

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Addendum zu Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen)

Beurteilungswerte in biologischem Material

H.M. Bolt¹, H. Drexler^{2,*}, A. Hartwig^{3,*}, MAK Commission^{4,*}

¹ Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Ardeystraße 67, 44139 Dortmund

² 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

³ 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

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

Keywords: Blei; anorganische Bleiverbindungen; Biologischer Leitwert; BLW

Citation Note: Bolt HM, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Addendum zu Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Apr;4(2):921–949]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/bb743992d0024_w

Neuveröffentlichung (Online): 30 Apr 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb743992d0024>

Addendum abgeschlossen: 23 Jan 2018

Erstveröffentlichung (Online): 25 Apr 2019

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 Lead and its compounds (except lead arsenate, lead chromate and alkylated compounds)

[Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen), Addendum]

BAT Value Documentation in German language

H.M. Bolt¹, H. Drexler^{2,*}, A. Hartwig^{3,*}, MAK Commission^{4,*}

DOI: 10.1002/3527600418.bb743992d0024

Abstract

In 2018 the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area re-evaluated lead and its compounds and has derived a biological guidance value at the workplace (BLW) for the blood concentration of lead. Available publications are described in detail. The re-evaluation is entirely based on studies in humans. The following critical health effects were considered: effects on heme synthesis, behavioural toxicity/neurotoxicity, male fertility, developmental toxicity, nephrotoxicity, cardiovascular effects, genotoxicity/carcinogenicity.

Effects on neurobehaviour and nephrotoxicity have been described at blood levels around 300 µg Pb/L and higher. Therefore, a BLW of 200 µg Pb/L blood has been deduced. As investigations of lead-exposed workers show no statistical increase in lymphocyte micronuclei at this blood level, it is reasonably expected that the proposed BLW will also minimize a lead-induced genotoxic/carcinogenic risk.

For women a Biological Reference Value (BAR) of 70 µg Pb/L blood is proposed, based on the 95th percentile of lead blood levels of the general population in Germany.

Because of the long persistence of lead in the body, the sampling time is not fixed.

Keywords

Blei; Bleiverbindungen; Arbeitsstoff; biologischer Toleranzwert; BAT-Wert; biologischer Leitwert; Toxizität

Author Information

¹ Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Ardeystraße 67, 44139 Dortmund

² 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

³ 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

⁴ 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 Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen)

BLW für Frauen > 45 Jahre und für Männer (2018)	200 µg Blei/L Blut Probenahmezeitpunkt: keine Beschränkung
BAR für Frauen (2012)	70 µg Blei/L Blut Probenahmezeitpunkt: keine Beschränkung
CAS-Nr.	7439-92-1
Formel	Pb
Molmasse	207,2 g/mol
Schmelzpunkt	327,4 °C
Siedepunkt	1740 °C
Dichte bei 20 °C	11,3 g/cm ³
MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2006)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2004)	Kategorie 3A

Für Blei und seine Verbindungen liegen bereits eine Begründung und mehrere Adenda vor.

- 1981 **Festlegung eines BAT-Wertes für Frauen > 45 Jahre und für Männer:**
700 µg Blei/L Blut, 15 mg δ-Aminolaevulinsäure/L Urin sowie eines
BAT-Wertes für Frauen < 45 Jahre:
450 µg Blei/L Blut, 6 mg δ-Aminolaevulinsäure/L Urin (Lehnert und Henschler 1989)

- 1987 **Reevaluierung des BAT-Wertes für Frauen < 45 Jahre:**
300 µg Blei/L Blut, 6 mg δ -Aminolaevulinsäure/L Urin (Lehnert und Henschler 1989)
- 2000 **Reevaluierung des BAT-Wertes für Frauen > 45 Jahre und für Männer:**
400 µg Blei/L Blut (Lehnert und Greim 2001)
- 2003 **Reevaluierung des BAT-Wertes für Frauen < 45 Jahre:**
100 µg Blei/L Blut (Lehnert und Greim 2003)
- 2005 **Aussetzung der BAT-Werte** (Einstufung von Blei in Kanzerogenitätskategorie 3B; Aussetzung des MAK-Wertes)
Evaluierung der Werte als Biologische Leitwerte (BLW):
für Frauen > 45 Jahre und für Männer: 400 µg Blei/L Blut
für Frauen < 45 Jahre: 100 µg Blei/L Blut (Drexler und Greim 2006)
- 2012 **Aussetzung des BLW für Frauen < 45 Jahre** von 100 µg Blei/L Blut;
Evaluierung eines BAR für Frauen: 70 µg Blei/L Blut (Drexler und Hartwig 2013)
- 2013 **Absenkung des BLW für Blei für Frauen > 45 Jahre und für Männer**
(bei Berücksichtigung des Mittelwertprinzips) auf 300 µg Blei/L Blut
(Drexler und Hartwig 2013)

In diesem Addendum erfolgen eine umfassende Darstellung der Datenlage und die Reevaluierung des BLW.

Die folgende arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründung gilt für eine Exposition gegen metallisches Blei, Bleioxide und Bleisalze. Nicht berücksichtigt werden Expositionen gegen kovalente Bleiverbindungen, z. B. Alkylbleiverbindungen, sowie Bleisalze mit einem Anion, wie Bleiarsenat und Bleichromat, bei denen die besonderen Eigenschaften des Anions zu beachten sind.

17 Metabolismus und Toxikokinetik

17.1 Aufnahme

Über Resorption, Verteilung, Retention und Ausscheidung von Blei im menschlichen Organismus liegen zahlreiche Übersichten vor. Es sei insbesondere verwiesen auf Chamberlain (1985), Skerfving (1993), US EPA (1986, 2013), WHO (1995), ATSDR (2007), NTP (2012), US EPA (2013), Safe Work Australia (2014) sowie AGS (2017).

Blei und seine anorganischen Verbindungen werden vom menschlichen Organismus über die Lunge und den Gastrointestinaltrakt aufgenommen. Am Arbeitsplatz ist die inhalative Aufnahme am bedeutsamsten.

17.2 Verteilung

Das resorbierte Blei tritt sofort in den Blutstrom über. Etwa 90 % des Blutbleis sind an die Membran der Erythrozyten gebunden und werden über sie im Organismus verteilt. Im Körper liegt das Blei in einer austauschbaren und in einer festgebundenen Fraktion vor (Baloh 1974).

Der schnell austauschbare Pool („*rapid exchange pool*“) korreliert mit dem Blutbleispiegel, d. h. die Bleikonzentration im Blut steht im Gleichgewicht mit der Konzentration von Blei im weichen Gewebe. Die Halbwertszeit aus diesem Kompartiment beträgt ca. einen Monat (NTP 2016).

Der nur langsam austauschbare (festgebundene) Pool wird durch das in die Knochen eingelagerte Blei bestimmt. Eine ausführliche Beschreibung und Diskussion hierzu findet sich in der Begründung zu Blei und anorganische Bleiverbindungen zur TRGS 903 (AGS 2017).

Blei passiert leicht die Plazentaschranke. Das fötale Blut hat daher nahezu die gleiche Bleikonzentration wie das mütterliche Blut (Haas et al. 1972; Roels et al. 1978; Gulson et al. 2016).

Blei passiert auch die Blut-Hirn-Schranke, soll aber nicht im Gehirn akkumulieren.

Das im Körper gebundene Blei ist zu etwa 90 % in den Knochen und den Zähnen enthalten. Neue Daten zur Kinetik finden sich bei Gulson et al. (2016).

Als Maß für die kumulierte Blutbleibelastung wird auch der „cumulative blood lead index“ (CBLI; kumulierte Bleiexposition, gemessen im Blut als $\mu\text{g} \times \text{PbB-Jahre/dl}$) herangezogen (AGS 2017).

17.3 Ausscheidung

Die Elimination des resorbierten Bleis erfolgt hauptsächlich (75–80 %) über den Urin und zu einem geringeren Teil durch gastrointestinale Ausscheidung (WHO 1977, 1995). Die Ausscheidungsgeschwindigkeit ist relativ langsam. Die präzise Angabe einer biologischen Halbwertszeit ist aufgrund der konstant absinkenden Verfügbarkeit der Depots in den Knochen problematisch. Die Halbwertszeit für Blei im menschlichen Knochen wird mit ungefähr 10–30 Jahren angegeben (NTP 2012).

18 Kritische Toxizität

Die Literatur zur Toxikologie von Blei und seinen Verbindungen in Tierversuchen und beim Menschen wurde zum einen ausführlich in den toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen des MAK-Werts von „Blei und seine Verbindungen, außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen“ (Henschler 1977; Greim 2000, 2007) zusammengestellt. Zum anderen finden sich umfangreiche Darstellungen durch WHO (1995), ATSDR (2007), NTP (2012), US EPA (2013) und Safe Work Australia (2014).

Wegen des Auftretens genotoxischer und kanzerogener Effekte wurde Blei in die Kategorie 3A der Keimzellmutagene und in die Kategorie 2 der krebserzeugenden

Arbeitsstoffe eingestuft (Greim 2007). Die bestehenden BAT-Werte wurden daraufhin ausgesetzt. Allerdings bestehen Hinweise darauf, dass es sich bei der Genotoxizität von Blei zumindest teilweise um indirekte Effekte handelt (Silbergeld et al. 2000). Im Falle von Blei muss ferner bedacht werden, dass sich die früher bestehenden BAT-Werte (400 µg/L Blut für Frauen über 45 Jahren und für Männer, 100 µg/L Blut für Frauen unter 45 Jahren) im Wesentlichen an den neurotoxischen (verhaltenstoxischen) Effekten orientiert haben, die für den Arbeitsschutz von erheblicher Relevanz sind. Die bisherigen BAT-Werte wurden daher als biologische Leitwerte (BLW) weitergeführt. Wichtig ist weiterhin die Minimierung reproduktionstoxischer Effekte. Da sich für entwicklungstoxische Effekte im Falle von Blei keine Wirkungsschwelle ableiten lässt, wird ein BAR für Frauen auf Basis der allgemeinen Hintergrundbelastung festgelegt.

19 Belastung und Beanspruchung

19.1 Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung

Nach dem heutigen Erkenntnisstand bestehen keine klaren Beziehungen zwischen der externen und der internen Bleibelastung. Die Ursachen hierfür sind vielfältig (SCOEL 2002; AGS 2017). Wesentliche Ursache ist, dass im Gegensatz zur Messung von Blei in der Luft (aktuelle Belastung) die Bleikonzentration im Vollblut (PbB) die chronische Bleiaufnahme und die gesamte Körperlast an Blei widerspiegelt. Zusätzlich zur inhalativen kann eine wesentliche orale Bleiaufnahme über kontaminierte Hände, Getränke und Nahrungsmittel hinzukommen. Die Evaluierung von Grenzwerten für das biologische Monitoring kann deshalb auf der Grundlage von Luftgrenzwerten nicht erfolgen.

19.2 Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung

Wie oben ausgeführt, ist die Neurotoxizität von Bleiverbindungen ein wesentlicher Endpunkt für die Evaluierung eines biologischen Grenzwertes auf der Basis des Zusammenhangs zwischen Blutbleispiegel und Beanspruchungsparametern. Empfindliche toxische Effekte von Blei sind die Einschränkung von Leistungsparametern bei Anwendung verhaltenstoxikologischer Systeme, ferner Effekte auf Blutdruck und auf die Reproduktion.

19.2.1 Klassische Bleieffekte (Hämsynthese)

Blei inhibiert dosisabhängig Enzyme der Hämsynthese; für eine Reihe damit verbundener Parameter wurden Schwellen angegeben in Bezug auf die damit verbundenen Blut-Bleiwerte (ZPP: 200 µg/L; Koproporphyrin: 400 µg/L; delta-Aminolävulinsäure in Blut oder Urin: 300–350 µg/L; delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase: 100 µg/L; Inhibierung der Eisen-Chelatisierung: 200–250 µg/L). Die klinische Relevanz biochemischer Veränderungen im niedrigen Dosisbereich ist jedoch umstritten. Sie werden allgemein nicht als advers betrachtet (SCOEL 2002). Das Risiko einer Anämie steigt

oberhalb von Blutblei-Konzentrationen um 500 µg/L an (WHO 1995; ATSDR 2007). Geringere Wirkungen auf Hämoglobin und Erythrozytenzahl sind jedoch auch bei niedrigeren Blut-Bleispiegeln nicht auszuschließen. So ergab eine Benchmark-Dosisberechnung der unteren 95 %-Konfidenzgrenzen von Wirkungen auf Hämoglobin und Erythrozytenzahl bei 388 männlichen Blei-Exponierten Benchmark-Werte um 200 µg Blei/L Blut (Karita et al. 2005).

