

Zusammenfassung

Eine Studie an 1287 Mitarbeitern im Alter von 30–59 Jahren in einem Chemieunternehmen (Handwerker, Chemiearbeiter, pharmazeutische Produktionsarbeiter) mit einer aktuellen Lärmexposition von 83–100 dB(A) (LEQ) zeigt, dass auch Chemiearbeiter beruflich gehörschädigendem Lärm ausgesetzt sein können, wenn auch in geringerem Ausmass als Handwerker, bei denen das Risiko auch schon länger bekannt ist. Die Prävalenz von Schallempfindungsstörungen bei den Chemiearbeitern beträgt 54%. In 14% handelt es sich um eine eigentliche Schwerhörigkeit. Aus dem Vergleich mit den gegenüber höchstens 86 dB(A) exponierten pharmazeutischen Produktionsarbeitern lässt sich annehmen, dass mindestens 75% der schweren Gehöreinbusen durch beruflichen Lärm am jetzigen oder an früheren Arbeitsplätzen verursacht sind.

Résumé

Prévalence de dommages auditifs dans une entreprise chimique

Une étude transversale réalisée auprès de 1287 employés (artisans et ouvriers de la production chimique et de la production pharmaceutique), âgés entre 30 et 59 ans et exposés à un bruit professionnel de 83 à 100 dB(A) (LEQ), démontre que les ouvriers dans la production chimique peuvent aussi être exposés à un bruit profes-

sionnel causant des dommages auditifs, bien qu'à un taux inférieur à celui des artisans, chez lesquels ce risque est connu depuis déjà longtemps. La prévalence des dommages auditifs chez les ouvriers en production chimique s'élève à 54%, y inclus 14% de cas sérieux (surdité). La comparaison de ces résultats avec ceux des ouvriers de la production pharmaceutique, dont l'exposition ne dépasse pas 86 dB(A), suggère qu'au moins 75% des cas sérieux sont occasionnés par du bruit professionnel soit au lieu de travail actuel ou aux lieux de travail précédents.

Summary

Prevalence of hearing defects in a chemical plant

A study carried out in a total of 1287 workers (artisans and chemical and pharmaceutical production workers), aged between 30 and 59 years and exposed to industrial noise of 83 to 100 dB(A) (LEQ), is presented. The chemical production workers are less exposed to noise than the artisans, who have long been known to be at particular risk, but they are also definitely at risk. The prevalence of hearing defects among these workers is 54%, with deafness in 14%. From the comparison with the pharmaceutical workers, who are exposed to industrial noise not exceeding 86 dB(A), it may be assumed that at least 75% of these cases of deafness are caused by industrial noise at the present or at past places of work.

Biologische Überwachung am Arbeitsplatz

Marcel Jost

Schweizerische Unfallversicherungsanstalt,
Medizinische Abteilung/Gruppe Arbeitsmedizin,
Postfach, 6002 Luzern

Für die Verhütung von Berufskrankheiten durch chemische Einwirkungen ist es entscheidend, dass die Exposition mit den entsprechenden Noxen möglichst genau für das Kollektiv der Arbeitnehmer und für den einzelnen Arbeitnehmer definiert werden kann. Durch den Vergleich der gemessenen Exposition mit Toleranzwerten kann eine mögliche Gefährdung der Arbeitnehmer durch chemische Noxen erkannt werden. Die Exposition mit chemischen Arbeitsstoffen wird überwiegend anhand von Raumluftmessungen (Ambient Monitoring) beurteilt. Durch Vergleich der anhand der Raumluftmessung gemessenen Exposition mit dem MAK-Wert (Maximale Arbeitsplatzkonzentration) des entsprechenden Arbeitsstoffes kann beurteilt werden, ob technische oder organisatorische Massnahmen zur Verhütung von Berufskrankheiten am Arbeitsplatz getroffen werden müssen.

Ergänzt wird die Beurteilung des Arbeitsplatzes anhand des Ambient Monitoring durch die arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen. Diese haben zum Zweck, durch Erhebung der Anamnese, Auf-

nahme des klinischen Befundes sowie Bestimmung geeigneter Laborparameter toxische Wirkungen von Arbeitsstoffen möglichst frühzeitig zu erkennen.

In den letzten Jahren hat zur Überwachung von Arbeitnehmern mit Exposition von chemischen Noxen zunehmend auch die biologische Überwachung an Bedeutung gewonnen.

Definition

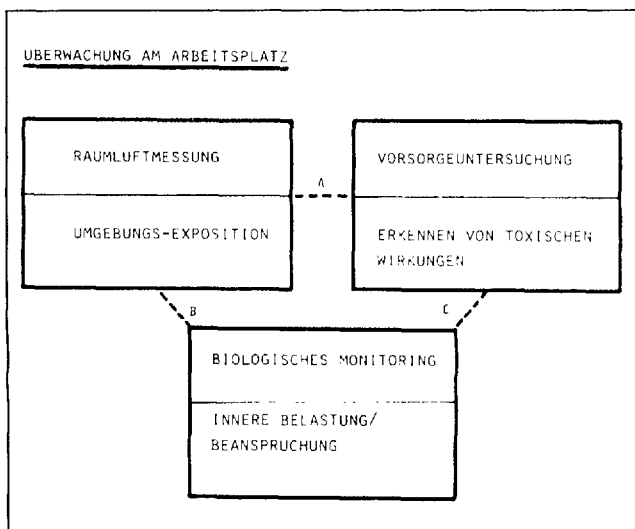
Unter der biologischen Überwachung am Arbeitsplatz versteht man die Beurteilung der Exposition von Arbeitnehmern mit chemischen Substanzen

- durch Bestimmung des Arbeitsstoffes im biologischen Material (Blut, Urin, Expirationsluft),
- durch Bestimmung von Metaboliten des Arbeitsstoffes (im allgemeinen im Urin) oder
- durch Bestimmung eines biologischen Indikators, welcher eine Reaktion des Organismus anzeigt, ohne direkt einer toxischen Wirkung zu entsprechen.

