

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## Addendum zu Cobalt und Cobaltverbindungen

### Beurteilungswerte in biologischem Material

S. Schmitz-Spanke<sup>1</sup>, H. Drexler<sup>2,\*</sup>, A. Hartwig<sup>3,\*</sup>, MAK Commission<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup> Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

<sup>2</sup> Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

<sup>3</sup> Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>4</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* E-Mail: H. Drexler ([hans.drexler@fau.de](mailto:hans.drexler@fau.de)), A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

**Keywords:** Cobalt; Cobaltverbindungen; Biologischer Leitwert; BLW; Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert; BAR; Hintergrundbelastung; Expositionäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe; EKA

**Citation Note:** Schmitz-Spanke S, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Addendum zu Cobalt und Cobaltverbindungen. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Jul;3(3):1546-1570]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/bb744048verd0023\\_w](https://doi.org/10.34865/bb744048verd0023_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb744048verd0023>

**Addendum abgeschlossen:** 18 Jan 2017

**Erstveröffentlichung (Online):** 26 Jul 2018

*Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.*



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

# Addendum to Cobalt and cobalt compounds

## [Cobalt und Cobaltverbindungen, Addendum]

### BAT Value Documentation in German language

S. Schmitz-Spanke<sup>1</sup>, H. Drexler<sup>2,\*</sup>, A. Hartwig<sup>3,\*</sup>, MAK Commission<sup>4,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.bb744048verd0023

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has derived a biological guidance value at the workplace ("Biologischer Leitwert", BLW) and a biological reference value ("Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert", BAR) and has re-evaluated the exposure equivalents for carcinogenic substances (EKA) for cobalt and cobalt compounds [CAS No. 7440-48-4] in 2017. Available publications are described in detail.

The evaluation of the BLW was based on the association between urinary concentration of cobalt to characterize the internal exposure and cardiotoxicity as critical effect. Moderate restrictive lung dysfunctions and slight interferences with thyroid metabolism (hypothyroidism) were observed at urinary cobalt concentrations of 79 µg/l urine and 84 µg/l urine, respectively. At urinary concentrations of 38 µg cobalt/l urine and 36 µg cobalt/l urine no adverse effects of restrictive lung dysfunction and cardiotoxicity were observed. Therefore, a BLW of 35 µg/l urine was derived. The sampling time is for long-term exposures at the end of the shift after several shifts.

In some biomonitoring studies, the excretion of cobalt in urine of persons occupationally not exposed to cobalt was examined. Due to geogenic differences, a German study was considered for the evaluation, where urine samples of 87 adults were analyzed and a 95th percentile of 1.53 µg cobalt/l urine was recorded. These results are in good accordance with other international studies. Therefore, a BAR of 1.5 µg cobalt/l urine was evaluated. The relationships between the concentration of cobalt in ambient air and that in urine derived from the more recent studies are in good accordance with the present EKA. The Commission therefore retains the EKA already derived in 1986 and extended in 2006 in the lower range between the concentration of cobalt in the air and in urine.

#### Keywords

Cobalt; Arbeitsstoff; biologischer Leitwert; BAT-Wert; BLW; EKA; BAR; biologischer Toleranzwert; Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert; Toxizität

#### Author Information

<sup>1</sup> Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen

<sup>2</sup> Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft; Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen

<sup>3</sup> Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

<sup>4</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* Email: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu),  
MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

# Addendum zu Cobalt und Cobaltverbindungen

**BLW (2017)**

**35 µg Cobalt/L Urin**

Probenahmezeitpunkt: bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten

**EKA (2017)**

Es ergibt sich folgende Korrelation zwischen äußerer und innerer Belastung:

Luft Cobalt [mg/m <sup>3</sup> ]	Urin Cobalt [µg/L]
0,005	3
0,010	6
0,025	15
0,050	30
0,100	60
0,500	300

Probenahmezeitpunkt: bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten

**BAR (2017)**

**1,5 µg Cobalt/L Urin**

Probenahmezeitpunkt: bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten

**MAK-Wert**

–

Hautresorption (2008)

H

Krebserzeugende Wirkung (1971)

Kategorie 2

## 16 Reevaluierung

Im Jahr 2001 wurde für Cobalt und seine Verbindungen (in Form atembarer Stäube/Aerosole) die Einstufung von 1971 in die Kategorie 2 für krebserzeugende Substanzen bestätigt. Basis dafür war die kanzerogene Wirkung bei Inhalationsversuchen an Ratten und Mäusen (Greim 2001).

## 1548 BAT Value Documentation

1986 wurde eine EKA-Korrelation zwischen den Konzentrationen von Cobalt in der Luft und im Vollblut bzw. im Urin abgeleitet (BAT Documentation 1989). 2006 wurde die EKA-Korrelation zwischen Cobalt in der Luft und Cobalt im Blut ausgesetzt (BAT Documentation 2007). Begründet wurde dies damit, dass die Konzentrationen von Cobalt im Urin etwa 10-mal höher als diejenigen in Blut sind, und Cobaltbestimmungen im Urin sowohl diagnostisch wie auch analytisch zuverlässiger zu erfassen sind. Zudem ist die Gewinnung von Urin nicht invasiv.

Im vorliegenden Addendum werden ein BLW und ein BAR abgeleitet. Im Zuge dieser Ableitung wurde auch die EKA-Korrelation anhand von Daten aus der neueren Literatur überprüft.

### 16.1 Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung

In Tabelle 1 wurden die Ergebnisse von Studien zusammengefasst, bei denen den inneren Belastungen mit Cobalt biologische Effekte zugeordnet wurden.

#### 16.1.1 Arbeitsmedizinische Studien

In zwei dänischen Porzellanmanufakturen untersuchten Prescott et al. in einer Querschnittsstudie Porzellanmalerinnen (Prescott et al. 1992). Die mittleren Cobaltkonzentrationen im Urin betrugen 0,2 µg/mmol Kreatinin (~ 2,12 µg/L) bei den Arbeiterinnen, die mit unlöslichen Cobaltfarben arbeiteten, und 1,17 µg/mmol Kreatinin (~ 12,4 µg/L) bei denjenigen, die teilweise lösliche Cobaltfarben verarbeiteten. Bei den Arbeiterinnen mit der höheren Ausscheidung wurden im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv signifikant höhere Konzentrationen von Thyroxin ( $T_4$ ) und freiem  $T_4$  ( $fT_4$ ) gemessen. Da die beobachteten Hormonschwankungen noch im Normbereich lagen, der TSH-Spiegel unbeeinflusst war und eine postulierte Cobaltwirkung eher zu einer Hypothyreose führen sollte, werden die Effekte nicht als Antwort auf eine Exposition gegen Cobalt gewertet.