19.2.2 Neurophysiologische Effekte

Auf der Grundlage einer grundsätzlichen Bewertung von neurotoxischen Verhaltenseffekten (Seeber et al. 1997) hat die Kommission unter Berücksichtigung insbesondere der Meta-Analyse von Meyer-Baron und Seeber (2000 a, b) im Jahre 2001 eine ausführliche Neubewertung der bis dato vorliegenden Untersuchungen zur Neurotoxizität und Verhaltenstoxizität vorgenommen (Lehnert und Greim 2001), die durch zwei weitere Meta-Analysen bestätigt wurde (Seeber et al. 2002). Die mittlere aktuelle Blutbleikonzentration, bei der Effekte in Leistungs- oder Persönlichkeitsvariablen festgestellt wurden, lag bei den von Meyer-Baron und Seeber (2000 a, b) evaluierten Studien zwischen 310 und etwa 500 µg Blei/L Blut. Es wurde gefolgert, dass bei Berücksichtigung von über einen längeren Zeitraum gemittelten Blutbleispiegeln Werte von 290–530 µg Blei/L Blut mit statistisch ausgewiesenen Leistungs- und Persönlichkeitseffekten verbunden sind (Lehnert und Greim 2001). Auf der Grundlage der Metaanalyse von Meyer-Baron und Seeber (2000 a, b) ergab sich als Konzentrationsniveau für leichte und mittlere Effektstärken in den angegebenen Leistungsdimensionen ein Bereich von 400–450 µg Blei/L Blut. Die Metaanalyse zeigte, dass in Analogie zu altersbedingten Veränderungen schon die hier ausgewiesenen leichten Effektstärken einer Veränderung von Testleistungen entsprechen, die etwa 10 Jahren Altersunterschied entsprechen können. Diese Veränderung wurde als gesundheitlich relevant betrachtet (siehe auch Seeber et al. 1997). Es wurde gefolgert, dass generell replizierbare Effekte im Leistungsbereich bei durchschnittlich 400 µg Blei/L Blut beginnen. Bei Bewertung von 30 Publikationen wiesen jedoch drei Arbeiten auf Effekte auch in einem Bereich ab etwa 300 µg Blei/L Blut hin. Dabei gaben Lindgren et al. (1996) Hinweise auf die niedrigsten Expositionen mit statistisch nachgewiesenen Effekten, allerdings nur bezogen auf einen Gruppenvergleich. Bei mittleren aktuellen Expositionen um 280 µg Blei/L Blut, jedoch langfristig 400 µg Blei/L Blut, wurden Leistungseffekte bei Aufmerksamkeits-, Zuordnungs- und sensomotorischen Funktionen in Dosis-Wirkungs-Beziehung zu einem Index der kumulativen Langzeitexposition gefunden. Ebenfalls mit Hinweisen auf Leistungseffekte unterhalb des Niveaus von 400 µg/L waren die Gruppenvergleiche bei Chia et al. (1997) mit 370 µg Blei/L Blut und bei Mantere et al. (1984) mit 300 µg Blei/L Blut zu werten.

Unter Zugrundelegung des Mittelwert-Konzepts ging die Kommission im Jahr 2014 davon aus, dass beginnende Verhaltenseffekte in einem Bereich ab 300 µg Blei/L Blut auftreten; dieser Wert wurde als BLW abgeleitet (Drexler und Hartwig 2014).

Neubewertung

Die seit dem Jahr 2000 erschienenen Einzelstudien und Metaanalysen zur Neurotoxizität von Blei (neben einigen früheren Studien) wurden ausführlich durch den Aus-

schuss für Gefahrstoffe bewertet (AGS 2017). Diese Bewertung ist hier – leicht modifiziert bzw. redaktionell überarbeitet – wiedergegeben (AGS 2017, Abschnitt 5.1).

Es liegen zahlreiche neuere Studien zur Bewertung neurotoxischer Effekte nach beruflicher Exposition von Erwachsenen gegen anorganische Bleiverbindungen vor. Im Folgenden wird eine Auswahl von Veröffentlichungen ohne Anspruch auf Vollständigkeit dokumentiert:

Bleecker et al. (2007 a):

Bei dieser Studie im Rahmen verschiedener Untersuchungen in kanadischen Bleischmelzen von Bleecker et al. (2007 a) wurden 61 beruflich Exponierte im Alter von 40 Jahren (Spanne: 23–50 Jahre; aktuell exponiert; Dauer der Exposition im Mittel 19 Jahre bei einem Schwankungsbereich zwischen 1 und 26 Jahre) auf ihre Bleibelastung hin untersucht und Veränderungen in der weißen Substanz („white matter changes“; WMC) erfasst. Änderungen im Steckbrett-Test wurden als Hinweise auf mögliche psychomotorische Veränderungen analysiert. Für den Steckbretttest und die Befunde bei WMC ergaben sich signifikante Korrelationen zur Bleiexposition nach Berücksichtigung von Alter und persönlichen zerebrovaskulären Risikofaktoren (Multivarianzanalyse). Die Konzentration im Blut lag im Mittel bei $291 \mu\text{g/L} \pm 68,9 \mu\text{g/L}$, der TWA bei $420 (170–590) \mu\text{g/L}$, und die mittlere Tibia-Bleibelastung wurde mit $38,6 (\pm 24,4) \mu\text{g/g}$ ermittelt. Die Belastung als kumulierter Wert wurde auch mit einem „integrated blood level“ von $826 \mu\text{g} \times \text{Jahre/dl}$ erfasst (Bleecker et al. 2007 a). Beim jeweils aktuellen Blutbleiwert wird auf die früher deutlich höhere Belastung verwiesen, die sich im TWA niederschlägt und die beim „integrated blood level“ (IBL) und beim Tibia-Pb Wert eingeht.

Bleecker et al. (2007 b):

Eine weitere Studie von Bleecker et al. (2007 b) betrachtet sowohl kognitive wie motorische Einschränkungen nach beruflicher Bleiexposition. Die gegenwärtige Belastung der 112 Arbeitnehmer aus einer Metallschmelze lag bei ca. $340 \mu\text{g Blei/L Blut}$ (gewichtetes Zeitmittel aus im Mittel ca. 14 Jahren Exposition) und die aktuelle Bleibelastung bei $259–263 \mu\text{g/L}$. Es wurde nach Arbeitern mit hoher und niedriger kognitiver Reservekapazität unterschieden. Bei Personen mit niedriger kognitiver Reservekapazität gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Blutbleikonzentration und dem „attention/executive factor“, dem „digit symbol“ und „motor speed“ und „dexterity factor“. Solche Differenzen waren bei kognitiven Parametern bei Personen mit hoher kognitiver Reservekapazität nicht erkennbar. Allerdings konnte auch bei dieser Gruppe ein signifikanter Zusammenhang mit den „motor speed“ und „dexterity“ Messwerten gefunden werden. Aus dieser Studie ist keine Wirkschwelle abzuleiten. Die Korrelation wird nicht nach der Expositionshöhe differenziert. Es wird deutlich, dass die motorischen Effekte deutlicher und unabhängig von der persönlichen kognitiven Reservekapazität im interessierenden Konzentrationsbereich von PbB beeinträchtigt werden. Es wird nicht deutlich, ob auch der derzeitige Blutbleiwert eine Aussagekraft hinsichtlich neurotoxischer Effekte besitzt. Knochenbleiwerte werden in dieser Studie nicht berichtet. Ein „integrated blood level“ (IBL) als Mass für die kumulierte Exposition wurde zwar erfasst, jedoch nicht auf 40 Jahre umgerechnet. Die Angabe eines CBLI und die Ausweisung eines entsprechenden Durchschnittswerts als PbB sind somit für diese Studie nicht möglich.

Es liegt eine Folgeveröffentlichung von Walsh et al. (2010) vor, die 358 Bleischmelzen-Arbeiter einbezog. Bei diesem Kollektiv war die mittlere zeitgewichtete Bleikonzentration $390 \mu\text{g/L}$ (SD: $120 \mu\text{g/L}$). 68 % der Arbeiter berichteten von aktuellem Alkoholkonsum. Die chronische Bleiexposition wird signifikant mit den Ergebnissen im „Rey-Osterrieth complex figures delayed recall“ Test korreliert. Arbeiter mit guten Organisationsstrategien zeigten bessere Ergebnisse als solche, die nicht über diese Organisationsstrategien verfügten (Einflussparameter: „executive function“). Die Datenbasis für die Regressionsgeraden ist nicht genau gezeigt, jedoch weisen die entsprechenden Beeinträchtigungen danach keinen Schwellenwert auf. Direkte Aussagen zur kumulativen Exposition (CBLI; Tibia-Pb) liegen aus dieser Studie nicht vor.

Bleeker et al. (1997):

In einer der früheren Veröffentlichungen zur kanadischen Bleistudie wurden 80 noch aktiv beruflich gegen Blei Exponierte (Durchschnittsalter 44,1 (SD: 8,4) Jahre; 4–26 Jahre Expositionsdauer) hinsichtlich verbalem Gedächtnis und visuomotorischer Leistung untersucht. Die gegenwärtige Bleikonzentration lag bei 264 (SD: 71) $\mu\text{g/L}$, der entsprechende Tibia-Pb Wert bei $41,0$ (SD: $24,4$) $\mu\text{g/g}$ Knochenmaterial. Der (über die Expositionsdauergemittelte) TWA (PbB) wurde mit $423 \mu\text{g/L}$ angegeben. Ein CBLI wurde nicht ermittelt. Bei den visuomotorischen Beeinträchtigungen ergab sich eine Korrelation zum Tibia-Pb, zur verbalen Gedächtnisleistung war der PbB besser korreliert als Tibia-Pb.

Böckelmann et al. (2011):

Eine Studie an der Universität Magdeburg (Böckelmann et al. 2011) beschreibt Langzeiteffekte bei männlichen Arbeitnehmern, die chronisch (mindestens 5 Jahre ohne relevante Unterbrechung) bei der Bearbeitung von Kupfer gegen Blei exponiert waren. 70 exponierte Personen wurden mit 27 Kontrollen verglichen. Die Kontrollen hatten die gleiche Altersstruktur und waren nicht gegen Schwermetallen oder Lösemitteln in der Vergangenheit exponiert. Die Vorerkrankungsintelligenz wurde zwar nicht geprüft, wegen der gleichen Arbeitsqualifikation und Erziehung bei Kontroll- und Exponierten-Gruppe wird hier jedoch kein Grund für eine Verzerrung des Ergebnisses gesehen. In beiden Gruppen (Exponierte, Kontrollen) wurden Personen mit Nervenleiden, auffälligem psychischen Status, Diabetes, Bluthochdruck und Alkohol-/Drogenmissbrauch ausgeschlossen. Es wurde begleitend eine Analyse auf Drogen(-metaboliten), Kaffee und Nikotin durchgeführt, um eine entsprechende Beeinflussung auszuschließen. Die Teilnahme an den Tests zur Blutbleierfassung war freiwillig. Der Blutbleiwert der Exponierten lag bei $306 \pm 102 \mu\text{g/L}$ (Mittelwert über die letzten 12 Jahre). Von den Personen hatten 21 eine höhere (PbB > $350 \mu\text{g/L}$) und 49 eine niedrigere (PbB < $350 \mu\text{g/L}$) Belastung. Über die 12 Jahre gesehen, lag die Belastung der hochexponierten Gruppe bei $430 \pm 61 \mu\text{g/L}$ und die Belastung der niedrig Exponierten lag bei $253 \pm 63 \mu\text{g/L}$. Beim „Single form visual reaction test“ lag die benötigte Gesamtzeit bei $398,4 \pm 39,1$ Millisekunden (ms) (Kontrolle) bzw. bei $443,5 \pm 66,4$ ms (niedrig Exponierte) und bei $446,0 \pm 73,8$ ms (hoch Exponierte) wobei die Unterschiede gegenüber der Kontrolle bereits beim niedrig exponierten Kollektiv signifikant waren ($p < 0,001$). Die „movement time“ lag beim entsprechenden Test bei der Kontrolle bei $91,4 (\pm 21,6)$ ms, bei den niedrig Exponierten bei $111,0 (\pm 35,6)$ ms und bei den Hochexponierten bei $115,7 (\pm 35,4)$ ms.