Entsprechend dem Begriff der Belastung als Einflussgrösse, welche im Organismus eine Reaktion auslösen kann, werden die Bestimmung des Arbeitsstoffes oder der Metaboliten als Belastungsparameter bezeichnet; sie stellen somit ein Mass für die *innere* Belastung des Organismus durch einen Arbeitsstoff dar. Entsprechend dem Begriff der Beanspruchung als Veränderung, welche durch eine Belastung hervorgerufen wird, kann der biologische Indikator, welcher eine Reaktion anzeigt, als Beanspruchungsparameter bezeichnet werden; damit kann die Reaktion des Organismus auf die innere Belastung durch chemische Arbeitsstoffe beurteilt werden.

Unter Einbezug der biologischen Überwachung können somit für die Überwachung von Arbeitnehmern mit Exposition chemischer Arbeitsstoffe drei Grundpfeiler benutzt werden (Abb. 1):

- die Raumluftmessung (Ambient Monitoring) als Mass für die Umgebungsexposition,
- die biologische Überwachung (Biological Monitoring) als Mass für die innere Belastung oder für eine Beanspruchung des Organismus durch einen Arbeitsstoff sowie
- die arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung zur Erkennung von toxischen Wirkungen im Organismus durch den Arbeitsstoff.



Vorteile der biologischen Überwachung gegenüber Raumluftmessungen

Gegenüber der Arbeitsplatzüberwachung durch Raumluftmessungen hat die biologische Überwachung am Arbeitsplatz folgende möglichen Vorteile:

- Durch die Bestimmung des Arbeitsstoffes oder von Metaboliten im biologischen Material wird die innere Exposition beurteilt. Änderungen der inhalativen Aufnahme bei Variationen des Atemminutenvolumens, eine zusätzliche perkutane oder gastrointestinale Aufnahme, vor allem bei schlechter per-

sönlicher Hygiene am Arbeitsplatz, werden mitberücksichtigt.

- Durch die Beurteilung der inneren Belastung werden auch ausserberufliche Expositionen mit chemischen Noxen miterfasst.
- Bis zu einem gewissen Grad werden individuelles Verhalten des Stoffwechsels aufgrund von vorbestehenden Krankheiten oder genetischen Prädispositionen und individuelles Verhalten der Ausscheidung mitberücksichtigt.
- Die biologische Analyse kann jederzeit und für den Betrieb ohne erheblichen Aufwand wiederholt werden. Je nach Toxikokinetik des zur Diskussion stehenden Arbeitsstoffes wird nicht nur die aktuelle Exposition, sondern auch eine weiter zurückliegende Exposition am Arbeitsplatz erfasst. Damit wird die Kontinuität der Überwachung am Arbeitsplatz gegenüber Aktionen mit Raumluftmessungen erleichtert.

Es stellt sich die Frage, ob die Beurteilung der inneren Belastung am Arbeitsplatz überhaupt von Bedeutung ist. Diese Frage soll im Folgenden kurz anhand der inhalativen, perkutanen und gastrointestinalen Aufnahme von Arbeitsstoffen diskutiert werden.

Inhalative Aufnahme des Arbeitsstoffes

Neben der Frage der Bioverfügbarkeit ist vor allem der Einfluss der körperlichen Belastung auf die inhalative Aufnahme eines Arbeitsstoffes für die Beurteilung der Arbeitsplatzsituation von Bedeutung. Der Einfluss der körperlichen Belastung auf die inhalative Aufnahme kann am Beispiel der Lösungsmittel diskutiert werden. Die Gruppe um Astrand hat dieses Problem systematisch untersucht und Probanden mit verschiedenen Lösungsmitteln wie Xylol, Styrol, Butylalkohol, Toluol, Methylenchlorid, Trichlorethylen und Aceton exponiert. Das Standardprogramm umfasste die Bestimmung der inspirierten Menge sowie der pulmonalen Retention des Lösungsmittels. Die Messungen erfolgten in Ruhe und bei körperlicher Belastung von 50, 100 und 150 Watt während je 30 Minuten, mit einer Gesamtdauer des Experimentes von 2 bis 2 ½ Stunden. Bei Exposition mit Xylol [1], einem Lösungsmittel mit hohem Verteilungskoeffizienten, ergibt sich folgendes Bild: Bei einer Raumluftkonzentration von 435 mg/m³ (100 ppm, entsprechend dem gegenwärtigen MAK-Wert) wird bei einer pulmonalen Retention von rund 65% etwa 80 mg/min Xylol aufgenommen; bei zunehmender körperlicher Belastung bleibt die pulmonale Retention praktisch konstant; sie beträgt bei 150 Watt immer noch über 50%. Dadurch nimmt die inhalativ aufgenommene Xylolmenge bei zunehmender körperlicher Belastung stark zu; bei 150 Watt beträgt sie rund 400 mg/min, somit rund das 5fache des Ruhewertes. Ähnlich wie Xylol verhalten sich im beschriebenen Akutexperiment auch andere Lösungsmittel mit hohem Verteilungskoeffizienten wie Styrol und Butanol.

Im analogen Experiment mit Exposition von Methylchlorid (1740 mg/m^3 , entsprechend 483 ppm) ergibt sich ein anderes Bild. Die Gesamtmenge des inspirierten Methylchlorids nimmt ebenfalls mit zunehmender körperlicher Belastung von Ruhebedingungen (604 mg/min) bis 150 Watt (2870 mg/min) graduell zu. Da jedoch die pulmonale Retention bei zunehmender körperlicher Belastung deutlich abnimmt (in Ruhe 55% , bei 50 Watt rund 40% , bei 150 Watt rund 20%), nimmt die inhalative Aufnahme von Methylchlorid bei 50 Watt Belastung gegenüber dem Ruhewert zwar leicht zu (von 330 auf 570 mg/min), bleibt dann jedoch bei zunehmender körperlicher Belastung praktisch konstant (bei 150 Watt 580 mg/min). Bei körperlicher Belastung verhält sich somit im Akutexperiment die inhalative Aufnahme von Methylchlorid anders als diejenige von Xylol. Andere Lösungsmittel mit tieferem Verteilungskoeffizienten wie Toluol und Trichlorethylen verhalten sich in diesem Experiment wie Methylchlorid [3, 4].