In der Fabrik, in der teilweise lösliche Cobaltfarben verarbeitet wurden, wurde bereits früher eine Querschnittsstudie durchgeführt, bei der außer den 46 Porzellanmalerinnen 51 nicht gegenüber Cobalt exponierte Malerinnen als Referenzkollektiv einbezogen wurden (Raffn et al. 1988). Die Porzellanmalerinnen waren vor Einführung technischer Verbesserungen in der Vergangenheit hoch gegen Cobalt exponiert. Sie wurden zweimal untersucht, unmittelbar nach einem ca. sechswöchigen Urlaub und nachdem sie für vier Wochen die Arbeit wieder aufgenommen hatten. Bei der ersten Messserie betrug die Cobaltausscheidung im Urin 81,6 nmol/L (~ 4,8 µg/L), etwa vier Wochen nach Wiederaufnahme der Tätigkeit bei der zweiten 1308 nmol/L (~ 77 µg/L). Die weiteren Untersuchungen umfassten die Aufzeichnung des EKG, eine Spirometrie und die Bestimmung von Blutparametern. Bis auf eine nicht signifikante Erhöhung der Herzfrequenz wurden keine kardialen Effekte beobachtet. Exponierte Malerinnen zeigten eine Obstruktion und eine geringe, aber signifikante Erniedrigung des Hämatokrits (Hkt) und des mittleren korpuskulären

Volumens (MCV). Keine dieser Veränderungen wurde mit der Cobaltexposition in Verbindung gebracht. Die obstruktiven Veränderungen wurden mit der zurückliegenden hohen Cobaltbelastung bzw. mit der Staubwirkung erklärt.

Atemwegssensibilisierende Effekte wurden in den Studien von Kusaka et al. (1986) und Roto (1980) beschrieben.

Bei Arbeitern einer belgischen Cobaltraffinerie und Kontrollen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten mögliche Folgen der Cobaltexposition für Herz, Lunge, Schilddrüse und Blutbild untersucht. Die ersten Untersuchungen wurden 1993 durchgeführt (Swennen et al. 1993). Zu diesem Zeitpunkt schieden die 82 Arbeiter im Mittel 69,8 µg Cobalt/g Kreatinin (geometrischer Mittelwert, GM) aus, was ca. 84 µg Cobalt/L Urin entspricht. Die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone waren erniedrigt ohne klinische Relevanz. Hämatokrit, Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl nahmen ab. Keine bedeutsamen Veränderungen fanden sich bei der Kreatinkinase des Myokardtyps (CK-MB) und bei Prokollagen-III-Peptid. Für die von den Arbeitern angegebene Kurzatmigkeit fand sich kein Korrelat bei den spirometrischen Untersuchungen bzw. auf der Röntgenaufnahme des Thorax.

Die Arbeitsgruppe um Lantin führte in der gleichen Anlage von Februar 2008 bis August 2009 Untersuchungen von 249 Arbeitern durch (Lantin et al. 2011, 2013). Die mediane Ausscheidung von Cobalt betrug 3,9 µg/g Kreatinin (~4,68 µg Cobalt/L Urin). Blutbild, Schilddrüsenhormone, EKG bzw. Echokardiografie zeigten keine Veränderungen infolge der Cobaltexposition.

Bezüglich der kardialen (EKG) und pulmonalen Effekte (Spirometrie, Röntgen-Thorax) wurden 146 Arbeiter einer schwedischen Hartmetallfabrik untersucht (Alexandersson und Atterhög 1980). Die Arbeiter, die einer Raumluftkonzentration von 0,01 mg Cobalt/m<sup>3</sup> (entspricht nach der EKA-Korrelation ~6 µg Cobalt/L Urin) ausgesetzt waren, wiesen EKG-Veränderungen auf, die jedoch der Exposition gegen Schneidöl zugeordnet wurden. Für eine nicht Cobalt-assoziierte Veränderung spricht auch, dass in der Gruppe, die gegen 0,06 mg Cobalt/m<sup>3</sup> (entspricht nach der EKA-Korrelation ~36 µg/L Urin) exponiert war, keine Auffälligkeiten im EKG auftraten. In dieser Gruppe wurden dagegen obstruktive Lungenveränderungen beobachtet.

In einer finnischen Cobaltfabrik wurden die kardialen und pulmonalen Funktionen bei den Arbeitern untersucht (Linna et al. 2003, 2004). Die Cobaltexposition in der hochexponierten Gruppe lag 1977–1986 im Mittel bei 0,1 mg/m<sup>3</sup> und 1987–2000 bei 0,06 mg/m<sup>3</sup> (grafische Darstellung der durchschnittlichen Expositionen). Für diese Gruppe geben die Autoren bei den echokardiographischen Untersuchungen eine verlängerte isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) an. Die Normwerte der untersuchten Altersgruppe (Median 45 Jahre) liegen laut der gültigen Empfehlungen (Nagueh et al. 2009) bei  $74 \pm 7$  ms. In dem untersuchten Kollektiv lagen sie in der Kontrollgruppe bei  $49,7 \pm 10$  ms und in der höher belasteten Gruppe bei  $53,3 \pm 7,9$  ms. Hier scheint ein systematischer Fehler vorzuliegen. Generell gilt die IVRT als schwaches Kriterium für eine diastolische Dysfunktion und als anfällig für Messfehler. Für die Dezelerationszeit wurden keine Abweichungen von klinischen

## 1550 BAT Value Documentation

Normalbefunden beobachtet. Innerhalb des Normbereiches wurden jedoch diskrete Veränderungen gefunden.

Gennart und Lauwers (1990) untersuchten 48 Arbeiter einer belgischen Fabrik für Diamant-Cobalt-Kreissägen und 23 Kontrollpersonen spirometrisch. Bei Diamant-Cobalt-Kreissägen geht man von einer Exposition gegenüber Cobalt ohne einer zusätzlichen Exposition gegenüber Wolfram aus. Exponierte gaben im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant häufiger Symptome wie Husten, Auswurf und Dyspnoe an und hatten signifikant schlechtere Werte bezüglich FVC und FEV1 in der Lungenfunktion als Kontrollen, lagen insgesamt mit ihren Ergebnissen aber noch im Normbereich. Bei Arbeitern mit einer längeren Beschäftigungszeit und einer Ausscheidung von 66,1 µg Cobalt/g Kreatinin (~ 79 µg/L) war im Gegensatz zu Arbeitern mit einer Beschäftigungsdauer von weniger als fünf Jahren und einer inneren Belastung von 31,6 µg/g Kreatinin (~ 38 µg/L) die Lungenfunktion im Sinne einer Restriktion beeinträchtigt.

Cobaltgießer zeigten keine hämatologischen oder kardiologischen Veränderungen bei einer Konzentration von Cobalt im Blut von 26 µg/L (Paustenbach et al. 2013), was ca. 312 µg Cobalt/L Urin entspricht (Angerer et al. 1985).

Bei Beschäftigten eines chemischen Betriebs zur Herstellung von Cobaltsalzen wurden hämatologische und pulmonale Effekte untersucht (Morgan 1983). Weder das Blutbild noch die Röntgenaufnahme des Thorax, die Spirometrie oder das EKG zeigten pathologische Veränderungen bei einer mittleren inneren Belastung von 340 µg Cobalt/L Urin.

Beschäftigte in einer schwedischen Hartmetallfabrik wurden spirometrisch untersucht (Rehfisch et al. 2012). Je nach Höhe der Exposition wurden die Beschäftigten in vier Kategorien (0–3) eingeteilt. Die Autoren beschreiben eine konzentrationsabhängige, nicht signifikante Abnahme der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1), wobei diese Abnahme noch innerhalb der alterstypischen Einschränkung dieses Parameters liegt.