Der Befund war bereits bei den Niedrigexponierten signifikant ($p = 0,004$). Außerdem wurden Hinweise auf Abweichungen in der Pulsfrequenz und Sinusarrhythmien als mögliche Effekte im autonomen Nervensystem geprüft. Die Pulsfrequenz war bei den Exponierten herabgesetzt, und es gab mehr Sinusarrhythmien bei den Exponierten (mit Dosis-Wirkungszusammenhang zwischen niedrig und hoch Exponierten). Die Autoren diskutieren die Ergebnisse mit Vorsicht mit Hinweis auf die Vergleichbarkeit von Exponierten- und Kontrollgruppe hinsichtlich des Vagotonie-Status. Das Ergebnis wurde von der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin als Hinweis auf neurologische Frühschädigung interpretiert (DGAUM 2007). Schließlich wurde in der Arbeit von Böckelmann et al. (2011) die psychische Stimmungslage („psychological-state level“) aktuell (subjektiver Status) und in der Entwicklung des letzten Halbjahres getestet. Es fanden sich signifikante Veränderungen, u. a. in Hinblick auf Müdigkeit, Vergesslichkeit und Energielosigkeit (letzte beiden Werte konzentrationsabhängig verschlechtert).

Chuang et al. (2005):

In einer Studie aus Taiwan (Chuang et al. 2005) wurden 27 Bleiglasurarbeiter prospektiv beobachtet, die früher 263 (SD: 120) und nach 4 Jahren 83 (SD: 69) $\mu\text{g/L}$ an Blutbleiwerten aufwiesen. Es wurde die chinesische Variante des „neurobehavioral evaluation system 2“ (CNES II) eingesetzt. Tests wurden 1994, 1996, 1997 durchgeführt. Vergleichsdaten mit einer nichtexponierten Kontrolle (Blei = $69 \pm 42 \mu\text{g/L}$) liegen nur für 1994 vor. Durch die Reduktion in der Bleibelastung kam es teilweise zu einer Verbesserung der neurologischen Befunde („finger tapping test“, „pattern comparison test“ and „pattern memory test“). Dennoch waren in einzelnen Parametern noch Unterschiede zur Kontrollgruppe gegeben, so dass sich aus dieser Studie keine Wirkungsschwelle ableiten lässt. Bei der Befragung im Jahr 1 gab es bei folgenden Fragen signifikante Abweichungen von der Kontrollgruppe: „Have you tired more easily than expected for the amount of activity you do?“, „Have you had to make notes to remember things?“, „Have you had tremor of fingers?“, und im Gesamtergebnis der Befragung. Es wird eine deutliche adverse Wirkung bei mittleren Blutbleiwerten um $263 \mu\text{g/L}$ gezeigt, teilweise jedoch möglicherweise reversibel.

Dorsey et al. (2006):

Die Autoren untersuchten in 26 Fabriken in Korea in einer Querschnittsstudie ($n = 652$) den Zusammenhang von Blutblei und Knochenblei (Patella, Tibia) mit der kognitiven Funktion und mit peripheren Effekten. In 7 von 19 Tests ergab sich eine Verschlechterung in manueller Geschicklichkeit, sensorischer Vibrationsschwelle und depressiven Symptomen. Das durchschnittliche Alter der Exponierten lag bei 43,4 (SD: 9,6), die durchschnittliche Expositionsdauer gegen Blei bei 10 (SD: 6,5) Jahren. Die Bleibelastung lag teilweise in der Vergangenheit. Die aktuelle Blutbleikonzentration betrug 309 (SD: 167) $\mu\text{g/L}$, und der Tibia-Bleiwert betrug 33,5 (SD: 43,4) $\mu\text{g/g}$ Knochenmaterial. Patella-Blei wurde nicht als besserer Indikator für Effekte angesehen.

Ekinci et al. (2014):

Die Autoren (Ekinci et al. 2014) untersuchten die Nervenfaserschichtdicke optischer Nervenfasern, die sich auf visuelle Effekte auswirkt, bei 50 Batteriearbeitern mit Bleiexposition. 4 Gruppen unterschieden sich mit mittleren Blutbleikonzentrationen von

Gruppe 1 (n = 22): 461,8 µg/L, Gruppe 2 (n = 16): 293,1 µg/L, Gruppe 3 (n = 12): 169,2 µg/L und Gruppe 4 (n = 20): 28,5 µg/L. Die in einem Labortest erhobenen Parameter für die Nervenfaserschichtdicke waren auch bei der niedrigsten Expositionsgruppe (mit 169,2 µg/L PbB) signifikant von der Kontrolle unterschieden und verminderten sich hochsignifikant und dosisabhängig mit den schlechtesten Werten bei der höchstexponierten Gruppe. Die Autoren schlagen weitere Untersuchungen zur Absicherung des Effekts vor. Aus der Studie ergibt sich ein Verdachtsmoment für eine LOAEC bei 169,2 µg/L Blei.

Hänninen et al. (1998):

Die finnische Studie zu Batteriebleiarbeitern (n = 54) untersuchte Ergebnisse in neurologischen Verhaltenstests bei zurückliegender Bleiexposition. Die Personen waren über 20,5 Jahre (bei erhöhter Bleiexposition) beruflich belastet, bzw. 12,3 Jahre bei den Niedrigexponierten. Die durchschnittliche Blutbleikonzentration während des Arbeitslebens wurde mit 1,9 (SD: 0,4) µmol/dL ($\hat{=}$ 394 µg/L) bei den ehemals höher Exponierten und bei 1,4 (SD: 0,3) µmol/dL ($\hat{=}$ 290 µg/L) Blut bei den ehemals niedriger Exponierten angegeben. Die Blutbleikonzentration der letzten 3 Jahre lag bei 1,6 (SD: 0,4) µmol/dL ($\hat{=}$ 332 µg/L) bei den ehemals höher Exponierten und bei 1,3 (SD: 0,4) ($\hat{=}$ 269 µg/L) Blut bei den ehemals niedriger Exponierten. Der Tibia-Blei-Wert lag bei 35,3 (SD: 16,6) mg/kg für die höher Exponierten und 19,8 (SD: 13,7) mg/kg bei den niedriger Exponierten. Die Tibia-Pb Werte korrelierten nicht mit den Testergebnissen; bei der hochexponierten Gruppe war auf Basis der Blutbleiwerte eine schlechtere Leistung als bei der niedrig exponierten Gruppe im Aufmerksamkeitsstest, visuellem Gedächtnis und in der Visuoperzeption erkennbar.

Hsieh et al. (2009 a, b):

Die Autoren (Hsieh et al. 2009 b) untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie subklinische Veränderungen im Gehirn von 19 Arbeitnehmern aus der Bleifarbenproduktion mit Magnetischer Resonanz Spektroskopie. Zwischen den Exponierten und den Kontrollen (n=18) gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Rauchverhalten, Betelnußkonsum und Alkoholkonsum. Allerdings wurde in der Fabrik deutlich mehr Milch getrunken. Hsieh et al. (2009 b) fanden eine negative Korrelation bei den genannten Parametern in relevanten Hirnregionen im Verhältnis zum Blutbleiwert und interpretieren diese biochemischen Veränderungen als Hinweis auf neurotoxische Effekte (Gedächtnis und visuelle Leistung). Es wurden signifikante Verschiebungen gegenüber der Kontrolle hinsichtlich der Diffusion von Flüssigkeiten im Gehirn (fraktionelle Anisotropie) beobachtet. Nach den Autoren werden die Veränderungen als Hinweis auf neuronale und axonale Schädigung oder Verluste durch Bleibelastung interpretiert. Die Blutbleiwerte lagen bei $114,9 \pm 11,5$ µg/L (n = 19 Exponierte) im Vergleich zur Kontrolle mit $32,3 \pm 11,5$ µg/L (n = 18). Die Veränderungen korrelierten deutlich besser mit der Bleibelastung im Knochen und in der Patella als mit dem Blutbleiwert. Die Tibia-Bleiwerte lagen bei $51,71 (\pm 1,79)$ µg/g im exponierten Kollektiv und bei $20,84 (\pm 2,88)$ µg/g in der Kontrollgruppe. Die hohen Hintergrundwerte und die Diskrepanz zu anderen Studien erschweren jedoch eine quantitative Bewertung. In einer weiteren Publikation (Hsieh et al. 2009 a) werden zu dieser (leicht in der Zusammensetzung veränderten) Expositionsgruppe mit n = 22 Ex-

ponierten (5 weibliche und 17 männliche Personen) zusätzliche biochemische Veränderungen berichtet (Korrelation des Cholin:Gesamtkreatinin-Verhältnis verändert; N-Acetylaspartat:Gesamtkreatinin-Verhältnis verändert) bei $61,55 (\pm 30,21) \mu\text{g/g}$ (Exponierte) bzw. $18,51 (\pm 22,40) \mu\text{g/g}$ TibiaPb und $169,9 (\pm 103,8) \mu\text{g/L}$ PbB bei den Exponierten bzw. $34 (\pm 11,1) \mu\text{g/L}$ PbB in der Kontrollgruppe.

Iwata et al. (2005):

121 Bleiarbeiter in Japan wiesen $400 (\text{SD: } 150) \mu\text{g/L}$ Blei im Blut auf. Ein Jahr zuvor lag die Expositionshöhe ähnlich hoch ($430 \pm 160 \mu\text{g/L}$). Das Alter der Exponierten lag bei $46,3 (\pm 11,4)$ Jahren. Es gab 60 nichtexponierte Kontrollen ($46,6 \pm 11$ Jahre). Bei der Exponiertengruppe traten Haltungsschwankungen („postural sway“/„postural balance“) verstärkt auf. Für die Benchmark-Konzentration (BMD_{05}) wurden $121\text{--}173$ (Mittelwert $144) \mu\text{g/L}$ im Blut gefunden. Als BMD_{05} liegen die Werte bei $183\text{--}307 \mu\text{g/L}$. Dieser Effekt wird als Hinweis auf durch Blei bedingte neuromotorische Effekte angesehen. Der Anteil der Raucher im Exponierten-Kollektiv war hochsignifikant erhöht (66 % gegen 35 %), jedoch wurde die Bewertung entsprechend adjustiert (Iwata et al. 2005). Die Arbeit von Iwata et al. (2005) ist auch in der Bewertung von Murata et al. (2009) integriert und wird in vielen aktuellen Bewertungen auf Basis eines Blutbleiwerts als kritische Effektkonzentration bei beruflicher Bleibelastung herangezogen.

Khalil et al. (2009 a):

Khalil et al. (2009 a) untersuchten ein Kollektiv von 83 exponierten Personen und 51 Kontrollen. Die Dauer der Beschäftigung bei den Bleiexponierten betrug 25 (SD: 8) Jahre, das Alter 54 Jahre (SD: 9). Die aktuelle Blutbleikonzentration lag bei 120 (interquartile Spanne $80\text{--}190) \mu\text{g/L}$ und der entsprechende Tibia-Pb Wert bei $57 (20\text{--}86) \mu\text{g/g}$. Bei der Kontrolle lag der Blutbleiwert bei $30 (30\text{--}40) \mu\text{g/L}$, und der Tibia-Pb bei $12 (8\text{--}19) \mu\text{g/g}$. Die Bleiexposition lag bei den Exponierten im Mittel 6 Jahre zurück (interquartile Spanne $0,02\text{--}16$). Über die Jahre (22 Jahre Beobachtung: 1982–2004) nahm die kognitive Leistung deutlich ab. Die kognitive Leistung wurde mit der „Pittsburgh Occupational Exposures Test“ Batterie erfasst. 1982 wies nur der Steckbretttest bei älteren Testteilnehmern reduzierte Werte auf. 2004 zeigte sich eine Abnahme der kognitiven Leistung im Alter auf Basis mehrerer Testergebnisse, die durch Blei deutlich verstärkt wurde.