Für die inhalative Aufnahme von Lösungsmitteln ist somit die Löslichkeit in Blut und Geweben ein entscheidender Faktor. Unter Ruhebedingungen ist die pulmonale Retention von Lösungsmitteln mit hohem Verteilungskoeffizienten (Xylol, Styrol, Aceton und Butanol) nur geringgradig höher als diejenige von Lösungsmitteln mit tieferem Verteilungskoeffizienten (Toluol, Trichlorethylen, Methylchlorid und Methylchloroform). Unter körperlicher Belastung mit Zunahme des Atemminutenvolumens sowie des Herzminutenvolumens wird das unterschiedliche Verhalten der Lösungsmittel bei inhalativer Aufnahme deutlicher [5]. Die inhalative Aufnahme eines Arbeitsstoffes bei unterschiedlicher körperlicher Belastung ist somit sehr variabel. Da die Messung von Raumluftkonzentrationen solche Veränderungen nicht mitberücksichtigt, entstehen Diskrepanzen zwischen äusserer und innerer Belastung durch einen Arbeitsstoff.

Perkutane Aufnahme

Es ist bekannt, dass Arbeitsstoffe wie Organophosphate, aromatische Amine, Nitroverbindungen, Phenol und Lösungsmittel zum Teil zu schweren Intoxikationen durch vorwiegend perkutane Aufnahme geführt haben. Die perkutane Aufnahme erfolgt durch passive Diffusion, im steady-state ist die resorbierte Menge des Arbeitsstoffes proportional zur Konzentration des Stoffes auf der Haut. Gewisse Substanzen, wie bestimmte Lösungsmittel, führen zusätzlich zu einer Vasodilatation sowie zur Erhöhung der kapillären Permeabilität durch Histaminfreisetzung, mit dadurch zusätzlicher Begünstigung der perkutanen Aufnahme [6]. Weitere Faktoren, welche die perkutane Aufnahme beeinflussen, sind die Fettlöslichkeit eines Arbeitsstoffes, zusätzliche Vehikel, Hydratationszustand, Hauttemperatur, gleichzeitige andere chemische Belastungen sowie eine Atopie [7]. Schliesslich wird das Ausmass der perkutanen Aufnahme eines Arbeitsstoffes ganz wesentlich von den lokalen Schutz-

massnahmen und der persönlichen Hygiene der Arbeitnehmer bestimmt.

Der quantitative Aspekt der perkutanen Aufnahme eines Arbeitsstoffes kann am Beispiel von Xylol diskutiert werden. Engström [8] bestimmte experimentell die Aufnahme von m-Xylol anhand der Xylolkonzentration in der Alveolarluft sowie der Ausscheidung von Methylhippursäure im Urin. Die perkutane Aufnahme von Xylol beträgt rund $2 \text{ } \mu\text{g/cm}^2/\text{min}$, was beim Eintauchen der Hände in eine Xylollösung bezogen auf eine bestimmte Zeiteinheit ungefähr einer inhalativen Aufnahme bei einer Umgebungskonzentration von 100 ppm (entsprechend dem MAK-Wert) entspricht. Bei einem Atopiker war die perkutane Xylolaufnahme gegenüber den anderen Probanden um das Dreifache erhöht. Die perkutane Aufnahme erfolgt sehr rasch, Spitzenkonzentrationen im Blut werden nach 4 bis 6 Minuten gemessen. Die perkutane Aufnahme von Lösungsmitteldämpfen andererseits scheint eine geringe Bedeutung für die Exposition am Arbeitsplatz zu haben. Riihimäki [9] konnte bei einer Xylolexposition mit 600 ppm nur eine insignifikante perkutane Aufnahme nachweisen, entsprechend einer inhalativen Aufnahme bei einer Exposition von 10 ppm während der gleichen Expositionsdauer. Gleichzeitige andere chemische Einwirkungen beeinflussen die Hautresorption von Xylol ebenfalls. So wurde die Interaktion von Xylol bei gleichzeitiger Exposition mit Isobutanol studiert [10]. Bei Exposition mit Xylol-Isobutanol 1:1 ist die perkutane Aufnahme von Xylol gegenüber der Exposition mit Xylol allein um rund die Hälfte vermindert; dieser Effekt wird durch die dehydrierende Wirkung von Isobutanol erklärt.

Die Bedeutung der perkutanen Aufnahme für das Entstehen einer Intoxikation am Arbeitsplatz geht auch aus einem Experiment von Lauwerys hervor [11]. Die Exposition mit Dimethylformamid in einer Acrylfaserfabrik wurde durch Bestimmung des Metaboliten N-Methylformamid im Urin untersucht. Bei konstanten Arbeitsbedingungen mit einer Raumluftexposition von $13,3 \text{ mg/m}^3$ (MAK 30 mg/m^3) wurden 7 Arbeiter während 3 Wochen verfolgt. Während der ersten Woche wurden als Hautschutz Handschuhe getragen, während der zweiten Woche wurde eine Glycerolschutzcreme verwendet, in der dritten Woche war die Arbeit ohne Hautschutz, jedoch mit Atemschutz geplant. Während der ersten Woche (Handschuhe) betragen die Werte von N-Methylformamid im Urin im allgemeinen um 50 mg/g Kreatinin. Während der zweiten Woche (Glycerolschutzcreme) waren die Nachschichtwerte von N-Methylformamid im Urin bereits deutlich höher. In der dritten Woche (kein Hautschutz, jedoch Atemschutz) traten bereits am ersten Arbeitstag bei zwei Arbeitnehmern Symptome einer Dimethylformamid-Intoxikation auf; die Nachschichtwerte von N-Methylformamid stiegen auf über 150 mg/g Kreatinin an. Unter Einhalten einer optimalen Arbeitshygiene mit Tragen von Handschuhen normalisierten sich die Werte von N-Methylformamid

im Urin innerhalb von kurzer Zeit. In der beschriebenen Arbeitssituation war somit die perkutane Aufnahme entscheidend für die Möglichkeit des Entstehens einer Intoxikation mit Dimethylformamid. Die Überwachung durch Raumluftmessungen ist unter solchen Umständen für die Beurteilung der Gefährdung der Arbeitnehmer ungenügend, die biologische Überwachung gestattet die korrekte Beurteilung der inneren Exposition.

