l]	Quelle
Nürnberg						
Ledebour-Schule	6 –17	2001	377	**0,438**	**1,078**	Bayer. StMGEV
Leber-Schule	6 –17	2001	218	**0,332**	**1,047**	IPASUM
Frankfurt	6 –12	1998	60	**0,92**	**3,51**	Heudorf et al. 2002
	6 –12	1998	40	**0,66**	**1,34**	
Baden-Württemberg	9 –11	1999	404	**~0,70***	**~1,88***	Bundes-gesundheits-Blatt 2003

* abgeschätzt aus Vollblutwerten (Umrechnung auf Plasmawerte: ~ x 2)

Vom Individuum zum Kollektiv und umgekehrt? Risikoabschätzung und –bewertung im Humanbiomonitoring

Vom Individuum zum Kollektiv

- Erkenntnisse aus Intoxikationen
- Erkenntnisse aus gezielten Untersuchungen

=> Feststellung einer gefährdenden Konzentration

Vom Kollektiv zum Individuum

- Verteilung der Messwerte in der Vergleichspopulation
- Berücksichtigung epidemiologischer Risikokennzahlen

=> Abschätzen des expositionsbedingten Risikos

Anschriften der Referenten

Prof. Dr. Wolfgang Dekant
Institut für Toxikologie
der Universität Würzburg
Versbacher Str. 9
97078 Würzburg
Tel: 0049-(0)931-201 48449
Fax: 0049-(0)931-201 48865
dekant@toxi.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Hans Drexler
Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Universität Erlangen-Nürnberg
Schillerstraße 25 und 29
91054 Erlangen
Tel.: 0049-(0)9131 / 85 22312
Fax: 0049-(0)9131 / 85 22317
Hans.Drexler@rzmail.uni-erlangen.de

Dr. Dieter Eis
Robert Koch-Institut
Seestraße 10,
13353 Berlin,
Tel. 0049-(0)30 18754 – 0
d.eis@rki.de

Prof. Dr. Thomas Meitinger
Institut für Humangenetik
Helmholtz Zentrum München –
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH)
Ingolstädter Landstr.1
85764 Neuherberg
Tel: 0049-(0)89-3187-3216
Fax: 0049-(0)89-3187-3297
sekretariat.ihg@helmholtz-muenchen.de

Dr. Michael Schümann
Hamburger Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz
Hamburger Straße 47
22083 Hamburg
Tel.: 0049-(0)40 42 8372657
michael.schuemann@bsg.hamburg.de

Prof. Dr. Michael Wilhelm
Abteilung für Hygiene, Sozial- u. Umweltmedizin
Fakultät für Medizin der Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
44801 Bochum
Tel. 0049-(0)234 32-22365 (Sekretariat: Frau Hofmann: hofmann@hygiene.rub.de)
Fax: 0049-(0)234/32-14199
wilhelm@hygiene.rub.de

Die Informationsstelle Human-Biomonitoring

Um der zunehmenden Bedeutung des Human-Biomonitorings auf nationaler wie internationaler Ebene Rechnung zu tragen, hat das Helmholtz Zentrum München eine Informationsstelle zu Fragen des Human-Biomonitorings eingerichtet. Diese stellt Multiplikatoren des Umwelt- und Gesundheitswesens Informationen zum Thema Human-Biomonitoring zur Verfügung. Das Projekt wird aus Mitteln des Verbandes der Chemischen Industrie e.V. gefördert. Verantwortlich für den Inhalt ist das Helmholtz Zentrum München.

Die **Informationsstelle Human-Biomonitoring** am **HMGU** bietet:

- Informationsblätter zu aktuellen Themen des Human-Biomonitorings
- Fachinformationen im Internet
- Diskussions-/Fortbildungsveranstaltungen
- Telefonische Auskunft zu Themen des Human-Biomonitorings
- Vermittlung wissenschaftlich kompetenter Ansprechpartner
- Qualifizierte Datenbank-/Literatur-/Internetrecherchen

Das **Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (HMGU)** ist als größte deutsche Forschungseinrichtung an der Schnittstelle zwischen Umwelt- und Gesundheitswissenschaften als Standort für eine solche Informationsstelle in besonderer Weise geeignet. Seit 1987 bestehen individuelle Informationsangebote für Journalisten, Umweltbeauftragte, Behördenvertreter und Politiker. Das Themenspektrum geht weit über die Wissenschaftsbereiche des Helmholtz Zentrums München hinaus. Dafür wurde ein umfangreiches Netz aufgebaut, an welchem universitäre und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen, Fachbehörden und Unternehmen aktiv teilhaben und ihr Expertenwissen zur Verfügung stellen.

Weitere Informationen zum Thema Human-Biomonitoring – mit FAQs, News, Nachlesen aller bisher stattgefundenen Veranstaltungen und Terminen für kommende Veranstaltungen – finden Sie auf der Hompage der Informationsstelle Human-Biomonitoring unter:
http://www.helmholtz-muenchen.de/informationsdienste/informationsstelle-human-biomonitoring/index.html

Kontakt:

Helmholtz Zentrum München
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH)
Abteilung Kommunikation
Informationsstelle Human-Biomonitoring
Ingolstädter Landstraße 1
D-85764 Neuherberg
infostelle-hbm@helmholtz-muenchen.de
Tel.: 089/3187-2295