### 16.1.2 Studien außerhalb der Arbeitsmedizin

Cobaltsalz wurde früher Bier zur Stabilisierung des Bierschaums zugesetzt, was bei unterernährten alkoholabhängigen Biertrinkern zu tödlichen Kardiomyopathien führte (Kesteloot et al. 1968). Möglicherweise wurde dieser Effekt durch eine Reduktion des Serumalbumins infolge der Mangelernährung hervorgerufen. Hierdurch stieg vermutlich die Konzentration des freien Cobalts an, was wiederum die verstärkten adversen Effekte hervorrief. Kesteloot et al. (1968) untersuchten deshalb normal ernährte Biertrinker, bei denen weder EKG, Echokardiographie, Röntgen-Thorax noch Blutbild auf pathologische Veränderungen infolge des Cobaltkonsums hinwiesen. Basierend auf dem kinetischen Modell von Finley et al. (2012) und Paustenbach et al. (2013) ergibt sich bei diesem Kollektiv eine innere Belastung von 34 µg Cobalt/L Blut (~ 408 µg/L Urin).

In einer Studie von Tvermoe et al. (2014) nahmen gesunde Probanden für 90 Tage 1 mg Cobalt pro Tag oral auf. Die Probanden wurden umfassend auf kardiale, thyreoidale, hämatologische und neurologische Effekte untersucht. Eine klinisch signi-

fikante Änderung der analysierten Parameter wurde nicht beobachtet. Bei der gleichen oralen Dosierung lag die Cobaltkonzentration im Blut bei den weiblichen Testpersonen deutlich höher als bei den männlichen. Als mögliche Erklärung wurde der erhöhte Eisenbedarf von Frauen angeführt, da Eisen und Cobalt über den gleichen Mechanismus aufgenommen werden.

Cobalt(II)-Ionen scheinen über HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor) die Erythropoetin-abhängige Neubildung von Erythrozyten zu stimulieren. Bei gesunden Erwachsenen wirkt Cobalt erythropoetisch (Davis und Fields 1958) ab einer Konzentration von 320  $\mu\text{g}/\text{L}$  Blut, was einer Konzentration im Urin von 3840  $\mu\text{g}/\text{L}$  entspricht. Bei anämischen Dialysepatienten (Bowie und Hurley 1975) stimuliert Cobalt ab einer Konzentration von 600  $\mu\text{g}/\text{L}$  Blut die Erythropoese (entspricht ca. 7200  $\mu\text{g}/\text{L}$  Urin) (Paustenbach et al. 2013).

Wie bereits erwähnt, hemmt Cobalt die Iodaufnahme der Schilddrüse. Bei 12 gesunden Erwachsenen nahm die Iod-131-Aufnahme während und nach einer zweiwöchigen oralen Aufnahme von 150 mg Cobalt pro Tag deutlich ab (Roche und Larysse 1956). Nach Paustenbach et al. (2013) entspricht diese Dosierung einer Konzentration von 300  $\mu\text{g}/\text{L}$  Blut (~3600  $\mu\text{g}$  Cobalt/L Urin).

### **16.1.3 Kasuistiken bei Endoprothesenträgern**

Cobalt-Belastungen außerhalb der Arbeitsmedizin werden bei Endoprothesenträgern beschrieben. Die berichteten Cobaltkonzentrationen lagen bei diesen Patienten zwischen 168 und 78 252  $\mu\text{g}/\text{L}$  Urin (s. Abbildung 1). In Tabelle 2 sind Kasuistiken über die systemische Toxizität von Cobalt, das aus Metallimplantaten freigesetzt wurde, zusammengefasst. Die niedrigste Konzentration, bei der eine Kardiomyopathie diagnostiziert wurde, betrug 163  $\mu\text{g}$  Cobalt/L Urin (Machado et al. 2012). Als weitere Risikofaktoren wurden bei diesem Patienten Übergewicht und ein Diabetes mellitus Typ II beschrieben, wobei sich die kardialen Symptome nach der Revision der Hüftprothese besserten. Ab 276  $\mu\text{g}$  Cobalt/L Urin war die auditive Wahrnehmung gestört, teilweise wurden eine Retinopathie und eine Atrophie des N. opticus beschrieben. Im Zusammenhang mit beruflichen Expositionen wurden derartige Effekte bisher nicht genannt. Bei Konzentrationen über 4700  $\mu\text{g}/\text{L}$  wurde über eine beeinträchtigte Schilddrüsenfunktion berichtet.

## **16.2 Evaluierung eines Biologischen Leitwerts**

Für die Evaluierung des Biologischen Leitwerts stellt der atemwegssensibilisierende Effekt von Cobalt keinen Endpunkt dar, da er nicht aus einer systemischen inneren Belastung resultiert. Kritischer ist eine Lungenfibrose zu bewerten, wobei gerade in der Hartmetallindustrie die Koexposition gegen Wolfram eine entscheidende Rolle in der Genese spielt (Lison 1996). Daher werden die Befunde von Arbeitern aus der Hartmetallindustrie nicht berücksichtigt.

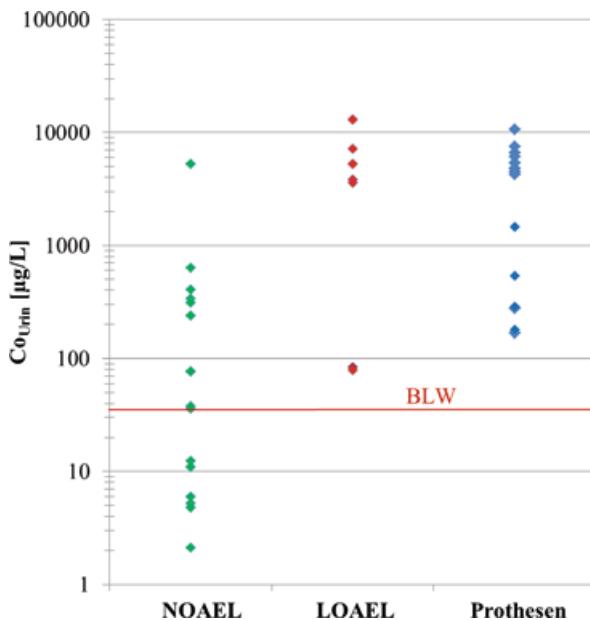
Bei einer Konzentration von 84  $\mu\text{g}/\text{L}$  Urin wurden bei Arbeitern in einer Cobaltraffinerie veränderte Laborwerte im Sinne einer Hypothyreose erhoben (Swennen

et al. 1993). Bei einer Konzentration von 79 µg/L Urin traten bei Arbeitern in der Herstellung von Diamantkreissägen restriktive Ventilationsstörungen auf. Arbeiter, die eine Konzentration von 38 µg Cobalt/L Urin aufwiesen, zeigten keine adversen Veränderungen in den spirometrischen Untersuchungen (Gennart und Lauwerys 1990).

Als kritischer Endpunkt für die Ableitung eines Grenzwertes an der systemischen Toxizität wird die kardiotoxische Wirkung von Cobalt und Cobaltverbindungen angesehen. Bei einer Konzentration von ca. 36 µg Cobalt/L Urin (berechnet aus Luftwerten unter Berücksichtigung der EKA-Korrelation) wurden bei Arbeitern in einer finnischen Cobaltproduktion echokardiographische Befunde erhoben, die keine eindeutigen kardiotoxischen Effekte zeigten: klinische Symptome fehlten, die Befunde lagen innerhalb der Normwerte der aktuellen Empfehlungen für echokardiographische Untersuchungen und nur zwei Parameter zeigten geringe Abweichungen (Linna et al. 2003, 2004).