Gastrointestinale Aufnahme

Wie die perkutane Aufnahme, ist auch die gastrointestinale Aufnahme eines Arbeitsstoffes stark von der persönlichen Hygiene abhängig. Bei der Überwachung von bleiexponierten Arbeitnehmern beispielsweise werden an praktisch identischen Arbeitsplätzen häufig recht unterschiedliche Bleibelastungen und -beanspruchungen beobachtet, entsprechend der unterschiedlichen persönlichen Hygiene der Arbeitnehmer. Die Bedeutung der persönlichen Hygiene für die Belastung mit einem Arbeitsstoff wurde auch am Beispiel Cadmium gezeigt. *Adamsson* [12] untersuchte die Cadmiumausscheidung im Faeces bei Arbeitnehmern einer Nickel-Cadmium-Batteriefabrik. Aufgrund der Raumluftmessungen sowie der übrigen interferierenden Faktoren erwartete er eine Ausscheidung von unter 100 γ /Tag. Gemessen wurden aber Werte weit über 100 γ /Tag (Raucher im Schnitt 619 γ /Tag, Nichtraucher im Schnitt 268 γ /Tag). Die hohen Werte der Cadmiumausscheidung im Faeces wurden als Resultat der Cadmium-Ingestion durch die Kontamination der Hände erklärt; bei einer gastrointestinalen Absorption von Cadmium von 5% ergibt sich durch die orale Cadmium-Ingestion eine erhebliche zusätzliche Cadmiumbelastung des Organismus bei schlechter persönlicher Hygiene.

Beziehung äusserer Belastung – innere Belastung/ Beanspruchung

Aufgrund der Möglichkeit einer unterschiedlichen inhalativen, perkutanen und gastrointestinalen Aufnahme an einem Arbeitsplatz bei unterschiedlichen Arbeitsbedingungen sowie aufgrund anderer interferierender Faktoren ergibt sich, dass zwischen der Umgebungsexposition, beurteilt anhand der Raumluftmessung, und der inneren Belastung bzw. Beanspruchung, beurteilt anhand der biologischen Überwachung, häufig keine gute Übereinstimmung besteht. Unter laborexperimentellen Bedingungen bestehen zwar bei inhalativer Aufnahme im Flüssiggleichgewicht eines Arbeitsstoffes mit Funktionen der Toxikokinetik formulierbare Beziehungen zwischen äusserer und innerer Belastung. Unter relativ konstanten Arbeitsbedingungen kann entsprechend auch für einige Arbeitsstoffe eine gute Korrelation zwischen Raumluftmessungen und biologischen Messungen gezeigt werden. In Arbeitssituationen hingegen, wo perkutane und gastrointestinale Aufnahme (persönliche Arbeitshygiene) eine grössere Rolle spielen oder bei Arbeits-

stoffen, bei denen der biologische Parameter eine Exposition über längere Zeit anzeigt (body burden), lässt sich häufig keine Korrelation zwischen Raumluftmessungen und biologischen Werten herstellen. So besteht beispielsweise bei Bleiexposition zwischen Raumluftwerten und Belastungsparametern wie Blei im Vollblut bzw. Beanspruchungsparametern wie Delta-Amino-Lävulinsäure im Urin (ALA-U) im allgemeinen keine Korrelation [13, 14]. In solchen Situationen ist die Beurteilung der inneren Belastung bzw. Beanspruchung anhand der biologischen Überwachung am Arbeitsplatz für die Beurteilung der Gefährdung der Arbeitnehmer entscheidend.

Bedeutung der Raumluftmessung

Obschon für die Beurteilung der Gefährdung durch chemische Arbeitsstoffe Parameter der inneren Belastung bzw. Beanspruchung des Organismus stärker interessieren als die Messung der Umgebungsexposition, wird die Raumluftmessung auch bei Zunahme der Möglichkeiten der biologischen Überwachung in Zukunft nie überflüssig werden. Raumluftmessungen und biologische Überwachung sind generell nicht als konkurrenzierende, sondern als komplementäre Methoden zu betrachten. Aus folgenden Gründen ist das Ambient Monitoring weiterhin ein wesentlicher Bestandteil der Arbeitsplatzüberwachung:

- Wenn die lokale toxische Wirkung eines Arbeitsstoffes im Vordergrund steht, wird für die Anordnung technischer Massnahmen immer die Raumluftmessung bzw. die Einhaltung des MAK-Wertes entscheidend sein.
- Bei schlechter Korrelation zwischen äusserer und innerer Belastung sind zur Beurteilung von technischen Massnahmen einerseits und persönlichen arbeitshygienischen Massnahmen andererseits sowohl die Bestimmung von biologischen Parametern wie Raumluftmessungen angezeigt.
- Zur Erfassung von Kurzzeitschwankungen chemischer Einwirkungen eignet sich die Raumluftmessung häufig besser, da biologische Messungen eine integrale innere Belastung über eine bestimmte Zeitdauer anzeigen, wobei die entsprechende Zeitspanne von der Toxikokinetik des Arbeitsstoffes abhängt.
- Auch zur Erfassung der Ursache einer hohen Exposition bei bestimmten Arbeitsvorgängen wird die Raumluftmessung unersetzlich bleiben.
- Die biologische Überwachung kann nicht für jeden Arbeitsstoff in jeder Arbeitssituation eingesetzt werden, weil nicht immer ein geeigneter biologischer Parameter vorliegt. Wesentliche Faktoren, ob eine biologische Überwachung möglich oder sinnvoll ist, sind unter anderem die Zumutbarkeit bei der Probenentnahme, die Praktikabilität der Methode, die Stabilität des Untersuchungsgutes, die Sensitivität und Spezifität eines biologischen Parameters, intra- und interindividuelle Variabilität des Parameters sowie nicht zuletzt auch der zeitliche

- und finanzielle Aufwand für die Analyse.
- Schliesslich kann es auch vorkommen, dass zwar ein geeigneter biologischer Parameter bestimmt werden kann, dass jedoch in bestimmten interessierenden Expositionsbereichen keine genügende Aussage mit der biologischen Messung möglich ist. Dies gilt zum Beispiel für die Phenolausscheidung im Urin als Parameter der Benzolexposition bei den heutigen geringen Expositionen.