Krieg et al. (2005):

In einer umfangreichen Auswertung zu verhaltenstoxikologischen Veränderungen bei Erwachsenen auf Basis der NHANES III Erhebungen und Studien mit beruflich exponierten Kollektiven (Krieg et al. 2005) wurden Zusammenhänge zwischen Blutbleiwert und dem Test „simple reaction time“, „symbol digit-substitution“, und „digit learning“ ausgewertet. Nach Adjustierung um Kovariable fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Testergebnis und Blutbleiwert auf Basis der NHANES III Daten. Bei diesem Kollektiv waren jedoch nur 11 Personen mit einem Blutbleiwert $> 250 \mu\text{g/L}$ eingeschlossen sowie nur 49 Personen mit einem Blutbleiwert zwischen 150 und $250 \mu\text{g/L}$. Die Masse der insgesamt 5662 Personen wies Blutbleiwerte unter $100 \mu\text{g/L}$ aus. Bei Kollektiven mit beruflicher Exposition zeigte sich jedoch konsistent ein schlechteres Ergebnis beim „simple reaction time“ Test und bei den „symbol-digit

substitution“ Tests. Die Autoren schließen aus den NHANES-Daten, dass sich keine Evidenz für Verhaltensveränderungen im Bereich unterhalb von 250 µg/L ergibt. Aus der Auswertung ergab sich für beruflich exponierte Kollektive jedoch kein Schwellenwert. Die durchschnittliche Reaktionszeit war nach 18 Studien nach einer Regressionsanalyse auch bei 100 µg/L noch leicht beeinträchtigt; auch der „digit-symbol substitution“ Test zeigte auf Basis von 27 Studien in der Regression bei 100 µg/L PbB noch einen signifikanten Abfall. Aus den Befunden bei beruflich exponierten Kollektiven (26 Studien) bei höherer Exposition (240–720 µg PbB/L) schlussfolgern die Autoren, dass ein Grenzwert von 500 µg/L, wie er zum damaligen Zeitpunkt für beruflich Exponierte von der OSHA in den USA vorgesehen war, überprüft werden sollte.

Louis et al. (2003)¹⁾:

In einer Untersuchung mit 100 Patienten, die einen essentiellen Tremor (ET) aufweisen, im Vergleich zu 143 Kontrollen wurde eine Assoziation zur Bleiexposition bei sehr niedrigen Konzentrationen gefunden. Bei einer kleinen Teilmenge wurden auch Knochenbleiwerte (Tibia) erhoben. Hierzu werden jedoch keine quantitativen Ergebnisse berichtet. Die Autoren finden eine Korrelation von Blutblei bei weniger als 5 µg/dl und eine Korrelation von ET zum Knochenbleiwert. Sie verweisen darauf, dass die kumulative Belastung mit Blei in einer gesonderten Bewertung anhand von Knochenblei analysiert werden sollte.

Murata et al. (2009):

Murata et al. (2009) führten eine Sekundärauswertung mehrerer Studien zur Neurotoxizität von Blei durch. Dabei wurde die BMD₀₅ und BMDL₀₅ abgeschätzt (Benchmarkdosis mit und ohne Vertrauensbereich, response 5 %) und diskutiert, dass diese etwa einem LOAEL und NOAEL gleichzusetzen wären (wobei mit dem BMD-Ansatz keine Schwelle begründet wird).

Für folgende Arbeiten wurden (u. a.) BMDL bzw. BMD abgeschätzt:

Studie (alle Arbeitsplatz)	Endpunkt	Anzahl der Exponierten	BMDL – BMD [µg/L] (abgeschätzt)
Araki und Honma 1976	Motorische Nervenleitgeschwindigkeit	n = 38	75–116
	Motorische Nervenleitgeschwindigkeit (tibialis, posterior)	n = 37	82–131
Seppäläinen et al. 1979	Mediane motorische Nervenleitgeschwindigkeit	n = 112	84–120
Araki et al. 1992	Kognitive Funktion (P300)	n = 36	61–113
Iwata et al. 2005	Neuromotorische Funktion	n = 121	121–169 (BMDL)
			183–307 (BMD; je nach Parameter)

1) Aufgrund von methodischen Mängeln erscheint der Kommission diese Studie als nicht bewertungsrelevant.

Aus der Zusammenstellung schlussfolgerten die Autoren (Murata et al. 2009): „The neurotoxic effects of lead in workers appear to be initiated at Pb levels below 180 $\mu\text{g/L}$ “ und „The present review suggests that the critical organ is the nervous system and the critical level of PbB is estimated between 107 and 175 $\mu\text{g/L}$, although the critical level for higher central or peripheral neuropathy may differ from those for damage of the autonomic nervous system, hypothalamus or cerebellum.“ Es werden sodann differenzierte Überlegungen zur Reversibilität der Effekte angestellt. Unter anderem hinsichtlich motorischer Nervenleitgeschwindigkeit waren deutliche Zusammenhänge unterhalb von 200 $\mu\text{g PbB/L}$ ablesbar wie auch bei P300 (kognitive Funktion).

Qiao et al. (2001):

Die Autoren (Qiao et al. 2001) untersuchten 16 beruflich gegen Blei exponierte Frauen (Druckereien; Durchschnittsalter 34,8 Jahre ($\pm 4,9$ Jahre), durchschnittlich 12,7 Jahre ($\pm 5,1$ Jahre) Beschäftigung im Druckereibereich). 36 entsprechende Kontrollpersonen wurden der Exponiertengruppe gegenübergestellt. Die mittleren Blutbleiwerte der Exponierten lagen bei 286 $\mu\text{g/L}$ ($\pm 146 \mu\text{g/L}$), für die Kontrolle bei 124 $\mu\text{g/L}$ ($\pm 47 \mu\text{g/L}$). Die Luftbleikonzentration lag im Mittel bei 25 $\mu\text{g/m}^3$ ($\pm 19 \mu\text{g/m}^3$). Es wurde die NCTB-Testbatterie der WHO herangezogen. Einige NCTB-Scores waren bei den Exponierten signifikant verändert, einschließlich „simple reaction time“, „digit symbol“, „pursuit aiming II“ und „correct PA“, „profile mood state“ (POMS).

Sahani und Noor Hassim (2005):

Die Autoren aus Malaysia fanden bei 141 Batteriearbeitern mit einem mittleren Alter von 35,2 (SD 9,6) Jahren und 9,1 (SD: 7,1) Jahren Beschäftigungsdauer eine signifikante Korrelation zwischen Blutbleispiegeln und den Ergebnissen im Digit Symbol-Test, im Digit Forward- und Digit-Backward-Test sowie im Aiming Pursuit und im Trail B-Test. Die Blutbleispiegel ($n = 138$) lagen im Mittel bei 405 $\mu\text{g/L}$ (SD 168; Bereich 49–765). Signifikant schlechtere Werte im Digit Symbol-Test, im Digit-Backward-Test, im Santa Ana Preferred Hand- und Santa Ana Both Hands-Test, im Benton-Test sowie im Aiming Pursuit und im Trail B-Test hatten Arbeiter mit $\geq 400 \mu\text{g Blei/L}$ Blut. Hinsichtlich der kognitiven Leistung, hinsichtlich der Erinnerungsleistung und hinsichtlich der Konzentrationsleistung wurden bereits Veränderungen unterhalb von 300 $\mu\text{g/L}$ im Blut beobachtet.

Schwartz et al. (2005):

576 berufliche gegen anorganischem Blei exponierte Personen aus Südkorea wurden dreimalig in neurologischen Verhaltenstests über einen längeren Zeitraum (Longitudinalstudie) untersucht (Schwartz et al. 2005). Es ergaben sich konsistente Zusammenhänge zwischen der Blutbleikonzentration und Tibia-Blei in der Verhaltensorganisation („executive ability“), Geschicklichkeit und dem Schwellenwert für periphere Vibration. Die mittlere Blutbleikonzentration lag bei 314 $\mu\text{g/L}$ (± 142 ; Spanne 40–760) und die mittlere Tibia-Bleikonzentration lag bei 38,4 $\mu\text{g/g}$ (± 43 ; Spanne –7–338). 76 % der Personen, die dreimal untersucht wurden, waren männlich. Das Alter betrug 41,4 Jahre ($\pm 9,5$ Jahre) bei der ersten Untersuchung, und die mittlere Beschäftigungsdauer im Beruf lag bei 8,5 Jahren ($\pm 6,3$ Jahre). Kovariablen (Ausgangsbloodbleiwert; Geschlecht; Schulerziehung) wurden bei der Regressionsanalyse berücksichtigt. Ein

Anstieg der Blutbleikonzentration von 210 µg/L (25. Perzentil) auf 400 µg/L (75. Perzentil) wurde im „Purdue pegboard dominant hand test“ bei der ersten Testung mit einem 11 % schlechteren Testergebnis assoziiert, und verschlechterten sich um 6 % pro Jahr bei den Wiederholungstests. Ein Anstieg der Tibia-Bleikonzentration von 140 µg/L (25. Perzentil) auf 470 µg/L (75. Perzentil) verschlechterte das Testergebnis um 2 % pro Jahr bei den Wiederholungstests. Die Autoren schlussfolgern, dass Blei zum einen mit einer akuten Wirkung auf die Testergebnisse durch kürzliche Exposition und mit einer möglicherweise fortschreitenden chronischen Wirkung („cognitive decline“) in Abhängigkeit von der kumulierten Dosis Blei assoziiert ist.

Der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS 2017) folgerte, dass alle vorliegenden Einzelstudien Schwächen und Unsicherheiten aufweisen, insbesondere wegen der zum Teil höheren früheren Bleibelastung aus beruflichen und außerberuflichen Quellen. Weiterhin folgerte der AGS, da im vorliegenden Fall eine LOAEC für berufliche Kollektive zu benennen sei, könne in einer abwägenden Bewertung davon ausgegangen werden, dass ein Blutbleiwert von 300 µg/L eine Effektkonzentration darstelle (siehe hierzu AGS 2017, Tabelle 3). Dieser Auffassung schließt sich die Kommission an.

19.2.3 Reproduktionstoxizität

Männliche Fertilität

Einige frühere epidemiologische Studien legen einen Einfluss beruflicher Bleiexposition von Männern auf das Risiko von Spontanaborten, perinataler Sterblichkeit und geringerem Geburtsgewicht nahe (Lindbohm et al. 1991; Kristensen et al. 1993; Anttila und Sallmén 1995). Ähnliches gilt für reduzierte Fertilität und verschiedene Parameter der Sperma-Qualität (Lancranjan et al. 1975; Assenato et al. 1986; Alexander et al. 1996; Lin et al. 1996). Insgesamt treten solche Effekte bei Blut-Bleispiegeln oberhalb von 400 µg/L auf (Apostoli et al. 1998; SCOEL 2002).

Entwicklungstoxizität

Im Nachtrag zur MAK-Begründung von Blei (Greim 2000) wurden die Befunde von prospektiven Studien an Kindern (Längsschnittuntersuchungen) über den Zusammenhang zwischen prä- oder perinatal gemessenen Bleispiegeln im mütterlichen Blut oder im Nabelschnurblut und postnatal kognitiven Entwicklungsdaten diskutiert. Zur Auswertung gelangten sieben Geburtskohorten, die in der MAK-Begründung tabellarisch dargestellt sind (Greim 2000, Tabelle 1). Querschnittuntersuchungen, die primär von umweltmedizinischer Relevanz sind, wurden nicht berücksichtigt.

Die sieben ausgewerteten Studien werden von Greim (2000) wie folgt zusammengefasst:

Die vorliegenden Metaanalysen der prospektiven Studien, die ausschließlich postnatal gemessene Bleiwerte im Blut berücksichtigen, können zur vorliegenden Fragestellung der Bedeutung prä-/perinataler Bleibelastung für die spätere psychosoziale Entwicklung nur wenig beitragen (Pocock et al. 1994; WHO 1995).

„Trotz intensiver Bemühungen um Vereinheitlichung der Untersuchungsprotokolle (interne Dosis, Wirkungsmessung, relevante Confounder) sind die prospektiven Studien doch so verschieden voneinander, dass ein wirklich übereinstimmendes Wirkungsbild kaum erwartet werden kann (WHO 1995). Die einzelnen Kohorten unterscheiden sich hinsichtlich relevanter Korrelate für ungünstige psychomentele Entwicklungschancen erheblich voneinander. Der durchschnittliche mütterliche IQ der Boston-Studie beträgt z. B. 121, derjenige der Cleveland-Studie dagegen nur 75, was erhebliche sozioökonomische und familiäre Unterschiede reflektiert. Auch die untersuchten Expositions-orte unterscheiden sich deutlich voneinander. Sie umfassen verwaahloste Slumgebiete, in denen bleihaltige Anstrichfarben Verwendung finden (Cincinnati), Großstädte wie Sydney und Boston mit primär verkehrshabhängiger Exposition, eine Stadt mit Trinkwasserbelastung (Glasgow) und Emissionen aus Bleihütten (Port Pirie, Kosovo).