**Es wird daher ein BLW von 35 µg Cobalt/L Urin abgeleitet.**

Die Probenahme sollte bei Langzeitexposition am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten erfolgen.



**Abb. 1** NOAEL und LOAEL der Cobaltbelastung im Urin (Studien s. Tabelle 1) sowie Cobaltkonzentrationen im Urin von symptomatischen Patienten nach Prothesenimplantation (Studien s. Tabelle 2)

### 16.3 Evaluierung der EKA-Korrelation

Seit der letzten Reevaluierung sind verschiedene Studien erschienen, bei denen die Beziehungen zwischen äußerer und innerer Belastung untersucht worden sind (s. Tabelle 3).

In Spanien wurde ein Kollektiv von 20 Arbeitern in der Hartmetallindustrie untersucht, die im Mittel sieben Jahre exponiert waren (Torra et al. 2005). Die Cobaltkonzentration in der Luft wurde sowohl stationär als auch personenbezogen bestimmt. Bei einer mittleren Cobaltkonzentration in der Raumluft von  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  betrug die mittlere Ausscheidung im Urin  $46 \mu\text{g}/\text{g}$  Kreatinin.

Yokota et al. (2007) führten bei Arbeitern, die Nickel-Wasserstoff-Akkumulatoren herstellten, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen personenbezogene Raumluftmessungen durch. Im Urin wurden zu Beginn und am Ende der Schicht die Nickel- und Cobaltkonzentrationen bestimmt. Die 16 Arbeiter waren zwischen 0,5 und 7 Jahre (im Mittel 3,5 Jahre) in der Fabrik tätig und waren gegen ein Gemisch aus metallischem Cobalt, Cobaltoxyhydroxid und Nickelhydroxid exponiert, wobei sie Staubmasken als persönliche Schutzmaßnahme trugen. Der Zusammenhang zwischen den Cobaltkonzentrationen im Urin nach Schichtende und in der Luft (gemittelt über die Schichtdauer) wurde mit der Gleichung  $\text{Co } (\mu\text{g}/\text{L}) = 15,8 + 243,8 \cdot \text{Co Luft } (\text{mg}/\text{m}^3)$  angegeben. Das relativ geringe Bestimmtheitsmaß von 0,491 ( $p<0,01$ ) wurde mit dem Tragen der Staubmasken erklärt.

Bei 16 Arbeitern, die in einer Fabrik bei der Herstellung digitaler Videokassetten gegen Cobaltoxid exponiert waren, wurde die Raumluftmessung ebenfalls personenbezogen durchgeführt und mit der Cobaltkonzentration im Urin nach Schichtende korreliert (Fujio et al. 2009). Arbeiter, die eine Staubmaske trugen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden die Konzentrationen an drei Tagen in 60 Proben bestimmt. Bis auf eine Probe lagen alle Raumluftkonzentrationen unter  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Für Raumluftkonzentrationen unter  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  wurde eine signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,76 ( $p<0,01$ ) und der Regressionsgleichung  $\text{Co } (\mu\text{g}/\text{g} \text{ Kreatinin}) = 3,02 + 1050 \cdot \text{Co Luft } (\text{mg}/\text{m}^3)$  ermittelt.

Die Arbeitsgruppe um Martin benutzte Daten, die 1988 und 1993 erhoben wurden, um ein toxikokinetisches Modell zu überprüfen (Martin et al. 2010). Während einer Arbeitswoche wurden bei 16 Arbeitern aus zwei Fabriken, die Schneidewerkzeuge aus Hartmetall herstellten, die Cobaltkonzentrationen personenbezogen in der Raumluft und im Urin gemessen. Die Konzentrationen lagen in der Luft zwischen  $4,9$  und  $144,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und im Urin zwischen  $1,6$  und  $16,4 \mu\text{g}/\text{g}$  Kreatinin bzw.  $2,3$  und  $15,5 \mu\text{g}/\text{L}$ . Die angegebenen Cobaltkonzentrationen in Luft und Urin, wobei nur der geometrische Mittelwert der gesammelten Proben einer Person aufgeführt wurde, ergeben folgende Beziehung:  $\text{Co } (\mu\text{g}/\text{g} \text{ Kreatinin}) = 3,63 + 103,1 \cdot \text{Co Luft } (\text{mg}/\text{m}^3)$  mit einem Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,75$ . Wird die Ausscheidung nicht auf Kreatinin bezogen, ergibt sich die Beziehung  $\text{Co } (\mu\text{g}/\text{L}) = 5,06 + 91 \cdot \text{Co Luft } (\text{mg}/\text{m}^3)$  ( $R^2 = 0,49$ ).

Bei 55 Arbeitern, die im Mittel 11 Jahre in der Produktion von Schneidewerkzeugen aus Hartmetall arbeiteten, wurden die Cobaltkonzentrationen in Blut, Plasma und Spontanurin bestimmt. Die Konzentrationen in der Luft wurden stationär in den verschiedenen Bereichen gemessen (De Palma et al. 2010). Die Autoren be-

## 1554 BAT Value Documentation

schrieben eine positive Korrelation zwischen den Cobaltkonzentrationen in der Luft und in Blut (0,58), Plasma (0,53) bzw. Urin (0,50).

In Tabelle 4 sind die Regressionsgleichungen verschiedener Studien und die entsprechenden EKA-Korrelationen angegeben. Die Korrelation in der Studie von Yokota et al. (2007) wurde durch das Tragen von Staubmasken beeinträchtigt. In der zweiten Studie der gleichen Arbeitsgruppe (Fujio et al. 2009) wurden deshalb nur Arbeiter berücksichtigt, die keine Staubmasken trugen. Außerdem wurden in dieser Studie die Arbeiter nur gegen Cobaltoxid und nicht wie in den Studien von Martin et al. (2010), De Palma et al. (2010) und Torra et al. (2005) gegen Gemische aus Cobalt und Wolfram exponiert. Es fällt auf, dass die Regressionsgerade bei Mischexpositionen aus Hartmetallen deutlich flacher zu verlaufen scheint als bei der alleinigen Exposition gegen Cobalt. In der Studie von Fujio et al. (2009) wird eine der EKA-Korrelation vergleichbare Beziehung zwischen der äußereren und inneren Belastung abgeleitet. In der Arbeit von Torra et al. (2005) entsprach eine mittlere Konzentration von 100 µg Cobalt/m<sup>3</sup> in der Raumluft einer Ausscheidung von 55,2 µg Cobalt/L Urin (bei einer angenommenen Kreatininausscheidung von 1,2 g/24 h). Auch dieser Wert kommt der EKA-Korrelation sehr nahe.

### Die EKA-Korrelation für Cobalt und Cobaltverbindungen wird daher bestätigt und in den Niedrigdosisbereich extrapoliert.