Praktische Probleme der biologischen Überwachung

Voraussetzung für die Interpretation der Messergebnisse ist die genaue Kenntnis des Arbeitsplatzes und der Toxikokinetik des entsprechenden Arbeitsstoffes. Wenn die toxikokinetischen Gegebenheiten nicht beachtet werden, ergeben sich Fehlschlüsse bezüglich der Exposition durch einen Arbeitsstoff. So muss bei der Interpretation der Resultate beachtet werden, über welche Zeitspanne der Exposition der biologische Parameter Auskunft gibt (aktuelle Exposition/bodyburden) und welche zusätzlichen resultatverfälschenden Faktoren, wie beispielsweise Ernährung oder Rauchen, in Betracht gezogen werden müssen. Bei Arbeitsstoffen mit kurzer biologischer Halbwertszeit (Beispiel: Lösungsmittel, Fluor) muss der Zeitpunkt der Probenentnahme des biologischen Parameters richtig gewählt werden. Bei Arbeitsstoffen mit langer biologischer Halbwertszeit (Schwermetalle) spielt der Zeitpunkt der Probenentnahme keine Rolle.

Bei der Bestimmung von Arbeitsstoffen im Urin kann vor allem die Verunreinigung des Urins durch den Arbeitsstoff selbst, absichtlich oder unabsichtlich, zu Fehlschlüssen führen. Damit aussagefähige Werte erhalten werden, muss deshalb die Probenentnahme ausserhalb des Arbeitsbereiches nach Umziehen, Duschen und Waschen der Hände unter sauberen Bedingungen erfolgen. Das Problem der unterschiedlichen Urinverdünnung kann durch den Bezug auf Kreatinin oder spezifisches Gewicht für praktische Zwecke korrigiert werden. Wir bevorzugen im allgemeinen den Bezug auf 1 g Kreatinin. Bei sehr tiefen Kreatininwerten unter 0,3 g/l ist im allgemeinen die Wiederholung der Bestimmung vorzuziehen.

Bei der Bestimmung von Arbeitsstoffen im Blut ist die perkutane Aufnahme des Arbeitsstoffes zu beachten. So sind von Aittio [15] für Toluol, 1,1,1-Trichlorethan und Tetrachlorethylen erhebliche Unterschiede zwischen den Arbeitsstoffkonzentrationen im Blut der Kubitalvene des rechten und linken Armes gemessen worden, wenn eine Hand während 5 Minuten in das entsprechende Lösungsmittel getaucht wurde. Für Tetrachlorethylen beispielsweise betrug der Wert in der Kubitalvene des exponierten Armes rund das 130-fache des Wertes im nichtexponierten Arm. Eine Angleichung der Arbeitsstoffkonzentrationen in der Kubitalvene beider Arme erfolgte langsam während 5 Stunden. Die Bestimmung eines Arbeitsstoffes im peripheren Venenblut kann somit zu falschen Schlüssen führen, wenn die Möglichkeit einer perkutanen

Resorption des Arbeitsstoffes im Drainagegebiet der entsprechenden Vene besteht. Wenn die Probenentnahme erst vor der nächsten Arbeitsschicht am nächsten Morgen erfolgt, wird diese Problematik umgangen.

Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte (BAT-Werte)

Wenn die Messwerte der biologischen Überwachung klinischen Untersuchungen im Rahmen der Epidemiologie gegenübergestellt werden, ist es möglich, für bestimmte Bereiche der inneren Belastung oder Beanspruchung Sicherheitsgrenzwerte festzulegen. Bei der Einhaltung solcher Toleranzwerte soll dabei in Analogie zur Einhaltung des MAK-Wertes die Gesundheit der Arbeitnehmer auch dann nicht beeinträchtigt werden, wenn diese während einer Arbeitszeit von 8 Stunden täglich und 40 Stunden wöchentlich über Jahre mit einem Arbeitsstoff exponiert sind. Solche Toleranzwerte sind nicht nur auf den Gesundheitsschutz von Arbeitnehmerkollektiven ausgerichtet, sondern auf den Gesundheitsschutz des einzelnen. Voraussetzungen für die Aufstellung eines biologischen Arbeitsstofftoleranzwertes sind ausreichende arbeitsmedizinische und toxikologische Erfahrungen mit dem Arbeitsstoff, wobei sich die Angaben auf Beobachtungen am Menschen stützen sollen. Die Toleranzwerte gelten für eine Belastung mit einem reinen Stoff. Liegt eine Exposition mit zwei oder mehreren Arbeitsstoffen vor, muss für jede einzelne Situation die Interpretation der Resultate aufgrund der Kenntnis der toxikokinetischen Gegebenheiten und insbesondere der Interaktionen der entsprechenden Arbeitsstoffe erfolgen.

Wünschenswert ist die Herleitung der BAT-Werte aufgrund einer direkten Korrelation zwischen biologischen Messwerten und toxischen Wirkungen durch den Arbeitsstoff in einem Arbeitnehmerkollektiv (Beziehung C in Abb. 1). Aufgrund der häufig noch fehlenden oder lückenhaften Untersuchungen dieser Beziehung müssen gegenwärtig biologische Arbeitsstofftoleranzwerte über den Umweg MAK-Wert/Beziehung äussere Belastung – innere Belastung bzw. Beanspruchung (Beziehung A und B in Abb. 1) hergeleitet werden.

Die Bundesrepublik Deutschland hat als erstes Land 1981 eine Liste von biologischen Arbeitsstofftoleranzwerten in der MAK-Liste herausgegeben. Gegenwärtig beinhaltet diese Liste 21 Arbeitsstoffe. In den Vereinigten Staaten wurden 1984 erstmals biologische Expositionsindices (BEI-Werte) in der MAK-Liste publiziert, bisher sind lediglich sechs Arbeitsstoffe aufgenommen worden. In der Schweiz sind zum jetzigen Zeitpunkt in der MAK-Liste noch keine biologischen Toleranzwerte enthalten.

Biologisches Monitoring im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen in der Schweiz

Über die Untersuchungsprogramme mit biologischer Überwachung im Rahmen der arbeitsmedizinischen

Vorsorgeuntersuchungen der Suva orientiert die *Tabelle 2*. Links ist das entsprechende Untersuchungsprogramm festgehalten, in der Mitte die untersuchten Parameter, rechts der Zeitpunkt der ersten offiziellen Unterstellung von Betrieben unter das entsprechende Untersuchungsprogramm.

