

Beryllium im Urin als Indikator einer beruflichen Berylliumbelastung

R. Paul, J.-U. Hahn, K. Pitzke

Zusammenfassung Beryllium wird als Werkstoff erst seit den 1920er-Jahren genutzt, als erkannt wurde, dass geringste Berylliumzusätze (< 2 %) Legierungen hervorragende Materialeigenschaften verleihen. Allerdings kann Beryllium wegen seiner kanzerogenen Wirkung und der Fähigkeit, Sensibilisierungen auszulösen, die zu der nicht heilbaren Chronischen Berylliose (CBD) führen können, eine Gesundheitsgefahr an Arbeitsplätzen darstellen. Deshalb ist es von Interesse, die Exposition an solchen Arbeitsplätzen zu messen und zu prüfen, ob sie zu einer systemischen Belastung der Beschäftigten führen kann. An sehr unterschiedlichen Arbeitsplätzen, an denen Beryllium und Berylliumlegierungen mechanisch oder mit thermischen Verfahren bearbeitet wurden, wurden Messungen zum Biomonitoring in Verbindung mit Ambient Monitoring durchgeführt. Bei thermischen Arbeitsverfahren besteht ein höheres Gefährdungspotenzial als bei mechanischen Bearbeitungsverfahren. Dies wurde durch die Luft- und Biomonitoring-Messungen bestätigt. An Arbeitsplätzen der mechanischen Bearbeitung zeigten die Messungen ein unterschiedliches Bild. Die Diskussion des Biomonitorings führte zu der Schlussfolgerung, dass bereits Berylliumgehalte im Urin oberhalb der Bestimmungsgrenze von 5 ng/l mit einer Exposition in Verbindung stehen können.

Beryllium in urine as an indicator of occupational exposure to beryllium

Abstract Beryllium has only been in use as a material since the 1920s when it was realised that tiny additions of beryllium (< 2 %) give alloys outstanding material properties. However, owing to its carcinogenicity and its capacity for inducing sensitisations that can result in incurable chronic beryllium disease (CBD), beryllium can pose a health hazard at the workplace. It is therefore of interest to measure the exposure at such workplaces and to check whether it can result in systemic effects on employees. At very different workplaces at which beryllium and beryllium alloys are processed mechanically or with thermal methods, biomonitoring was carried out in conjunction with ambient monitoring measurements. Thermal working methods pose a greater hazard potential than mechanical processing methods – a fact confirmed by the air and biomonitoring measurements. At workplaces with mechanical processing, the measurements revealed a varied picture. From the discussion of the biomonitoring, it was concluded that even beryllium contents in urine above the quantification limit of 5 ng/L can be associated with exposure.

1 Einleitung

Beryllium besitzt hervorragende Materialeigenschaften, die für seine technische und industrielle Nutzung von unschätzbarem Vorteil sind. Es ist ein grau-silbrig glänzen-

des, sehr hartes und sprödes Metall. Schon geringste Berylliumzusätze führen zu nachhaltigen Verbesserungen bei den Basislegierungen [1]. Deshalb liegt der Berylliumgehalt oft deutlich unter 2 %, in Europa in etwa 80 % der Verwendungen. Berylliumhaltige Legierungen werden in zahlreichen Produkten des wissenschaftlichen Gerätebaus, der Luft- und Raumfahrtindustrie, der Rüstungsindustrie, aber auch in Consumer-Produkten, z. B. in Küchengeräten, Werkzeugen, Mobiltelefonen, Computern und Kfz-Bauteilen, verwendet [2]. Unlegiert findet Beryllium Anwendung in Fenstern von Röntgenröhren, Röntgen- und Gammastrahlungsdetektoren oder in größeren Mengen als Spiegelmaterial für Weltraumteleskope wegen seiner geringen Dichte und seines niedrigen Wärmeausdehnungskoeffizienten.