Aus diesen Gründen überraschen die beobachteten Diskrepanzen kaum. Die Ergebnisse der sieben prospektiven Studien sind uneinheitlich, wenn man, wie in diesem Zusammenhang geboten, nur die prä-/perinatale Bleiexposition als Prädiktor für die psychomentele Entwicklung betrachtet. Bei drei Studien besteht kein derartiger Zusammenhang (Glasgow, Port Pirie, Sydney). In drei anderen Studien (Boston, Cleveland, Cincinnati) wird ein signifikant negativer Zusammenhang im Alter von sechs Monaten festgestellt. In der Kosovo-Studie wird dieser Zusammenhang nur bei Kindern im Alter von 48 Monaten beobachtet, nicht bei jüngeren. In vier der Studien – Sydney, Glasgow und Cleveland ausgenommen – werden vorrangig Zusammenhänge zwischen psychomentaler Entwicklung und postnataler Bleiexposition erkannt und diese stimmen insoweit mit der Mehrheit der (hier nicht behandelten) Querschnittsstudien überein.

Insgesamt sind somit die Fakten für eine besondere prä-/perinatale Relevanz der Bleibelastung für eine spätere bleibende Beeinträchtigung der psychomentalen Entwicklung undeutlich; der klarste Nachweis liegt in der „Bostonstudie“ vor, mit einer Untergrenze der Wirksamkeit von 100 µg/L Blut (Bellinger et al. 1991). Die Beeinträchtigungsdauer beträgt jedoch maximal 24 Monate. Es kommt hinzu, dass prä-natale und postnatale Bleiwerte im Blut notwendigerweise korrelieren, so dass eine negative Korrelation zwischen prä-/perinatalem Bleispiegel im Blut und postnataler Entwicklung durchaus auch postnatal vermittelt sein könnte. In diesem Falle wären Zweifel an der Kausalität der mütterlichen Bleibelastung für die spätere psychomentele Entwicklung ihres Kindes berechtigt und Änderungen des BAT-Wertes für Frauen im gebärfähigen Alter unter diesem entwicklungstoxikologischen Aspekt nicht erforderlich. Da die Sachlage in quantitativer Hinsicht nicht eindeutig erscheint, bedarf es im epidemiologischen Bereich weiterer Studien“ (Greim 2000).

Die vorliegende Literatur lässt erkennen, dass sich ein wissenschaftlich begründeter Wert, basierend auf einer Wirkungsschwelle für fötale Effekte, auch weiterhin nicht ableiten lässt. Auch bis in niedrige Expositionen (um z. T. unter 100 µg Blei/Blut) wird noch über Effekte berichtet; eine Wirkungsschwelle ist vermutlich nicht bezifferbar. Diese Auffassung der Kommission wird durch weitere Studien bestätigt (Walkowiak et al. 1998; Canfield et al. 2003; Rogan und Ware 2003; Selevan et al. 2003; Jelliffe-Pawlowski et al. 2006).

19.2.4 Niereneffekte

Aus Erfahrungen bei früheren hohen Expositionen am Arbeitsplatz geht hervor, dass Blei manifeste tubuläre Nierenschädigungen und chronische interstitielle Fibrose verursachen kann. Über Nierenkoliken wurde bei Blutblei-Konzentrationen ab etwa 1000 µg/L berichtet (SCOEL 2002).

Evans et al. (2010) verglichen in Schweden 926 inzidente Fälle von chronischer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin: Männer > 3,4; Frauen > 2,8 mg/dL) mit 998 Bevölkerungs-basierten Kontrollen und konnten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Bleiexposition zwischen den Gruppen feststellen. Weaver et al. (2009) kamen demgegenüber, bei gegenwärtig und früher gegen Blei Exponierten in Korea unter Einschluss der Parameter Blut-Harnstoff, Serum Kreatinin und Kreatinin-Clearance und Messungen von Blutblei und Blei im Knochen (Tibia), zu dem Schluss, dass eine Assoziation zwischen Bleiexposition und Nierenfunktion existiert. Allerdings ist zu bemerken, dass die beobachteten Effekte auch durch früher höhere berufliche Bleiexpositionen bedingt sein können, so dass eine klare dosisbezogene Zuordnung nicht möglich ist.

Lin und Tai-yi (2007) untersuchten 135 beruflich gegen Blei Exponierte in einer Batteriefabrik und 143 Kontrollen in Bezug auf die Ausscheidung der sensitiven tubulären Marker beta-2-Mikroglobulin und NAG (N-Acetyl-Glucosaminidase). Sie ermittelten BMD-Werte (Benchmark-Dosen) für beta-2-Mikroglobulin von etwa 320 und für NAG von etwa 300 µg Blei/L Blut. Die BMDL von etwa 250 µg Blei/L Blut für die NAG wurde als sensitivster tubulärer Marker für die Bleiwirkung angesehen. In der Studie von Sun et al. (2008) wurde eine BMDL von 101 µg/L ermittelt. Auch hier stellt sich wiederum die Frage eines möglichen Einflusses früher höherer Expositionen.

Insgesamt besteht infolge der bestehenden Datenlage einige Unsicherheit in der gesundheitlichen Bewertung dieser Befunde. So vertritt SCOEL (2002) die Auffassung, dass eine als advers zu wertende Nephrotoxizität erst bei Blut-Bleispiegeln oberhalb von 400 µg/L nachweisbar ist. Safe Work Australia (2014) gibt für eine beginnende Nierenschädigung unter Einschluss der neueren Untersuchungen eine Grenze ab 300 µg Blei/L Blut an.

19.2.5 Kardiovaskuläre Effekte/Hochdruck

Effekte von Blei auf den Blutdruck wurden seit den 1980er Jahren vermehrt untersucht. Experimentellen Daten zufolge vermag Blei mit dem Na-K-System, cAMP, Ca²⁺ und dem Renin-Angiotensin-System zu interferieren (SCOEL 2002).

Die bis dato vorliegenden Untersuchungen wurden in der MAK-Begründung (Greim 2000) zusammengefasst. Dabei wurde insbesondere auf eine Metaanalyse nahezu aller damaligen Studien hingewiesen (insgesamt 19 Studien mit 33 141 Personen; Staessen et al.1994). Diese Metaanalyse zeigte, dass eine Korrelation zwischen Blutbleispiegel und Blutdruck bei beiden Geschlechtern etwa gleich hoch ist. Es wurde eine Verdoppelung der Blutbleikonzentration mit einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes um ca. 1,0 mm Hg assoziiert. Daraus wurde gefolgert, dass die vorliegenden Daten zwar auf eine leichte positive Assoziation zwischen Blutdruck und Bleibelastung hinwiesen, dass aber eine solche Beziehung

nicht zwingend kausal sei. Die Kommission betrachtete insgesamt die beobachteten Blutdruckveränderungen als prinzipiell reversibel, bei nicht gesichertem kausalem Zusammenhang (Greim 2000).

Die US EPA (2013) beschrieb nach Auswertung der bis dato vorliegenden Studien (über 30 bevölkerungsbezogene Querschnitts- und prospektive Studien an insgesamt über 58 000 Erwachsenen) die Assoziation zwischen Blutbleispiegel und Blutdruck-erhöhung als geringfügig, aber robust nachweisbar. Unsicherheiten wurden betont im Hinblick auf die Höhe und Länge der jeweiligen Bleiexposition.

Lustberg und Silbergeld (2002) analysierten die Mortalitätsdaten von 4292 Teilnehmern der amerikanischen NHANES-II Studie, die insgesamt 10049 Personen umfasste [*Second National Health and Nutrition Examination Survey*, 1976–1980, mit Nachverfolgung der Personen zwischen 30 und 74 Jahren mit Blutblei-Messungen bis Ende 1992]. Nach Adjustierung potentieller Confounder zeigten Personen mit Blei-Blutspiegeln von 200–290 µg/L, verglichen mit Personen mit Blutbleiwerten < 100 µg/L eine um 39 % erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (RR 1,39; 95 % KI 1,01–1,91). Eine ähnliche Erhöhung fand sich auch für alle Mortalitätsursachen.

Eine daraufhin erfolgte ähnliche Auswertung der Daten der nachfolgenden NHANES III Studie [9757 Personen, 1988–1994] verglich die kardiovaskuläre Mortalität von Personen mit Blutbleisiegeln < 50 µg/L mit der von Personen mit Blutbleisiegeln ab 100 µg/L, für die ein RR = 1,55 (95 % KI: 1,16–2,07) gefunden wurde. Auch hier fand sich eine ähnliche Erhöhung für alle Mortalitätsursachen, und auch für Krebsmortalität (Schober et al. 2006).

Eine klare Kausalverknüpfung zwischen Bleiexposition und einer definierten kardiovaskulären Symptomatik lässt sich aus beiden NHANES-basierten Studien (Lustberg und Silbergeld 2002; Schober et al. 2006) nicht ableiten. Im Übrigen erweist sich die Schlussfolgerung (Greim 2000), dass die vorliegenden Daten auf eine leichte positive Assoziation zwischen Blutdruck und Bleibelastung hinwiesen, dass aber eine solche Beziehung nicht zwingend kausal belegt ist, als weiterhin gültig.

19.2.6 Genotoxizität und Kanzerogenität

Bezüglich genotoxischer und krebserzeugender Wirkungen von anorganischem Blei sei auf die ausführliche Ausarbeitung der entsprechenden MAK-Begründung (Greim 2007) verwiesen. Tierexperimentelle Studien zur Kanzerogenität, die heutigen Anforderungen entsprechen, liegen nicht vor. Jedoch zeigen die Untersuchungen bei Mäusen mit Bleiacetat, dass Nierentumoren auch ohne gleichzeitige Nierentoxizität auftreten. Bei Ratten ist Bleiacetat ein pluripotentes Kanzerogen. Es verursachte Tumoren in Niere, Nebenniere, Hoden, Prostata, Lunge, Leber, Hypophyse, Schilddrüse und Brustdrüse sowie Leukämien, Sarkome des hämatopoetischen Systems und zerebrale Gliome. Das zerebrale Gliom ist ein Tumortyp, der kaum als Spontantumor auftritt. Da bei allen Bleiformen die Freisetzung des Blei(II)ions für die toxischen Wirkungen verantwortlich ist und die Genotoxizität sowohl für metallisches Blei als auch für seine anorganischen Verbindungen nachgewiesen wurde, ist von einer kanzerogenen Wirksamkeit auch von Blei selbst und seinen anderen anorganischen Verbindungen auszugehen. Daher wurden Blei und seine anorganischen Verbindungen in Kanzerogenitätskategorie 2 eingestuft (Greim 2007).

Zu Parametern der Genotoxizität bei bleiexponierten Beschäftigten wurden einige Untersuchungen durchgeführt. Vaglenov et al. (2001) untersuchten das Auftreten von Micronuclei in Lymphozyten von 103 beruflich Bleiexponierten und 78 Kontrollen und kamen zu dem Schluss, dass Blutbleispiegel über 1,2 $\mu\text{M}/\text{L}$ (ca. 250 $\mu\text{g}/\text{L}$) mit einem genotoxischen Risiko verbunden seien. Dies ist kompatibel mit Daten anderer Arbeitsgruppen (Duydu et al. 2001; García-Lestón et al. 2012; Kašuba et al. 2012) und mit in-vitro-Daten (Bonacker et al. 2005). Bei der Blei-induzierten Bildung von Mikronuclei handelt es sich um einen vorwiegend aneugenen Effekt. Im niedrigen Dosisbereich erscheint hierzu die Interaktion von Bleiionen mit Tubulin und Kinesin wichtig, was als Argumente für das Bestehen einer Dosischwelle in der genotoxischen Wirkung von Blei herangezogen wurde (Bonacker et al. 2005).