Arbeitsstoff	Biologischer Parameter	Einführung
Blei	Delta-Amino-Lävulinsäure	(Urin) 1974
	Blei	(Urin)
Quecksilber	Quecksilber	(Urin) 1972
Cadmium	Cadmium	(Urin) 1978
	Beta-2-Mikroglobulin	(Urin)
Fluor	Fluorid	(Urin) 1978
Phosphorsäureester	Cholinesterase	(Plasma/EC) 1966
Styrol	Mandelsäure/ Phenylglyoxylsäure	(Urin) 1978
	Hippursäure	(Urin) 1976
Toluol	Hippursäure	(Urin) 1976
Trichlorethylen	Trichlorethanol/ Trichloressigsäure	(Urin) 1978
	Methylhippursäure	(Urin) 1976

Tab. 2. Untersuchungsprogramme mit biologischem Monitoring (1985).

Praktisch sieht der Ablauf der Überwachungsprogramme mit biologischem Monitoring folgendermassen aus: Ein Betrieb oder ein Betriebsteil wird gemäss der Verordnung über die Verhütung von Unfällen und Berufskrankheiten (VUV) Art. 70 provisorisch während maximal vier Jahren oder definitiv den arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen unterstellt. Bei der Unterstellung wird der Unterstellungsumfang sowie die Notwendigkeit von zusätzlichen klinischen arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen geregelt. Gleichzeitig werden das Untersuchungsintervall, der Zeitpunkt der Probenentnahme sowie das die Analyse durchführende Labor festgelegt. Die Probenentnahme wird dann unter der Verantwortlichkeit des Betriebes durchgeführt. Nach der Analyse durch das entsprechende Labor gelangen die Resultate an den zuständigen Arbeitsarzt der Gruppe Arbeitsmedizin der Suva. Dieser bestimmt, ob weitere biologische Analysen nach Plan durchgeführt werden, ob eine vorzeitige Wiederholung der Analyse angezeigt ist oder ob eventuell zusätzliche biologische Parameter bestimmt werden müssen. Je nach Ergebnis der Untersuchung wird eventuell eine erweiterte prophylaktische Untersuchung zur Erkennung von toxischen Wirkungen notwendig. Unter Umständen sind auch weitere Abklärungen am Arbeitsplatz zur Beurteilung der persönlichen Hygiene und in Zusammenarbeit mit dem Chemiker zur Beurteilung der Notwendigkeit von Raumluftmessungen angezeigt. Schliesslich nimmt die Suva zur Eignung des Arbeitnehmers für die Arbeit am bisherigen Arbeitsplatz Stellung. Unter Umständen ergeben sich Konsequenzen bezüglich der Instruktion des Arbeitnehmers über arbeitshygienische

Aspekte oder bezüglich persönlicher Schutzmassnahmen oder technischer/organisatorischer Massnahmen am Arbeitsplatz.

Im folgenden werden einige der Untersuchungsprogramme kurz gestreift.

Fluorexposition

Fluor wird inhalativ und gastrointestinal rasch resorbiert; rund 30% des aufgenommenen Fluors werden in weniger als 4 Stunden im Urin ausgeschieden. Die Bestimmung von Fluorid im Urin durch eine ionenselektive Elektrode ist die bevorzugte Methode der Überwachung. Bestimmt wird ein Vorschichtwert (Pre-shift) mit Probenentnahme Montag morgens und ein Nachschichtwert (Post-shift) mit Probenentnahme am 4. Wochentag abends. Der Vorschichtwert ist ein Mass für das Body burden; er informiert über die Menge der Fluorablagerung im Skelett. Der Nachschichtwert ist ein Parameter der aktuellen Exposition. Es wird angenommen, dass sich eine Fluorose bei Werten unter 5 mg/l Urin Vorschicht und unter 8 mg/l Urin Nachschicht nicht entwickelt. Die NIOSH empfiehlt als Toleranzwert für den Vorschichtwert 4 mg/l, für den Nachschichtwert 7 mg/l. In der Schweiz werden gegenwärtig in fünf Betrieben 320 Arbeitnehmer untersucht; die Fluoridbestimmungen im Urin werden sechsmonatlich durchgeführt. Im grössten Betrieb mit Fluorexposition in der Schweiz ergab sich für das erste Semester 1985 das folgende Bild: Bei 249 Arbeitnehmern wurden Vorschichtwerte über 4 mg/l bei 5 Arbeitnehmern gemessen (2%), über 5 mg/l bei 2 Arbeitnehmern. Nachschichtwerte über 7 mg/l konnten bei 10 Arbeitnehmern gemessen werden (4%), wobei gerade neu eingestellte Arbeitnehmer häufig hohe Nachschichtwerte aufwiesen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer guten Instruktion der persönlichen arbeitshygienischen Massnahmen bei neu angestellten Arbeitnehmern.

Bleiexposition

Für die biologische Überwachung bei Bleiexposition stehen mehrere Belastungsparameter und Beanspruchungsparameter zur Verfügung, nämlich als Belastungsparameter die Bleikonzentration im Vollblut und die Bleiausscheidung im Urin, als Beanspruchungsparameter die Delta-Amino-Lävulinsäure im Urin (ALA-U), die Ausscheidung von Koproporphyrin und Porphobilinogen im Urin sowie die Bestimmung der Delta-Amino-Lävulinsäure-Dehydratase (ALA-D), der Pyrimidin-5'-Nucleotidase und der Zink-Erythrozyten-Protoporphyrine (ZPP) im Blut. Als Routineparameter im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen wird die ALA-U bestimmt, mit einem Intervall von einem bis sechs Monaten. Durch die Hemmung der Delta-Amino-Lävulinsäure-Dehydratase wird bei Bleieinwirkung Delta-Amino-Lävulinsäure im Urin vermehrt ausgeschieden; bei Nichtexponierten werden ALA-U-Werte bis 4 mg/l gemessen.

Ein Anstieg der ALA-U ist bei einer Konzentration von Blei im Vollblut über 40 γ /100 ml zu erwarten, wobei eine mässige Korrelation zwischen dem Grad der ALA-U und dem Vollblutbleispiegel besteht. Der deutsche BAT-Wert für ALA-U beträgt für Männer 15 mg/l, für Frauen unter 45 Jahren 6 mg/l. Gegenwärtig werden in 119 Betrieben rund 2000 Arbeitnehmer untersucht. Sofern sich ALA-U-Werte in kritischen Bereichen ergeben, werden zusätzliche Parameter (Blei im Vollblut, Erythrozyten-Protoporphyrin) bestimmt und klinische Untersuchungen veranlasst.