Es ergibt sich folgende Korrelation zwischen äußerer und innerer Belastung:

Luft	Urin
Cobalt [mg/m <sup>3</sup> ]	Cobalt [µg/L]
0,005	3
0,010	6
0,025	15
0,050	30
0,100	60
0,500	300

Probenahmezeitpunkt: bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten

## 16.4 Evaluierung eines Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwerts (BAR)

Seit 2006 wurden verschiedene Studien publiziert, in denen die Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung untersucht wurde (s. Tabelle 5). Die Mittel- und Medianwerte für Cobaltkonzentrationen im Urin liegen zwischen 0,34 und 1,5 µg/L.

In der Studie von De Palma et al. (2010) wurde bei 34 Personen der Allgemeinbevölkerung in Italien ein 95. Perzentil von 1,16 µg Cobalt/L Urin (0,08–1,21 µg/L Urin) festgestellt. Die US-amerikanische Umweltstudie für 2013–2014 gibt ein 95. Per-

zentil von 1,23 µg Cobalt/L Urin (1,17–1,34 µg/L Urin) für die Bevölkerung mit einem Alter über 20 Jahren an (CDC 2017). Gemessen wurde die Konzentration bei 1811 Probanden. In den Jahren 1999 bis 2010 schwankte das 95. Perzentil zwischen 1,06 und 1,35 µg/L Urin bei dieser Bevölkerungsgruppe. Insgesamt liegt die Cobaltkonzentration bei Frauen und in der Gruppe der 12–19-jährigen höher.

Heitland und Köster (2006) ermittelten bei 87 Erwachsenen in Deutschland eine Hintergrundbelastung durch Cobalt von 1,53 µg/L Urin.

Die Ergebnisse aus internationalen Studien zur Hintergrundbelastung mit Cobalt ergeben einen Hintergrundwert von 1,2 µg Cobalt/L Urin. Der BAR wird aus den in Deutschland erhobenen Daten von Heitland und Köster (2006) abgeleitet, um ggf. auch regionale/geogene Einflussfaktoren mit zu berücksichtigen.

Basierend auf diesen Überlegungen wird ein

### **BAR von 1,5 µg Cobalt/L Urin**

festgelegt.

Die Probenahme sollte bei Langzeitexposition am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten erfolgen.

## **17 Literatur**

- Afridi HI, Kazi TG, Kazi NG, Jamali MK, Arain MB, Sirajuddin Kandhro GA, Shah AQ, Baig JA (2009) Evaluation of arsenic, cobalt, copper and manganese in biological samples of steel mill workers by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Toxicol Ind Health* 25: 59–69
- Alexandersson R, Atterhög JH (1980) Studies on effects of exposure to cobalt. VII. Heart effects of exposure to cobalt in the Swedish hard-metal industry. *Arbete och Hälsa* 9: 2–21 (in Swedish)
- Allen LA, Ambardekar AV, Devaraj KM, Maleszewski JJ, Wolfel EE (2014) Clinical problem-solving. Missing elements of the history. *N Engl J Med* 370: 559–566
- Angerer J, Heinrich R, Szadkowski D, Lehnert G (1985) Occupational exposure to cobalt powder and salts biological monitoring and health effects. In: Lekkas TD (Hrsg) International Conference on Heavy Metals in the Environment, Athens, September 1985, Band 2, Edinburgh, Scotland, UK, 11–13
- Apel W, Stark D, Stark A, O'Hagan S, Ling J (2013) Cobalt-chromium toxic retinopathy case study. *Doc Ophthalmol* 126: 69–78
- Bowie EA, Hurley PJ (1975) Cobalt chloride in the treatment of refractory anaemia in patients undergoing long-term haemodialysis. *Aust N Z J Med* 5: 306–314
- Dahms K, Sharkova Y, Heitland P, Pankuweit S, Schaefer JR (2014) Cobalt intoxication diagnosed with the help of Dr House. *Lancet* 383: 574
- Davis JE, Fields JP (1958) Experimental production of polycythaemia in humans by administration of cobalt chloride. *Proc Soc Exp Biol Med* 99: 493–495
- De Palma G, Manini P, Sarnico M, Molinari S, Apostoli P (2010) Biological monitoring of tungsten (and cobalt) in workers of a hard metal alloy industry. *Int Arch Occup Environ Health* 83: 173–181
- Greim H (Hrsg) (2001) Cobalt. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, 33. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim

## 1556 BAT Value Documentation

- Finley BL, Monnot AD, Gaffney SH, Paustenbach DJ (2012) Dose-response relationships for blood cobalt concentrations and health effects: a review of the literature and application of a biokinetic model. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 15: 493–523
- Fujio T, Jyoyama Y, Yasui S, Michitsuji H, Sanemori C, Ishihara H, Honsako A, Uemura O, Sakamoto F, Miyaye H, Ueta Y, Fukuda M, Yamada S (2009) Cobalt concentration in urine as an indicator of occupational exposure to low level cobalt oxide. *J UOEH* 31: 243–257
- Gennart JP, Lauwers R (1990) Ventilatory function of workers exposed to cobalt and diamond containing dust. *Int Arch Occup Environ Health* 62: 333–336
- Heitland P, Köster HD (2006) Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clin Chim Acta* 365: 310–318
- Ikeda T, Takahashi K, Kabata T, Sakagoshi D, Tomita K, Yamada M (2010) Polyneuropathy caused by cobalt-chromium metallosis after total hip replacement. *Muscle Nerve* 42: 140–143
- Kesteloot H, Roelandt J, Willems J, Claes JH, Joossens JV (1968) An enquiry into the role of cobalt in the heart disease of chronic beer drinkers. *Circulation* 37: 854–864
- Kusaka Y, Yokoyama K, Sera Y, Yamamoto S, Sone S, Kyono H, Shirakawa T, Goto S (1986) Respiratory diseases in hard metal workers: an occupational hygiene study in a factory. *Br J Ind Med* 43: 474–485
- Lantin AC, Mallants A, Vermeulen J, Speybroeck N, Hoet P, Lison D (2011) Absence of adverse effect on thyroid function and red blood cells in a population of workers exposed to cobalt compounds. *Toxicol Lett* 201: 42–46
- Lantin A-C, Vermeulen J, Mallants A, Vanoverschelde J-L, Speybroeck N, Swennen B, Hoet P, Lison D (2013) Occupational exposure to cobalt is not associated with incipient signs of dilated cardiomyopathy in a Belgian refinery. *Occup Environ Med* 70: 386–392
- Linna A, Oksa P, Palmroos P, Roto P, Laippala P, Uitti J (2003) Respiratory health of cobalt production workers. *Am J Ind Med* 44: 124–132
- Linna A, Oksa P, Groundstroem K, Halkosaari M, Palmroos P, Huikko S, Uitti J (2004) Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart. *Occup Environ Med* 61: 877–885
- Lison D (1996) Human toxicity of cobalt-containing dust and experimental studies on the mechanism of interstitial lung disease (hard metal disease). *Crit Rev Toxicol* 26: 585–616
- Machado C, Appelbe A, Wood R (2012) Arthroprosthetic cobaltism and cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 21: 759–760
- Mao X, Wong AA, Crawford RW (2011) Cobalt toxicity - an emerging clinical problem in patients with metal-on-metal hip prostheses? *Med J Aust* 194: 649–651
- Martin A, Bois FY, Pierre F, Wild P (2010) Occupational exposure to cobalt: a population toxicokinetic modeling approach validated by field results challenges the biological exposure index for urinary cobalt. *J Occup Environ Hyg* 7: 54–62
- Morgan LG (1983) A study into the health and mortality of men exposed to cobalt and oxides. *J Soc Occup Med* 33: 181–186
- Nagueh SF, Appleton CP, Gildebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A (2009) Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 10: 165–193
- Ng SK, Ebneter A, Gilhotra JS (2013) Hip-implant related chorio-retinal cobalt toxicity. *Indian J Ophthalmol* 61: 35–37
- Ohashi F, Fukui Y, Takada S, Moriguchi J, Ezaki T, Ikeda M (2006) Reference values for cobalt, copper, manganese, and nickel in urine among women of the general population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 80: 117–126