20 Auswahl der Indikatoren

Es besteht Einigkeit darüber, dass sich die Erkennung einer berufsbedingten erhöhten Bleiaufnahme auf laborchemische Untersuchungen von Probenmaterial exponierter Personen zu stützen hat. Hierfür steht prinzipiell eine breite Palette sowohl von Belastungs- als auch von Beanspruchungsparametern zur Verfügung. Diese können wie folgt klassifiziert werden:

Interne Belastungsparameter

Bestimmung der Bleikonzentration in biologischem Material:

- Blutbleispiegel
- Bleiausscheidung im Urin
- Bleigehalt im Knochen
- Bleiausscheidung im Urin nach Provokation mit Komplexbildnern

Beanspruchungsparameter

Als biologische Parameter der Bleiwirkung wurden früher vor allem die Störungen der Porphyrinsynthese verwendet. Diese sind beim Menschen am besten im hämatologischen Bereich zu objektivieren.

- im Blut: delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase (ALA-D), Erythrozyten-Porphyrine (EP) bzw. Zink-Protoporphyrine (ZPP)
- im Urin: delta-Aminolävulinsäure (ALA-U).

Für die Überwachung Blei-exponierter Personen ist die Bleikonzentration im Blut der zuverlässigste und praktikabelste Parameter. Sie ist die spezifischste Größe zur Erfassung der internen Bleibelastung. Beanspruchungsparameter (z. B. ALA-U) sind entweder aus methodischen Gründen, besonders aber auf Grund einer zu geringen Sensitivität in Bezug auf die heute deutlich reduzierten Bleibelastungen am Arbeitsplatz nicht mehr zu empfehlen.

21 Untersuchungsmethoden

Für die quantitative Bestimmung der Bleikonzentration im Vollblut stehen die Atomabsorptionsspektrometrie, die Voltametrie sowie die ICP-MS zur Verfügung. Zuverlässige und überprüfte Methoden für diese drei Analysetechniken wurden von der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ veröffentlicht (Fleischer et al. 1982; Schaller et al. 1985; Seiler et al. 1985; Schramel et al. 1999). Die voltametrische Analyse ist sehr empfindlich, jedoch auch sehr zeitaufwendig und hat deshalb keinen Einsatz in der Routine gefunden (Ostapczuk 1992). Lange Zeit wurde fast ausschließlich die Graphitrohrföfen-Atomabsorptionsspektrometrie (GF-AAS) in Verbindung mit Zeeman-Kompensation verwendet. Dabei wurde das Blut nach Verdünnung unter Zusatz eines Matrix-Modifiers direkt analysiert. Hinsichtlich der Beschreibung von GF-AAS-Methoden zur Bestimmung von Blei im Blut sei auf die Literatur verwiesen (Christensen und Kristiansen 1993; D’Haese et al. 1991; Miller et al. 1987; Jacobson et al. 1991; Jin et al. 1990; Shuttler und Delves 1986; Fleischer et al. 1982; Schaller et al. 1985; Parsons und Slavin 1993).

Heutzutage findet in erster Linie die ICP-MS-Methode Anwendung.

Die Bleibestimmung im Blut muss unter den Bedingungen der statistischen Qualitätssicherung praktiziert werden. Für die interne Qualitätskontrolle stehen verschiedene kommerziell erhältliche Kontrollproben zur Verfügung (WHO 1996). Externe Qualitätssicherungsprogramme unter Berücksichtigung der Blutbleibestimmung im arbeits- und umweltmedizinischen Bereich werden in Deutschland als Ringversuche im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) regelmäßig angeboten (Göen et al. 2012).

22 Hintergrundbelastung

Die interne Bleibelastung der Allgemeinbevölkerung hat sich in den letzten Jahren erheblich reduziert. Von der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (UBA) wurden für die Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland folgende Referenzwerte für die Jahre 1990/92 (95. Perzentile) angegeben:

- Frauen im Alter von 25 bis 69 Jahren: 91 µg Blei/L Blut
- Männer im Alter von 25 bis 69 Jahren: 116 µg Blei/L Blut

Die Medianwerte lagen bei 38 bzw. 54 µg Blei/L Blut (Krause et al. 1996).

In der Zwischenzeit kam es in Deutschland zu einem weiteren Rückgang des Bleispiegels im Blut. Der Umweltsurvey 1998 ergab folgende Referenzwerte (95. Perzentile):

- Frauen im Alter von 18 bis 69 Jahren: 62 µg Blei/L Blut
- Männer im Alter von 18 bis 69 Jahren: 79 µg Blei/L Blut

Die Medianwerte lagen im Bereich von 27 bis 36 µg Blei/L Blut (Becker et al. 2002).

Die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes setzte deshalb auf der Basis der 3. Erhebung des Umwelt-Survey folgende Referenzwerte fest (UBA 2002):

- Frauen (18–69 Jahre): 70 µg Blei/L Blut
- Männer (18–69 Jahre): 90 µg Blei/L Blut

Internationale Situation

Im Rahmen des „Tracy-Project“ wurden 1996 weltweit Bleispiegel im Blut der Allgemeinbevölkerung ausgewertet. Es wurden dabei 10 Studien ausgewählt, die hinsichtlich Analytik und Definition der Bevölkerungsgruppe für eine Auswertung geeignet waren. Sie kommen zu dem Schluss, dass keine allgemeinen Referenzwerte für den Bleispiegel im Blut angegeben werden können, da die Bleikonzentrationen im Blut stark abhängig vom Zeitraum der Probenahme sind. Möglicherweise durch die Elimination von Blei aus Kraftfahrzeugstoffen zeigen die Bleispiegel im Blut einen konstanten Abfall (Herber 1999). So fielen sie in Schweden von 60 µg Blei/L Blut über etwa 10 Jahre auf 30 µg Blei/L Blut im Jahr 1988. Die Studie ergab, dass vielfältige Faktoren, wie Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Nahrungsmittel, Trink- und Rauchgewohnheiten, Hobbys, Jahreszeit und Jahr der Probenahme, Wohngebiet und geographische Herkunft, die Bleispiegel der Allgemeinbevölkerung beeinflussen (Gerhardsson et al. 1996). Im NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)-Report des CDC (2003) wurde für die weibliche amerikanische Allgemeinbevölkerung (n = 4057) ein 95. Perzentil von 40 µg Blei/L Blut und für die männliche Bevölkerung (n = 3913) von 60 µg Blei/L Blut evaluiert. Die Blutproben wurden im Zeitraum 1999–2000 in den Vereinigten Staaten gewonnen.

23 Evaluierung

In Abschnitt 19 wurde ausgeführt, dass die folgenden Effekte von Blei auf den menschlichen Organismus (bezogen auf die Blutblei-Konzentration) als relevant zu betrachten sind.

- Klassische Effekte auf die *Hämsynthese* im Sinne einer Anämie treten oberhalb von 500 µg Blei/L Blut auf. Geringere Effekte und biochemische Veränderungen, die jedoch nicht als advers betrachtet werden, treten auch bei niedrigeren Blutblei-Konzentrationen auf (19.2.1).
- Beginnende *Verhaltens-effekte* treten in einem Bereich um und oberhalb 300 µg Blei/L Blut auf (19.2.2).
- Effekte auf die *männliche Fertilität* treten bei Blut-Bleispiegeln oberhalb von 400 µg/L auf (19.2.3).
- Für *entwicklungstoxische Effekte* auf den Fötus lässt sich keine Dosischwelle ableiten. Auch bis in sehr niedrige Expositionen bei Konzentrationen um, z. T. auch unter 100 µg Blei/L Blut wird noch über Effekte berichtet. Es handelt sich vermutlich um ein Wirkungs-Kontinuum bis in umweltrelevante Bleikonzentrationen hinein (19.2.3).
- Für beginnende *nephrotoxische Effekte* kann eine Schwelle bei 300–400 µg Blei/L Blut angenommen werden (19.2.4).
- Über *kardiovaskuläre Effekte/Blutdruckeffekte* wird bevorzugt in bevölkerungsbasierten Studien berichtet. Es scheint eine leichte positive Assoziation zwischen Blutdruck und Bleibelastung zu bestehen, wobei die Kausalität fraglich ist (19.2.5).

- Aufgrund von Untersuchungen zur *Genotoxizität und Kanzerogenität* wurde Blei seitens der MAK-Kommission in die Kategorie 3A der Keimzellmutagene und in die Kategorie 2 der krebserzeugenden Arbeitsstoffe eingestuft (Abschnitt 18). An Beschäftigten wurde bei Blut-Bleikonzentrationen oberhalb von ca. 250 µg/L das vermehrte Auftreten von Mikrokernen in den zirkulierenden Lymphozyten beobachtet (19.2.6). Mechanistische Untersuchungen weisen auf das Bestehen einer Dosisschwelle der Genotoxizität hin (19.2.6).

Wegen der entwicklungstoxischen Effekte auf den Fötus kann für Frauen im reproduktionsfähigen Alter (bis 45 Jahre) kein gesundheitsbasierter Grenzwert abgeleitet werden. Stattdessen erfolgt die Ableitung eines Referenzwertes (BAR) anhand der allgemeinen Hintergrundbelastung.

Für Frauen > 45 Jahre und für Männer wird wegen der krebserzeugenden Wirkungen (Einstufung von Blei in Kategorie 2 der krebserzeugenden Arbeitsstoffe) kein BAT-Wert abgeleitet, sondern ein wesentlich an den übrigen Effekten angelegelter biologischer Leitwert (BLW).

23.1 Ableitung eines BAR für Frauen

Die Notwendigkeit der Orientierung an der Hintergrundbelastung bei einer Reihe von Arbeitsstoffen führte im Jahr 2008 zur Etablierung des Konzepts von Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwerten (BAR). BAR orientieren sich am 95. Perzentil der existierenden Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung, ohne Bezug zu nehmen auf gesundheitliche Effekte.

In den letzten Jahrzehnten nahm die Bleibelastung der Allgemeinbevölkerung in den Industriestaaten durch das Verbot bleihaltigen Benzins und andere Maßnahmen stetig ab (Castano et al. 2012; CDC 2011; Schulz et al. 2009, 2011, 2012). Aus den Erhebungen des Umwelt-Surveys 1990/92 leitete die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes im Jahre 1996 für Frauen (25–69 Jahre) einen Referenzwert von 90 µg Blei/L Blut ab (UBA 1996 a). Dieser Referenzwert (RV₉₅) wird definiert als das 95. Perzentil der Messwerte der Stoffkonzentration im entsprechenden Körpermedium der jeweiligen Referenzpopulation (UBA 1996 b). Anhand des nachfolgenden Umwelt-Surveys 1998 wurden die Referenzwerte (RV₉₅) für Blei aktualisiert. Hierzu wurde die Bleibelastung im Blut bei 4646 Personen im Alter von 18–69 Jahren bestimmt. Die gemessenen Konzentrationen lagen insgesamt zwischen < 4 und 380 µg Blei/L Blut mit einem geometrischen Mittel von 30,7 µg/L. Männer wiesen eine höhere Bleikonzentration im Blut auf als Frauen. Weitere Einflussgrößen waren Alter, Hämatokrit, Konsum von niedrigprozentigen alkoholischen Getränken und der Bleigehalt im häuslichen Trinkwasser. Im Vergleich zum Umwelt-Survey 1990/92 hatte die Bleikonzentration im Blut in Deutschland im Mittel um ca. 30 % abgenommen. Für Frauen (18–69 Jahre) wurde als 95. Perzentil eine Bleikonzentration von 70 µg/L Blut ermittelt (UBA 2002) und im Jahr 2003 als aktualisierter Referenzwert (RV₉₅) von der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes festgelegt. Dieser Wert ist derzeit immer noch gültig (UBA 2003, 2012; Schulz et al. 2011, 2012). Der Biologische Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) orientiert sich, wie

der o. a. Referenzwert (RV95) des Umweltbundesamtes, am 95. Perzentil der Allgemeinbevölkerung. Daher wurde ein **BAR für Frauen von 70 µg Blei/L Blut** festgesetzt (Drexler und Hartwig 2013). Bezüglich des Probenahme-Zeitpunkts besteht keine Beschränkung.

24 Ableitung eines BLW für Frauen > 45 Jahre und für Männer

Mit dem Auftreten von Nephrotoxizität ist bei Blutspiegeln ab 300 µg Blei/L zu rechnen. Hinweise auf beginnende Verhaltenseffekte ergeben sich bereits in einem Bereich um 300 µg Blei/L Blut.