Da die Daten der biologischen Überwachung bei Bleiexposition in Kürze separat publiziert werden, wird auf eine Zusammenstellung hier verzichtet.

Quecksilberexposition

Bei Exposition mit metallischem Quecksilber und anorganischen Quecksilbersalzen wird als Routineparameter Quecksilber im Urin bestimmt in einem Intervall von 1 bis 6 Monaten. Nichtexponierte Personen weisen im allgemeinen einen Wert unter 5 γ /g Kreatinin auf. Die Ernährungsgewohnheiten haben keinen Einfluss auf die Quecksilberkonzentrationen im Urin. Klinische Zeichen einer Quecksilberintoxikation werden im allgemeinen bei Quecksilberkonzentrationen unter 300 γ /l nicht gefunden. In einigen Arbeiten wird jedoch auch über leichten Tremor und Zeichen renaler Dysfunktion bei Werten bereits über 50 γ /g Kreatinin berichtet [16]. Der deutsche BAT-Wert für Quecksilber im Urin beträgt 200 γ /l. 1985 waren 19 Betriebe unterstellt, davon 6 Betriebe aus dem Bereich Elektrolyse und Chemie sowie 3 Batteriefabriken. Im Bereich Chemie/Elektrolyse wurden 254 Arbeitnehmer untersucht. Werte über 200 γ /l Urin wurden bei 4 Arbeitnehmern (1,6%), Werte über 100 γ /l bei 19 (7,4%) festgestellt. In den drei Batteriefabriken wurden 106 Arbeitnehmer untersucht, wobei in keinem Fall der Wert von 200 γ /l überschritten wurde; der Wert von 100 γ /l wurde bei 1 Arbeitnehmer überschritten. In den übrigen Betrieben wurden 145 Arbeitnehmer untersucht, ebenfalls ohne Überschreitung des Wertes von 200 γ /l; einmal wurde der Wert von 100 γ /l überschritten.

Cadmiumexposition

Als Parameter werden Cadmium im Urin und zum Teil β -2-Mikroglobulin im Urin bestimmt. Da Cadmium eine biologische Halbwertszeit von über 10 Jahren aufweist, reflektiert die Cadmiumausscheidung im Urin bei geringen bis mässigen Expositionen, das heisst bei noch nicht erfolgter Sättigung der Cadmiumbindungsstellen vor allem in der Niere, im wesentlichen dem Body burden. Bei höheren Expositionen ist der Cadmiumwert im Urin zum Teil ein Mass für das Body burden, zum Teil für die aktuelle Exposition. Bei Auftreten einer Cadmium-induzierten renalen Dysfunktion tritt eine vermehrte Cadmiumausscheidung im Urin auf. Zeichen einer renalen Dysfunktion treten im allgemeinen bei Urin-Cadmium-Werten

unter 10 γ /g Kreatinin nicht auf [17]. Der deutsche BAT-Wert für Cadmium im Urin beträgt 15 γ /l. Im ersten Semester 1985 waren 7 Betriebe unterstellt (1 Batteriefabrik, 5 Betriebe aus dem Bereich Metallveredelung sowie 1 Kehrlichtverbrennungsanstalt). Von den 55 untersuchten Arbeitnehmern wiesen 11, das heisst 20%, eine Cadmiumausscheidung von über 15 γ /l auf (3 Arbeitnehmer aus dem Bereich Batteriefabrikation, die übrigen 8 aus dem Bereich Metallveredelung).

Lösungsmittlexposition

Eine biologische Überwachung bei Lösungsmittlexposition wird gegenwärtig in 36 Betrieben durchgeführt (unter anderem 11 Betriebe mit Laminierarbeiten, 4 Betriebe mit Fabrikation von Lacken und Farben, 3 Druckereien). Bei den 235 untersuchten Arbeitnehmern wurde die Toluolexposition bei 111 beurteilt, die Xylolexposition bei 72, die Styrolexposition bei 69 und die Trichlorethylenexposition bei 49. Bei Toluolexposition wird als Parameter die Hippursäure im Urin bestimmt. Hippursäure wird auch bei Nichtexponierten im Urin ausgeschieden, vor allem entstehend aus Benzoesäure in der Nahrung, im allgemeinen unter 1,5 g/g Kreatinin. Trotz den interindividuell stark unterschiedlichen Konzentrationen von Hippursäure bereits ohne Toluolexposition mit Beeinflussung vor allem durch alimentäre Faktoren eignet sich für die Überwachung von Arbeitnehmerkollektiven die Bestimmung dieses Parameters zur Beurteilung der Toluolexposition. Der amerikanische BEI-Wert von 2,5 g/g Kreatinin wurde bei 22 von 111 untersuchten Arbeitnehmern überschritten (19,8%); Überschreitungen wurden besonders häufig bei der Fabrikation von Farben und Lacken (12/34 Arbeitnehmer, 35,3%) sowie in Papierfabriken (8/28 Arbeitnehmer, 28,5%) beobachtet.

Bei Xylolexposition wird als Parameter Methylhippursäure im Urin bestimmt. Im Gegensatz zur Hippursäure wird bei nichtberuflich exponierten Personen keine Methylhippursäure im Urin ausgeschieden. Zwischen der Xylolaufnahme und der Methylhippursäureausscheidung im Urin besteht eine gute Korrelation. Der amerikanische BEI-Wert von 1,5 g/g Kreatinin wurde bei 8/72 Arbeitnehmern überschritten (11,1%), durchwegs im Bereich Fabrikation von Lacken und Farben.

Bei Styrolexposition werden Mandelsäure (MA) im Urin sowie Phenylgloxyssäure (PGA) im Urin gemessen. Der Wert der MA korreliert gut mit der Aufnahme von Styrol. Der amerikanische BEI-Wert von 1 g/l entspricht etwa der Aufnahme bei einer Raumluftkonzentration von 50 ppm. Überschreitungen dieses Wertes wurden bei 12/69 Arbeitnehmern beobachtet (17,4%). Die Ausscheidung von PGA im Urin ist ebenfalls ein sensitiver Index der Styrolexposition. Das Verhältnis von MA zu PGA nimmt mit zunehmender Styrolexposition dabei zu. Der amerikanische

BEI-Wert für PGA von 250 mg/l wurde bei 30/69 Arbeitnehmern (43 %) überschritten.