- Oldenburg M, Wegner R, Baur X (2009) Severe cobalt intoxication due to prosthesis wear in repeated total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 24: 825.e815–825.e820
- Paustenbach DJ, Tvermoes BE, Unice KM, Finley BL, Kerger BD (2013) A review of the health hazards posed by cobalt. *Crit Rev Toxicol* 43: 316–362
- Pelclova D, Sklensky M, Janicek P, Lach K (2012) Severe cobalt intoxication following hip replacement revision: clinical features and outcome. *Clin Toxicol (Phila)* 50: 262–265
- Prescott E, Netterstrom B, Faber J, Hegedus L, Suadicani P, Christensen JM (1992) Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scand J Work Environ Health* 18: 101–104
- Raffn E, Mikkelsen S, Altman DG, Christensen JM, Groth S (1988) Health effects due to occupational exposure to cobalt blue dye among plate painters in a porcelain factory in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 14: 378–384
- Rehfisch P, Anderson M, Berg P, Lampa E, Nordling Y, Svartengren M, Westberg H, Gunnarsson LG (2012) Lung function and respiratory symptoms in hard metal workers exposed to cobalt. *J Occup Environ Med* 54: 409–413
- Rizzetti MC, Liberini P, Zarattini G, Catalani S, Pazzaglia U, Apostoli P, Padovani A (2009) Loss of sight and sound. Could it be the hip? *Lancet* 373: 1052
- Roche M, Larysse M (1956) Effect of cobalt on thyreoidal uptake of I131. *J Clin Endocrinol Metab* 16: 831–833
- Roto P (1980) Asthma, symptoms of chronic bronchitis and ventilatory capacity among cobalt and zinc production workers. *Scand J Work Environ Health* 6 Suppl 1: 1–49
- Steens W, Loehr JF, von Foerster G, Katzer A (2006) Chronic cobalt poisoning in endoprosthetic replacement. *Orthopade* 35: 860–864 (in German)
- Swennen B, Buchet JP, Stanescu D, Lison D, Lauwerys R (1993) Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal. *Br J Ind Med* 50: 835–842
- Torra M, Fernandez J, Rodamilans M, Navarro AM, Corbella J (2005) Biological monitoring of cobalt exposure: results in a non-exposed population and on workers of a hard metal manufacture. *Trace Elements Electrolytes* 22: 174–177
- Tower SS (2010) Arthroprosthetic cobaltism: neurological and cardiac manifestations in two patients with metal-on-metal arthroplasty. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 92: 2847–2851
- Tvermoes BE, Unice KM, Paustenbach DJ, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA (2014) Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d1-3. *Am J Clin Nutr* 99: 632–646
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2017) Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2017, Volume 1, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA
- Yokota K, Johyama Y, Kunitani Y, Michitsuji H, Yamada S (2007) Urinary elimination of nickel and cobalt in relation to airborne nickel and cobalt exposures in a battery plant. *Int Arch Occup Environ Health* 80: 527–531
- Zywiel MG, Brandt J-M, Overgaard CB, Cheung AC, Turgeon TR, Syed KA (2013) Fatal cardiomyopathy after revision total hip replacement for fracture of a ceramic liner. *Bone Joint J* 95-B: 31–37

**Tab. 1** Studien zur inneren Belastung und Beanspruchung beim Menschen

Literatur	Arbeitsplatz, n	NOAEL [ $\mu$ g Co/L Urin]	LOAEL [ $\mu$ g Co/L Urin]	Biologische Effekte
<b>Porzellanmalerei</b>				
Prescott et al. 1992	36 ♀ Cobaltaluminat	2,1(2) <sup>1,3)</sup>		
	25 ♀ Cobalt Zink Silikat	12,4 <sup>1,3)</sup>		Schilddrüse T <sub>4</sub> ↑, fT <sub>4</sub> ↑ (aber noch im Normbereich)
Raffin et al. 1988	46 ♀ Cobaltblau			
	Nach 6-wöchiger Arbeitspause	4,8 <sup>1)</sup>		Herz: HF ↑ <sup>9)</sup>
				Lunge: RV ↑, PEF ↓, FEV1 ↓ <sup>9)</sup>
				BB: keine Effekte
				Herz: HF ↑ <sup>9)</sup>
	Nach 4-wöchiger Arbeit	77 <sup>1)</sup>		Lunge: PEF ↑, FEV1 ↑, MEF50+25 ↓ <sup>9)</sup>
				BB: Hkt ↓, MCV ↓ <sup>9)</sup>
<b>Cobaltraffinerie</b>				
Lantin et al. 2011	249/248 ♂		4,68 <sup>3,10)</sup>	Schilddrüse: keine Effekte
Lantin et al. 2013				BB: keine Effekte
gleiches Kollektiv				Herz: keine Effekte (EKG, Echo)
				Herz: kein Effekt auf Kreatinkinase (Myokardtyp)
Swennen et al. 1993	82 ♂		84,0 <sup>2,4)</sup>	Schilddrüse: T <sub>3</sub> ↓, T <sub>4</sub> ↓, TSH ↑
(gleiche Fabrik wie				BB: Hkt ↓, Erythrozyten ↓, Hb ↓
bei Lantin)				Lunge: Kurzatmigkeit, Spirometrie o. B.
			84,0 <sup>2,4)</sup>	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Literatur	Arbeitsplatz, n	NOAEL [ $\mu\text{g Co/L Urin}$ ]	LOAEL [ $\mu\text{g Co/L Urin}$ ]	Biologische Effekte
<b>Cobaltproduktion</b>				
Roto 1980	147		18–90 <sup>5)</sup>	berufsbedingtes Asthma; keine Lungensfibrose, keine chronische Bronchitis
Linnan et al. 2003, 2004	110 ♂	36 <sup>6)</sup>		Herz: verlangsante DT beim Vergleich der hochexponierten zur Kontrollgruppe, aber immer noch im Normbereich
verkürzte IVRT (Kontrollgruppe > Hochexponierte; aber systemat. Abweichung)				
Lunge: MEF25 + 50 ↓ nur bei rauchenden Exponierte <sup>9)</sup> ;				
1 Fall v. Cobalt-induziertem Asthma				
<b>Hartmetallindustrie</b>				
Kusaka et al. 1986	319 (erkrankt 18 ♂)		11 <sup>5)</sup>	berufsbedingtes Asthma
Alexandersson und Atterhög 1980	146 ♂	36 <sup>1,5)</sup>	36 <sup>1,5)</sup>	Herz: kein Effekt (EKG)
<b>Herstellung von Diamantkreissägen</b>				
Gennart und Lauwers 1990	48 ♂ + ♀			Exponierte hatten signifikant schlechtere Werte in FVC und FEV1 als Kontrollen, aber noch im Normbereich
	Raucher (n = 19)	30,8 <sup>4)</sup>		
	Nichtraucher (n = 29)	48,8 <sup>4)</sup>		
	29 ♂ + ♀ (Nichtraucher)			
	Exposition < 5 Jahre (n = 19)	38 <sup>1,4)</sup>		Lunge: restriktive Ventilationsstörung bei zunehmender
	Exposition > 5 Jahre (n = 10)		79 <sup>1,4)</sup>	Beschäftigungsduer