Vor diesem Hintergrund wird der

BLW für Blei für Frauen > 45 Jahre und für Männer auf 200 µg Blei/L Blut

festgelegt. Für den Probenahmezeitpunkt besteht keine Beschränkung.

Bei dem vorgeschlagenen BLW von 200 µg Blei /L Blut wurden keine vermehrten Mikrokerne in den Lymphozyten von Beschäftigten gefunden. Der vorgeschlagene BLW ist daher ebenfalls geeignet, ein genotoxisches bzw. krebserzeugendes Risiko zu minimieren.

25 Interpretation

Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen von Personen, die gegen Blei und seinen anorganischen Verbindungen exponiert sind, werden in der Bundesrepublik Deutschland gemäß der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (Arb-medVV 2016) durchgeführt. Zeitspannen für Nachuntersuchungen finden sich in der Arbeitsmedizinischen Regel (AMR) 2.1 (AfAmed 2016), für das Biomonitoring in der AMR 6.2 (AfAmed 2014), weitere Informationen in der TRGS 505 Blei (AGS 2007). Bei grenzwertigen Befunden können häufigere Kontrolluntersuchungen angezeigt sein.

Aufgrund der langen biologischen Halbwertszeiten von Blei im menschlichen Organismus ist die Blut-Probenahme an keinen definierten Zeitpunkt gebunden.

26 Literatur

AGS [Ausschuss für Gefahrstoffe] (2007) TRGS [Technische Regel für Gefahrstoffe] 505 Blei
https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-505.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt aufgerufen am 18.12.2018)

AGS [Ausschuss für Gefahrstoffe] (2017) Blei und anorganische Bleiverbindungen. Begründung zu Blei in TRGS 903

https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/903/903-blei.pdf?__blob=publicationFile&v=3 (zuletzt aufgerufen am 18.12.2018)

Alexander BH, Checkoway H, van Netten C, Müller CH, Ewers TE, Kaufman JD (1996). Semen quality of men employed at a lead smelter. *Occup Environ Med* 53: 411–416

- AfAmed [Ausschuss für Arbeitsmedizin] (2014) AMR [Arbeitsmedizinische Regel] 6.2 Biomonitoring
https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/AMR/pdf/AMR-6-2.pdf?__blob=publicationFile&v=2 (zuletzt aufgerufen am 18.12.2018)
- AfAmed [Ausschuss für Arbeitsmedizin] (2016) AMR [Arbeitsmedizinische Regel] 2.1 Fristen für die Veranlassung/das Angebot arbeitsmedizinischer Vorsorge
https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/AMR/pdf/AMR-2-1.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt aufgerufen am 18.12.2018)
- Anttila A, Sallmén M (1995) Effects of parental occupational exposure to lead and other metals on spontaneous abortion. *J Occup Environ Med* 37: 915–921
- Apostoli P, Kiss P, Porru S, Bonde GP, Vanhoorne H (1998) Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. *Occup Environ Med* 55: 364–374
- ArbMedVV [Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge] (2016) Bundesministerium für Arbeit und Soziales, Referat Information, Monitoring, Bürgerservice, Bibliothek (Hrsg.) Bonn
https://www.bmas.de/SharedDocs/Downloads/DE/PDF-Publikationen/a453-arbeitsmedizinischen-vorsorge.pdf?sessionId=C8BC9F87B2C8027F381B26B6D494F2EA?__blob=publicationFile&v=3 (zuletzt aufgerufen am 18.12.2018)
- Araki S, Honma T (1976) Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers. *Scand J Work Environ Health* 2: 225–231
- Araki S, Murata K, Yokoyama K, Uchida E (1992) Auditory event-related potential (P300) in relation to peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc, and copper: Effects of lead on cognitive function and central nervous system. *Am J Ind Med* 21: 539–547
- Assenato G, Paci C, Baser ME, Molini R, Candela RG, Altamura BM, Giorgino R (1986) Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ Health* 41: 387–390
- ATSDR [Agency for Toxic Substances and Disease Registry] (2007) Toxicological Profile for Lead. US Department of Health and Human Services
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf> (zuletzt aufgerufen am 18.12.2018)
- Baloh RW (1974) Laboratory diagnosis of increased lead absorption. *Arch Environ Health* 28: 198–208
- Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B (2002) German environmental survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 205: 297–308
- Bellinger D, Sloman J, Leviton A, Rabinowitz M, Needleman HL, Waternaux C (1991) Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics* 87: 219–227
- Bleecker ML, Lindgren KN, Ford DP (1997) Differential contribution of current and cumulative indices of lead dose to neuropsychological performance by age. *Neurology* 48: 639–645
- Bleecker ML, Ford DP, Celio MA, Vaughan CG, Lindgren KN (2007 a) Impact of cognitive reserve on the relationship of lead exposure and neurobehavioral performance. *Neurology* 69: 470–476
- Bleecker ML, Ford DP, Vaughan CG, Walsh KS, Lindgren KN (2007 b) The association of lead exposure and motor performance mediated by cerebral white matter change. *Neurotoxicology* 28: 318–323
- Böckelmann I, Pfister E, Darius S (2011) Early effects of long-term neurotoxic lead exposure in copper works employees. *J Toxicol* 2011: 1–11
- Bonacker D, Stoiber T, Böhm KJ, Prots I, Wang M, Unger E, Thier R, Bolt HM, Degen GH (2005) Genotoxicity of inorganic lead salts and disturbance of microtubule formation. *Environ Mol Mutagen* 45: 346–353

- Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP (2003) Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter. *N Engl Med J* 348: 1517–1526
- Castano A, Sánchez-Rodríguez JE, Canas A, Esteban M, Navarro C, Rodríguez-García AC, Arribas M, Díaz G, Jiménez-Guerrero JA (2012) Mercury, lead and cadmium levels in the urine of 170 Spanish adults: a pilot human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health* 215: 191–195
- CDC [Center for Disease Control and Prevention] (2003) Second national report on human exposure to environmental chemicals. NCEH 02-0716
- CDC [Center for Disease Control and Prevention] (2011) Adult blood lead epidemiology and surveillance – United States, 2008–2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 60: 841–845
- Chamberlain AC (1985) Prediction of response of blood lead to airborne and dietary lead from volunteer experiments with lead isotopes. *Proceedings of the Royal Society B* 224: 149–182
- Chia SE, Chia HP, Ong CN, Jeyaratnam J (1997) Cumulative blood lead levels and neurobehavioral test performance. *Neurotoxicology* 18: 793–804
- Christensen JM, Kristiansen J (1993) Lead. In: *Handbook on Metals in Clinical Chemistry*. Marcel Dekker Inc., New York
- Chuang HY, Chao KY, Tsai SY (2005) Reversible neurobehavioral performance with reductions in blood lead levels – a prospective study on lead workers. *Neurotoxicol Teratol* 27: 497–504
- D’Haese PCD, Lamberts LV, Liang L, Van de Vyver FL, De Broe ME (1991) Elimination of matrix and spectral interferences in the measurement of lead and cadmium in urine and blood by ET-AAS with deuterium background correction. *Clin Chem* 37: 1583–1588
- DGAUM [Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V.] (2007) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. *Herzrhythmusanalyse in der Arbeitsmedizin*. *Arbeitsmed, Sozialmed, Umweltmed* 42: 348–353
- Dorsey CD, Lee BK, Bolla KI, Weaver VM, Lee SS, Lee GS, Todd AC, Shi W, Schwartz BS (2006) Comparison of patella lead with blood lead and tibia lead and their associations with neurobehavioral test scores. *J Occup Environ Med* 48: 489–496
- Drexler H, Greim H (Hrsg.) (2006) Addendum zu Blei und seine Verbindungen (außer Bleiar senat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)*, 13. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Drexler H, Hartwig A (Hrsg.) (2013) Addendum zu Blei und seine Verbindungen (außer Bleiar senat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)*, 20. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Drexler H, Hartwig A (Hrsg.) (2014) Addendum zu Blei und seine Verbindungen (außer Bleiar senat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)*, 21. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Duydu Y, Süzen HS, Aydin A, Cander O, Uysal H, İşimer A, Vural N (2001) Correlation between lead exposure indicators and sister chromatid exchange (SCE) frequencies in lymphocytes from inorganic lead exposed workers. *Arch Environ Contam Toxicol* 41: 241–246
- Ekinci M, Ceylan E, Çağatay HH, Keleş S, Altınkaynak H, Kartal B, Koban Y, Hüseyinoğlu N (2014) Occupational exposure to lead decreases macular, choroidal, and retinal nerve fiber layer thickness in industrial battery workers. *Curr Eye Res* 39: 853–858

- Evans M, Fored CM, Nise G, Belloco R, Nyrén O, Elinder CG (2010) Occupational lead exposure and severe CKD: a population-based case-control and prospective observational cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis* 55: 497–506
- Fleischer M, Schaller KH, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (1982) Blei in Blut Atomabsorptionsspektroskopie. In: Angerer J, Schaller KH, Henschler D (Hrsg.) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 6. Lieferung, VCH, Weinheim
- García-Lestón J, Roma-Torres J, Vilares M, Pinto R, Prista J, Teixeira JP, Mayan O, Conde J, Pingarilho M, Gaspar JF, Pásaro E, Méndez J, Laffon B (2012) Genotoxic effects of occupational exposure to lead and influence of polymorphisms in genes involved in lead toxicokinetics and in DNA repair. *Environment International* 43: 29–36
- Gerhardsson L, Kazantzis G, Schulz A (1996) Evaluation of selected publications on reference values for lead in blood. *Scand J Work Environ Health* 22: 325–331
- Göen T, Schaller KH, Drexler H (2012) External quality assessment of human biomonitoring in the range of environmental exposure levels. *Int J Hyg Environ Health* 215: 229–232
- Greim H (Hrsg.) (2000) Blei und seine anorganischen Verbindungen, außer Bleiarsenat und Bleichromat. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 31. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Greim H (Hrsg.) (2007) Blei und seine anorganischen Verbindungen, außer Bleiarsenat und Bleichromat. Nachtrag 2007. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 43. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Gulson B, Mizon K, Korsch M, Taylor A (2016) Revisiting mobilisation of skeletal lead during pregnancy bases on monthly sampling and cord/maternal blood lead relationships confirm placental transfer of lead. *Arch Toxicol* 90: 805–816.
- Haas TH, Wieck AG, Schaller KH, Mache K, Valentin H (1972) Die usuelle Bleibelastung bei Neugeborenen und ihren Müttern. *Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B* 155: 341–349
- Hänninen H, Aitio A, Kovala T, Luukhouen R, Matihainen E, Maumela T, Erkkitä J, Riihimäki V (1998) Occupational exposure to lead and neuropsychological dysfunction. *Occup Environ Med* 55: 202–209
- Henschler D (Hrsg.) (1977) Blei und seine Verbindungen (berechnet als Pb) außer Bleiarsenat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen, Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 5. Lieferung, VCH, Weinheim
- Herber RF (1999) Review of trace element concentrations in biological specimens according to the TRACY protocol. *Int Arch Occup Environ Health* 72: 279–283
- Hsieh TJ, Chen YC, Li CW, Liu GC, Chiu YW, Chuang HY (2009 a) A proton magnetic resonance spectroscopy study of the chronic lead effect on the Basal ganglion and frontal and occipital lobes in middle-age adults. *Environ Health Perspect* 117: 941–945
- Hsieh TJ, Chuang HY, Chen YC, Wang CL, Lan SH, Liu GC, Ho CK, Lin WC (2009 b) Subclinical white matter integrity in subjects with cumulative lead exposure. *Radiology* 252: 509–517
- Iwata T, Yano E, Karita K, Dakeishi M, Murata K (2005) Critical dose of lead affecting postural balance in workers. *Am J Indu Med* 48: 319–325
- Jacobson BE, Lockitch G, Quigley G (1991) Improved sample preparation for accurate determination of low concentrations of lead in whole blood by graphit furnace analysis. *Clin Chem* 37: 515–519
- Jelliffe-Pawlowski LL, Miles SQ, Courtney JG, Materna B, Charlton V (2006) Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. *J Perinatol* 26: 154–162