Bei Exposition mit Trichlorethylen wurden bei 49 Arbeitnehmern Trichloressigsäure (TCA) und Trichlorethanol (TCE) bestimmt. Die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten TCE beträgt rund 10 Stunden, diejenige von TCA wegen der starken Plasmaproteinbildung etwa 100 Stunden. Bei Berücksichtigung des amerikanischen BEI-Wertes für TCA von 100 mg/l wurde bei 5 von 49 Arbeitnehmern (10,2 %) eine Überschreitung des Toleranzwertes beobachtet. Der in seiner Bedeutung umstrittene Summenwert von TCA plus TCE (amerikanischer BEI-Wert 300 mg/l) wurde bei 3 der 49 Arbeitnehmer (6,1 %) überschritten.

Ausblick

Die biologische Überwachung hat sich neben der Raumluftmessung und der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung als dritter Grundpfeiler der Überwachung von Arbeitnehmern mit chemischen Expositionen etabliert. Die Möglichkeiten zur Bestimmung von Arbeitsstoffen oder ihren Metaboliten im biologischen Material werden immer grösser. So wurden in den letzten Jahren auch für die Beurteilung der Exposition mit Karzinogenen Fortschritte erzielt [18]. Anstrengungen sind vor allem notwendig zur direkten Herleitung von biologischen Toleranzwerten aus epidemiologischen Studien (Beziehung C in Abb. 1); zur besseren Bewertung der Gesundheitsgefährdung bei Exposition von zwei oder mehreren Arbeitsstoffen; und schliesslich zur Entwicklung geeigneter Beanspruchungsparameter zur Beurteilung der Reaktion des Organismus auf die innere Belastung.

Zusammenfassung

Für die Überwachung von Arbeitnehmern mit chemischen Expositionen am Arbeitsplatz hat sich neben Raumluftmessungen als Mass für die Umgebungsexposition und arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen zur Erkennung von toxischen Wirkungen durch den Arbeitsstoff die biologische Überwachung als Mass für die innere Belastung oder für eine Beanspruchung des Organismus als dritter Grundpfeiler etabliert. Mögliche Vorteile der biologischen Überwachung gegenüber der Raumluftmessung, praktische Probleme sowie der Stand des biologischen Monitoring im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen in der Schweiz im ersten Semester 1985 werden diskutiert.

Résumé

La surveillance biologique en milieu du travail

Les programmes de surveillance en milieu du travail se font par surveillance de l'environnement (évaluation de l'exposition externe par la mesure de la concentration des substances chimiques dans l'air ambiant), par le dépistage des effets toxiques (examen clinique) et par la surveillance biologique de l'exposition (mesure de la substance ou des ses métabolites dans divers milieux biologiques ou par la mesure d'effets biologiques nontoxiques corrélés avec la dose interne). Les objectifs, les avantages et les problèmes pratiques de la surveillance biologique sont discutés, l'état actuel de la surveillance biologique de la CNA est brièvement décrit.

Summary

Biological Monitoring of Working Environment

Exposure to industrial chemicals is assessed by ambient monitoring (external exposure/dose), by health surveillance (detection of adverse biological/health effects in exposed workers) and by biological monitoring (evaluation of the internal exposure of the organism to a chemical agent). Objectives, principal advantages and limitations of biological monitoring are discussed; the programs of biological monitoring as a part of the health surveillance of Swiss workers guided by the Swiss National Accident Insurance Fund are briefly summarized.

Literatur

- [1] *Astrand I. et al.*, Exposure to xylene and ethylbenzene, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4, 185–194 (1978)
- [2] *Astrand I. et al.*, Exposure to methylene chloride, *Scand. J. Work Environ. Health*, 1, 78–94 (1975)
- [3] *Carlsson A.*, Exposure to toluene, *Scand. J. Work Environ. Health*, 8, 43–55 (1982)
- [4] *Astrand I. et al.*, Exposure to trichlorethylene, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4, 199–211 (1976)
- [5] *Astrand I. et al.*, Uptake of solvents from the lungs, *British J. of Industrial Medicine*, 42, 217–218 (1985)
- [6] *Creasey N. et al.*, Mechanism of action of accelerants, *British J. of Dermatology*, 85, 368–380 (1971)
- [7] *Grasso P. et al.*, Methods of measuring and factors affecting percutaneous absorption, *Journal of Soc. Cosmet. Chem.*, 23, 481–521 (1972)
- [8] *Engström K. et al.*, Percutaneous absorption of m-xylene in man, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 39, 181–189 (1977)
- [9] *Riihimäki V. et al.*, Percutaneous absorption of solvent vapors in man, *Scand. J. Work Environ. Health*, 4, 73–85 (1978)
- [10] *Riihimäki V. et al.*, Percutaneous absorption of m-xylene from a mixture of m-xylene and isobutyl alcohol in man, *Scand. J. Work Environ. Health*, 5, 143–150 (1979)
- [11] *Lauwerys R. R. et al.*, Biological surveillance of workers exposed to Dimethylformamide and the influence of skin protection on percutaneous absorption, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 45, 189–203 (1980)
- [12] *Adamsson E. et al.*, Pulmonary and gastrointestinal exposure to cadmium oxide dust in a battery factory, *Environ Health Perspectives*, 28, 219–222 (1979)
- [13] *Schaller K. H. et al.*, Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte: BAT-Werte für Blei und seine anorganischen Verbindungen, *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin*, 15, 277–287 (1980)
- [14] *Nottbohm L. et al.*, Epidemiologische Untersuchung über die Beziehung zwischen beruflicher Bleiexposition und Bleiaufnahme, *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin*, 15, 26–31 (1980)
- [15] *Aitio A. et al.*, Skin absorption as a source of error in biological monitoring, *Scand. J. Work Environ. Health*, 10, 317–320 (1984)
- [16] *Roels H. et al.*, Comparison of renal function and psychomotor performance in workers exposed to elemental mercury, *Int. Arch. Occup. Env. Health*, 50, 77–83 (1982)
- [17] *Roels H. et al.*, The critical concentration of cadmium in renal cortex and in urine in man, *Lancet I.*, 221–224 (1979)
- [18] *Vainio H.*, Current trends in the biological monitoring of exposure to carcinogens, *Scand. J. Work Environ. Health*, 11, 1–6 (1985)