Tab. 1 (Fortsetzung)

Literatur	Arbeitsplatz, n	NOAEL [ $\mu\text{g Co/L Urin}$ ]	LOAEL [ $\mu\text{g Co/L Urin}$ ]	Biologische Effekte
<b>Arbeiter in der Produktion von Cobaltsalz</b>				
Morgan 1983	49 ♂	340 <sup>1)</sup>	BB: o. B.	
Kesteloot et al. 1968	12 Biertrinker ohne Kalorienrestriktion	408 <sup>7)</sup>	Lunge: Röntgen, Spirometrie o. B. Herz: keine Kardiomyopathie Herz: Röntgen, EKG o. B. BB: Hb, Hkt o. B.	
Tivermoes et al. 2014	Erwachsene (5 ♂, 5 ♀) 90 Tage Versuch, 1 mg Cobalt/d p. o.	♀ 636 <sup>1,8)</sup> ♂ 240	Herz: Labor, EKG, Echo o. B. neurologische Effekte: Gehör, Augen, Sensorik u. a. o. B. Schilddrüse: Labor o. B.	
Bowie und Hurley 1975	11 Dialysepatienten Therapie mit Cobaltchlorid p. o. (25 mg/d für 4 Wochen, dann 50 mg/d für 4 Wochen)	7200 <sup>7)</sup>	BB: Labor o. B. Schilddrüse o. B. BB: Hkt ↑	
Davis und Fields 1958	6 Erwachsene Therapie mit Cobaltchlorid p. o. (150 mg/d)	5280 <sup>7)</sup> 13 044 <sup>7)</sup> 3840 <sup>7)</sup>	Hörverlust BB: Polyzythämie	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Literatur	Arbeitsplatz, n	NOAEL [ $\mu$ g Co/L Urin]	LOAEL [ $\mu$ g Co/L Urin]	Biologische Effekte
Roche und Larysse 1956	12 Erwachsene Cobalthlorid p. o. (3 x 50 mg/d für 2 Wochen)	3600		Schilddrüse: Iod-131-Aufnahme ↓

HF = Herzfrequenz; RV = Residualvolumen; PEF = Peak expiratory flow; FEV1 = Einsekundenkapazität; BB = Blutbild; Hkt = Hämatokrit; o. B. = ohne auffälligen Befund, p. o. = per os

1) Arithmetisches Mittelwert (AM)

2) Geometrischer Mittelwert (GM)

3) Umrechnung:  $\mu\text{g}/\text{mmol Krea} \cdot 8,84 = \mu\text{g}/\text{g Krea} \cdot 1,2 = \mu\text{g}/\text{L}$

4) Umrechnung:  $\mu\text{g}/\text{g Krea} \cdot 1,2 = \mu\text{g}/\text{L}$   
von Cobaltkonzentration in Luft abgeleitet

5) niedrigste Belastung der hochexponierten Gruppe (0,06 mg/m<sup>3</sup>)

6) Cobaltkonzentration im Blut • 12, basierend auf EKA-Korrelation 1986; nach Finley et al. (2012) bzw. Paustenbach et al. (2013)

7) Cobaltkonzentration im Blut • 12

8) Cobaltkonzentration im Blut • 12

9) Autoren sehen keinen Zusammenhang zwischen der Exposition gegen Cobalt und den beobachteten Effekten

10) Median

**Tab. 2** Innere Belastung und biologische Effekte bei Patienten mit Endoprothesen

Literatur	Patient	CoUrin	Effekte					Sonstiges
			[Alter]	[µg/L]	Kardial	Schilddrüse	Auditiv	
Machado et al. 2012	♂ (75 J)	163 <sup>1)</sup>	Kardiomyopathie					Übergewicht, Diabetes mellitus Typ II
Mao et al. 2011	♂ (60 J)	182 <sup>1)</sup>	Bluthochdruck					Muskelkrämpfe in Händen und Füßen
Tower 2010		276 <sup>1)</sup>			Hörverlust			muskuläre Ermüdung, kognitive Probleme, beeinträchtigte Merkfähigkeit, Konzentrations- störungen
Mao et al. 2011	♀ (73 J)	290 <sup>1)</sup>						Schwindel, kognitive Probleme
Ng et al. 2013	♀ (39 J)	535 <sup>1)</sup>	o. B.	o. B.			Retinopathie (chorio-retinale Degeneration)	Übelkeit Metallgeschmack

Tab. 2 (Fortsetzung)

Literatur	Patient	CoUrin	Effekte					
	[Alter]	[µg/L]	Kardial	Schilddrüse	Auditiv	Visuell	Neurologisch	Sonstiges
Tower 2010	♂ (49 J)	1464 <sup>1)</sup>	diastolische Dysfunktion		Tinnitus, Hörverlust	Atrophie N. opticus	kognitive Probleme, Depressionen, Handtremor	Müdigkeit, Kopfschmerzen
Allen et al. 2014	♀ (59 J)	4783 <sup>1)</sup>	Kardiomyopathie Hypothyreose				Dyspnoe, Müdigkeit, Ödeme	
Steens et al. 2006	♂ (53 J)	4776 <sup>1)</sup>		Hörverlust	Retinopathie, Atrophie N. opticus, Funktionsstörung der Macula densa	Parästhesien	Dermatitis	
Ikeda et al. 2010	♀ (56 J)	> 4800 <sup>2)</sup>	Hypothyreose	Hörverlust			distale sensorische Neuropathie	
Apel et al. 2013	♂ (65 J)	5357 <sup>1)</sup>	Kardiomyopathie Hypothyreose		Retinale Dysfunktion (Sehminderung)	Bulbärparalyse, motorische Axonopathie	Lungenembolie	
Pelclova et al. 2012	♂ (56 J)	6072 <sup>1)</sup>	Kardiomyopathie Hypothyreose	Hörverlust		distale Parästhesien	Gewichtsverlust	
Rizzetti et al. 2009	♀ (58 J)	6588 <sup>2)</sup>	Hypothyreose	Hörverlust	Sehverlust	zentrale und periphere Neuropathien		

**Tab. 2** (Fortsetzung)

Literatur	Patient	CoUrin	Effekte						
			[Alter]	[kg/L]	Kardial	Schilddrüse	Auditiv	Visuell	Neurologisch
Oldenburg et al. 2009	♂ (55 J)	7500 <sup>2)</sup>	Kardiomypathie	Hypothyreose	Hörverlust				periphere Neuro- pathie, Müdigkeit
Dahms et al. 2014	♂ (55 J)	1060 <sup>7)</sup>	Kardiomypathie	Hypothyreose	Hörverlust		Sehverlust		Fieber, Ösophagitis
Zywiel et al. 2013	♂ (52 J)	78252 <sup>2)</sup>	Kardiomypathie	Hypothyreose	Tinnitus			Müdigkeit	Anorexie, Tod