- Jin Z, Shougui J, Shikum C, Desen J, Chahvalarle D (1990) Direct determination of lead in human blood and selenium cadmium, copper, zinc in serum by electrothermal atomic absorption spectrophotometry using Zeeman effect background correction. *Fresenius J Anal Chem* 337: 877–881
- Karita K, Yano E, Dakeishi M, Iwata T, Murata K (2005) Benchmark dose of lead anemia at the workplace. *Risk Anal* 25: 957–962
- Kašuba V, Rozgaj R, Milić M, Želježić D, Kopjar N, Pizent A, Kljaković-Gašpić Z, Jazbec A (2012) Evaluation of genotoxic effects of lead in pottery-glaze workers using micronucleus assay, alkaline comet assay and DNA diffusion assay. *Internat Arch of Occup Environ Health* 85: 807–818
- Khalil N, Morrow LA, Needleman H, Talbott EO, Wilson JW, Cauley JA (2009) Association of cumulative lead and neurocognitive function in an occupational cohort. *Neuropsychology* 23: 10–19
- Krause C, Babisch W, Becker K, Bernigau W, Helm D, Hoffmann K, Nöllke P, Schulz C, Schwabe R, Seiwert M, Thefeld W (1996) Umwelt-Survey I 1990/92. Band 1 a: Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring: Deskription der Spurenelementgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. WaBoLu-Hefte 1, Werbung und Vertrieb, Berlin
- Krieg EF Jr, Chrislip DW, Crespo CJ, Brightwell WS, Ehrenberg RL, Otto DA (2005) The relationship between blood lead levels and neurobehavioral test performance in NHANES III and related occupational studies. *Public Health Reports* 120: 240–251
- Kristensen P, Irgens LM, Daltveit AK, Andersen A (1993) Perinatal outcome among children of men exposed to lead and organic solvents in the printing industry. *Am J Epidemiol* 137: 134–144
- Lancranjan I, Popescu HI, Gavanescu O, Klepsch I, Serbanescu M (1975) Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health* 30: 396–401
- Lehnert G, Greim H (Hrsg.) (2001) Addendum zu Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarсенat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 10. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Lehnert G, Greim H (Hrsg.) (2003) Addendum zu Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarсенat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 11. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Lehnert G, Henschler D (Hrsg.) (1989) Blei und seine Verbindungen (außer Bleiarсенat, Bleichromat und Alkylbleiverbindungen). Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 4. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Lin S, Hwang S, Marshall E, Stone R, Chen J (1996) Fertility rates among lead workers and professional bus drivers: A comparative study. *Ann Epidemiol* 6: 201–208
- Lin T, Tai-yi J (2007) Benchmark dose approach for renal dysfunction in workers exposed to lead. *Environ Toxicol* 22: 229–233
- Lindbohm ML, Sallmén M, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K (1991) Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. *Scand J Work Environ Health* 17: 95–103
- Lindgren K, Masten V, Ford D, Bleecker M. (1996) Relation of cumulative exposure to inorganic lead and neuropsychological test performance. *Occup Environ Med* 53: 472–477
- Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, Factor-Litvak P, Parides M, Andrews L, Slavkovich V, Graziano JH, Carroll S, Todd A (2003) Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect*. 111:1707–1711
- Lustberg M, Silbergeld E (2002) Blood lead levels and mortality. *Arch Intern Med* 162: 2443–2449

- Mantere P, Hänninen H, Hernberg S, Luukkonen R (1984) A prospective follow-up study on psychological effects in workers exposed to low levels of lead. *Scand J Work Environ Health* 10: 43–50
- Meyer-Baron M, Seeber A (2000 a) A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational lead exposure with blood lead concentrations < 70 µg/100 ml. *Arch Toxicol* 73: 510–518
- Meyer-Baron M, Seeber A (2000 b) Erratum: A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational lead exposure with blood lead concentrations < 70 µg/100 ml. *Arch Toxicol* 74: 567–568
- Miller DT, Paschal DC, Gunter EW, Strand PE, D'Angelo J (1987) Determination of lead in blood using electrothermal atomisation absorption spectrometry with a L'Vov platform and matrix modifier. *Analyst* 112: 1701–1704
- Murata K, Iwata T, Dakeishi, M, Karita K (2009) Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children? *J Occup Health* 51: 1–12
- NTP [National Toxicology Program] (2012) NTP monograph on health effects of low-level lead. U.S. Department of Health and Human Services
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/lead/final/monographhealtheffectslowlevellead_newissn_508.pdf (zuletzt aufgerufen am: 18.12.2018)
- NTP [National Toxicology Program] (2016) Lead and lead compounds. Report on Carcinogens 14th edition
<https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/lead.pdf> (zuletzt aufgerufen am: 18.12.2018)
- Ostapczuk P (1992) Direct determination of cadmium and lead in whole blood by potentiometric stripping analysis. *Clin Chem* 38: 1995–2001
- Parsons PJ, Slavin W (1993) A rapid Zeeman graphite furnace atomic absorption spectrometric method for the determination of lead in blood. *Spectrochim Acta* 48B: 925–939
- Pocock SJ, Smith M, Baghurst P (1994) Environmental lead and children's intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *Brit Med J* 309: 1189–1197
- Qiao N, Di Gioacchino M, He S, Liang Y, Paganelli R, Boscolo P (2001) Effects of lead exposure in printing houses on immune and neurobehavioral functions of women. *J Occup Health* 43: 271–277
- Roels H, Hubermont G, Buchet JP, Lauwerys R (1978) Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and monoxide in women. III. Factors influencing the accumulation of heavy metals in the placenta and the relationship between metal concentration in the placenta and in maternal and cord blood. *Environ Res* 16: 236–247
- Rogan WJ, Ware JH (2003) Exposure to lead in children – how low is low enough? *New Engl J Med* 348: 1515–1515
- Safe Work Australia (2014) Review of hazards and health effects of inorganic lead – implications for WHS regulatory policy. Canberra: Safe Work Australia.
<https://www.safeworkaustralia.gov.au/system/files/documents/1702/review-hazards-health-effects-inorganic-lead-report.pdf> (zuletzt aufgerufen am 18.12.2018)
- Sahani M, Noor Hassim I (2005) Neurobehavioral performances among lead exposed workers in Malaysia: An early detection of lead toxicity. *Journal of Occupational Safety and Health* 2: 1–9
- Schaller KH, Pilz W, Angerer J, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (1985) Blei in Blut Atomabsorptionsspektroskopie. In: Angerer J, Schaller KH, Henschler D (Hrsg.) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 8. Lieferung, VCH, Weinheim
- Schober SE, Mirel LB, Graubard BI, Brody DJ, Flegal KM (2006) Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III mortality study. *Environ Health Perspect* 114: 1538–1541

- Schramel P, Wendler I, Dunemann L, Fleischer M, Emons H, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (1999) Antimon, Blei, Cadmium, Platin, Quecksilber, Tellur, Thallium, Wismut, Wolfram, Zinn im Urin, Quadrupol-ICP-MS (Inductively Coupled-Plasma-Massenspektrometrie). In: Angerer J, Schaller KH, Greim H (Hrsg.) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 13. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Schulz C, Angerer J, Ewers U, Heudorf U, Wilhelm M (2009) Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003–2006 (GerES IV). *Int J Hyg Environ Health* 212: 637–647
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M (2011) Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 215: 26–35
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M (2012) Reprint of “Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission” *Int J Hyg Environ Health* 215: 150–158
- Schwartz BS, Lee BK, Bandeen-Roche K, Stewart W, Bolla K, Links J, Weaver V, Todd A (2005) Occupational lead exposure and longitudinal decline in neurobehavioral test scores. *Epidemiology* 16: 106–113
- SCOEL [Scientific Committee on Occupational Exposure Limits] (2002) Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for lead and its inorganic compounds. SCOEL/SUM/83. European Commission, Employment, Social Affairs and Inclusion, Luxemburg
- Seeber A, Bolt HM, Gelbke HP, Miksche L, Pawlik K, Rüdiger HW, Triebig G, Ziegler-Skylakakis K (1997) Verhaltenstoxikologie und MAK-Grenzwert-festlegungen: wissenschaftliche Arbeitspapiere. DFG [Deutsche Forschungsgemeinschaft]. (Hrsg.). Wiley-VCH Verlag, Weinheim
- Seeber A, Meyer-Baron M, Schäper M (2002) A summary of two meta-analyses on neurobehavioral effects due to occupational lead exposure. *Arch Toxicol* 76: 137–145
- Seiler H, Angerer J, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (1985) Blei in Blut und Urin, Inversvoltametrie. In: Angerer J, Schaller KH, Henschler D (Hrsg.) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 8. Lieferung, VCH, Weinheim
- Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J (2003) Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *N Engl J Med* 348: 1527–1536
- Seppäläinen AM, Hernberg S, Kock B (1979) Relationship between blood lead levels and nerve conduction. *Neurotoxicology* 1: 313–332
- Shuttler IL, Delves HAT (1986) Determination of lead in blood by atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization. *Analyst* 111: 651–660
- Silbergeld EK, Waalkes M, Rice JM (2000) Lead is a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action. *Am J Med* 38: 316–323
- Skerfving S (1993) Inorganic lead. In: Beije B, Lundberg P (Hrsg.) Criteria documents from the Nordic Expert Group 1992. *Arbete och Hälsa* 1: 125–238
- Staessen JA, Christopher JB, Fagand R, Lauwerys RR, Roels H, Thijs L, Amery A (1994) Hypertension caused by low-level lead exposure: myth or fact? *J Cardiovasc Risk* 1: 87–97
- Sun Y, Sun DH, Zhou ZJ, Zhu GY, Lei LJ, Zhang HY, Chang XL, Jin TY (2008) Estimation of benchmark dose for bone damage and renal dysfunction in a Chinese male population occupationally exposed to lead. *Ann Occup Hyg* 52: 527–533
- UBA [Umweltbundesamt] (1996 a) Stoffmonographie Blei. Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 39: 236–241

- UBA [Umweltbundesamt] (1996 b) Human-Biomonitoring: Definitionen, Möglichkeiten und Voraussetzungen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 39: 213–224
- UBA [Umweltbundesamt] (2002) Bekanntmachungen des Umweltbundesamtes – Addendum zur „Stoffmonographie Blei – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte“ der Kommission „Human-Biomonitoring“. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 45: 752–753
- UBA [Umweltbundesamt] (2003) Aktualisierung der Referenzwerte für Blei, Cadmium und Quecksilber im Blut und im Urin von Erwachsenen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 46: 1112–1113
- UBA [Umweltbundesamt] (2012) Referenzwerte (RV95) für Antimon, Arsen und Metalle (Pb, Cd, Ni, Hg, Pt, Tl, U) im Urin oder im Blut.
https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1/dokumente/tabelle-ref-werte-metalle_2011.pdf (zuletzt aufgerufen am: 23.01.2018)
- US EPA [U.S. Environmental Protection Agency] (1986) Air quality criteria for lead. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C, EPA/600/8-83/028AF
- US EPA [U.S. Environmental Protection Agency] (2013) Integrated Science Assessment (ISA) for Lead., U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C.
<https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=255721> (zuletzt aufgerufen am 18.12.2018)
- Vaglenov A, Creus A, Laltchev S, Petkova V, Pavlova S, Marcos R (2001) Occupational exposure to lead and induction of genetic damage. Environ Health Perspect 109: 295–298
- Walkowiak J, Altmann L, Krämer U, Sveinsson K, Turfeld M, Weishoff-Houben M, Winneke G (1998) Cognitive and sensorimotor functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels: adjustment for intelligence and contrast sensitivity in computerized testing. Neurotox Teratol 20: 511–521
- Walsh KS, Celio MA, Vaughan CG, Lindgren KN, Bleecker ML (2010) Executive function modifies the relationship between occupational lead exposure and complex figure test performance. Occup Environ Med 67: 673–678
- Weaver VM, Griswold M, Todd AC, Jaar BG, Ahn KD, Thompson CB, Lee BK (2009) Longitudinal associations between lead dose and renal function in lead workers. Environ Res 109: 101–107
- WHO [World Health Organization] (1977) Lead. Environmental Health Criteria 3, WHO, Genève, Schweiz
- WHO [World Health Organization] (1995) Inorganic Lead. Environmental Health Criteria 165, WHO, Genève, Schweiz
- WHO [World Health Organization] (1996) Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace, Guidelines, Volume 1. WHO, Genève, Schweiz

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 23.01.2018