J = Jahre

<sup>1)</sup> berechnet aus den in der Literatur berichteten Maximalkonzentrationen von Cobalt in Serum • 12<sup>2)</sup> berechnet aus den in der Literatur berichteten Maximalkonzentrationen von Cobalt in Blut • 12

**Tab. 3** Studien zur inneren und äußeren Belastung an Arbeitsplätzen

Literatur	Arbeitsplatz, Arbeiter	Cobalt in der Luft [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	Cobalt im Blut [ $\mu\text{g}/\text{L}$ ]	Cobalt im Urin [ $\mu\text{g/g Kreatinin}$ ]
<b>Hartmetallproduktion</b>				
Torra et al. 2005	n = 19 ♂; Alter 41 Jahre (20–56 J)	100 ± 25 (79–130) [AM ± SD (Bereich)]		46 ± 17 (11–110) [AM ± SD (Bereich)]
<b>Herstellung von Schneidwerkzeugen aus Hartmetall</b>				
Martin et al. 2010	n = 16 ♂	4,9–144,2 (Bereich d. GM) 108 Proben	2,3–15,5 (Bereich d. GM) 507 Proben	1,6–16,4 (Bereich d. GM) 507 Proben
De Palma et al. 2010	n = 55 (37 ♂, 18 ♀) Alter: 38,5 ± 10,4 Jahre (21–61) [AM ± SD (Bereich)]			
Vorsintern:				
Verriegung Pulver	1,7	3,27 ± 1,4	10,28 ± 2,09	
Pressen Pulver	2,5	n = 17	n = 13	
Sintern	0,45	1,15 ± 2,5 n = 5	3,38 ± 2,24 n = 6	
Nassschliff	1,50	2,22 ± 1,68 n = 14	4,47 ± 3,44 n = 13	(GM ± GSD) Werte am Schichtende

**Tab. 3** (Fortsetzung)

Literatur	Arbeitsplatz, Arbeiter	Cobalt in der Luft	Cobalt im Blut	Cobalt im Urin
	[ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	[ $\mu\text{g}/\text{L}$ ]	[ $\mu\text{g}/\text{L}$ ]	[ $\mu\text{g}/\text{g Kreatinin}$ ]
<b>Herstellung von Nickel-Wasserstoff-Akkumulatoren; Co-Metall, CoO(OH), Ni(OH)<sub>2</sub></b>				
Yokota et al. 2007	n = 16 ♂; mittleres Alter 39 Jahre Staubmasken	67 (4–330) [AM (Bereich)] TWA	38,6 ± 47,4 (1,0–176,8) <sup>11</sup> 28,2 ± 34,0 (1,0–127,8) <sup>11</sup> [AM ± SD (Bereich)]	
<b>Herstellung digitaler Videokassetten (Cobalttioxid)</b>				
Fujio et al. 2009	n = 16 ♂ Alter 46,3 ± 4,8 Jahre (AM ± SD) keine Atemmasken	<50 60 Proben		(graphische Darstellung)

AM = Arithmetisches Mittelwert; GM = Geometrischer Mittelwert; GSD = Geometrische Standardabweichung; SD = Standardabweichung;

TWA = time-weighted average;

<sup>11</sup>Ergebnisse von zwei konsekutiven Tagen

**Tab. 4** Korrelationen zwischen den Cobaltkonzentrationen in der Arbeitsplatz-Luft und im Urin; Angaben zur Exposition und zum Kollektiv in Tabelle 3

Literatur	n	Regressionsgleichung	Korrelationskoeffizient r	Korrelationen	Bemerkungen
		$Co_{Urin} = a \cdot Co_{Luft} + b$ $Co_{Urin} [\mu\text{g/L}], Co_{Luft} [\text{mg/m}^3]$	Bestimmtheitsmaß $R^2$		
Yokota et al. 2007	30	$Co_{Urin} = 243,8 \cdot Co_{Luft} + 15,8^1)$	$r = 0,491$	0,01 0,025 0,05 0,1 0,5	18 22 28 40 138
Fujiro et al. 2009	20	$Co_{Urin} = (1050 \cdot Co_{Luft} + 3,02) : 1,2^{1,2})$ $r = 0,76$		0,01 0,025 0,05 0,1 0,5	11 24 46 90 440
Martin et al. 2010	16	$Co_{Urin} = 91 \cdot Co_{Luft} + 5,06$	$R^2 = 0,49$	0,01 0,025 0,05 0,1 0,5	6 7 10 14 51

<sup>1)</sup> Regression wurde von Autoren der Studie berechnet  
<sup>2)</sup> 1,2 g/L Kreatinin wurde der Umrechnung auf  $\mu\text{g/L}$  zugrunde gelegt

**Tab. 5** Konzentrationen von Cobalt im Urin der Allgemeinbevölkerung

Land, Kollektiv	Cobalt im Urin		Literatur
	[µg/L]	[µg/g Kreatinin]	
<b>Deutschland</b>			
n = 87 Alter: 18–65 Jahre	95. Perzentil: 1,53 Bereich (0,02–3,3)		(Heitland und Köster 2006)
<b>Italien</b>			
n = 34 (14 ♂, 20 ♀) Alter: 61,4 ± 12,4 (28–80) Jahre	95. Perzentil: 1,16 Bereich (0,08–1,21)		(De Palma et al. 2010)
<b>Spanien</b>			
n = 50 Alter: 21–83 Jahre	1,2 ± 0,4 (1,1–1,5) [AM ± SD (Bereich)] 95. Perzentil < 1,3		(Torra et al. 2005)
<b>Pakistan</b>			
n = 75 ♂ Alter: 25–55 Jahre	1,5 ± 0,4 (1,05–1,96) [AM ± SD (Bereich)] 95 % Kl: 1,35–1,57		(Afzid et al. 2009)
<b>Japan</b>			
n = 13.000 Urinproben von 1000 ♀ Alter: 47,5 ± 10,4 Jahre (20–81) [AM ± SD (Bereich)]	0,68 ± 3,04 (< 0,1 (NWG)–281) [GM ± SD (Bereich)]	0,6 ± 2,75 (< 0,1 (NWG)–77) [GM ± SD (Bereich)]	(Ohashi et al. 2006)
n = 25 ♂ Alter: 45,0 ± 2,9 Jahre [AM ± SD]		0,5 ± 0,4 [AM ± SD]	(Fujio et al. 2009)

**Tab. 5** (Fortsetzung)

Land, Kollektiv	Cobalt im Urin		Literatur
	[ $\mu\text{g}/\text{L}$ ]	[ $\mu\text{g}/\text{g Kreatinin}$ ]	
USA <sup>1)</sup>			
n = 1811 > 20 Jahre	95. Perzentil: 1,23 (95 % KI: 1,17–1,34)		(CDC 2017)

NWG = Nachweisgrenze; KI = Konfidenzintervall; GM = geometrisches Mittel; AM = arithmetisches Mittel; SD = Standardabweichung

<sup>1)</sup> Angegeben sind die Daten aus dem Survey von 2013–2014

## **1570 BAT Value Documentation**

Autoren: S. Schmitz-Spanke, H. Drexler (Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft), A. Hartwig (Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft), MAK Commission (Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft)

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 18.01.2017