Gemessen an der weltweit jährlich hergestellten und verarbeiteten Menge von ca. 200 t haben Beryllium und seine Verbindungen in den vergangenen Jahren sehr große Beachtung im Arbeitsschutz gefunden. Ausschlaggebend für diese Aufmerksamkeit sind seine gesundheitsgefährdenden Eigenschaften. Beryllium (und Berylliumverbindungen) wurden von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) [2] als kanzerogen für den Menschen (Kategorie I) eingestuft und in Europa als krebserzeugender Stoff der Kategorie 1B [5]. Darüber hinaus ist Beryllium in der Lage, Immunreaktionen auszulösen, die zu einer Sensibilisierung führen können (Berylliumsensibilisierung, BeS). Die Sensibilisierung ist schon bei einmaliger und geringer Exposition möglich, wobei die immunologische Reaktion innerhalb weniger Wochen, aber auch mit jahrelanger Verzögerung eintreten und zu einer systemischen granulomatösen Lungenerkrankung, der chronischen Berylliose (CBD), führen kann. In seltenen Fällen können sich durch Beryllium induzierte Granulome auch in anderen Organen ausbilden. Die dermale Aufnahme wird widersprüchlich diskutiert [4 bis 6]. Versuche mit künstlichem menschlichen Schweiß zeigten, dass Beryllium darin geringfügig löslich ist und damit Hautreaktionen erklärt werden können. Die CBD ist nicht heilbar und kann ebenso schwerwiegend verlaufen wie eine Krebserkrankung. Diese Eigenschaften erfüllen die Kriterien der Artikel 57a und 57f der REACH-Verordnung und erfordern deshalb, entsprechend dieser Verordnung darüber zu befinden, wie der sichere Umgang mit Beryllium und seinen Verbindungen realisiert werden kann [7]. Bei einer Berylliose zeigt sich die gleiche klinische Symptomatik wie bei einer Sarkoidose. Deshalb ist es wichtig, bei der Diagnose einer Berylliose auch eine Exposition gegenüber Beryllium als auslösendem Agens nachzuweisen.

Die Geschäfts- und Rechnungsergebnisse der gewerblichen Berufsgenossenschaften und Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand in Deutschland weisen regelmäßig Anzeigen auf Verdacht von Erkrankungen durch Beryllium oder seine Verbindungen aus. Im Jahr 2016 wurden 29 Verdachtsfälle gemeldet und keiner als Berufserkrankung anerkannt [8].

Dr. rer. nat. Roland Paul,
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA),
Berlin.

Dr. rer. nat. Jens-Uwe Hahn, Dipl.-Chem. Katrin Pitzke,
Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen
Unfallversicherung (IFA), Sankt Augustin.

In der Fachliteratur sind Publikationen zu finden, die sich mit Berylliumexpositionen an Arbeitsplätzen beschäftigen. In der Studie von *Laczniaik et al.* [9] wurden in Betrieben, in denen kaum oder kein Beryllium vermutet werden konnte (z. B. Kohlekraftwerke, Autoreparatur-Werkstätten, Maschinenwerkstatt, Elektronikwerkstätten, Schulen, Dentallaboratorien u. a.) Wischproben auf Beryllium untersucht. In 46 % der Proben wurde Beryllium gefunden und in 12 % der Fälle betrug die Konzentration mehr als $0,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, dem vom U. S. Department of Energy empfohlenen Wert, der in der Öffentlichkeit nicht überschritten werden sollte [10]. Vier Prozent der Messwerte lagen über $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, der Konzentration, ab der nach den Regeln des U. S. Department of Energy Schutzkleidung zu tragen wäre [11].

Selbst über Krebserkrankungen, die der Exposition gegenüber Beryllium zugeschrieben wurden, wurde kürzlich berichtet [12]. In einem Betrieb, in dem unter anderem Berylliumlegierungen hergestellt werden, traten Lungenkrebserkrankungen auf. Als Ursache dafür wurde eine höhere Berylliumexposition infolge von Veränderungen der Technologie vermutet. Die eingesetzten Ingots (Barren) enthielten weniger als 5 % Beryllium und unterlagen deshalb nach japanischen Regularien nicht der gesetzlichen Kontrolle. Strenge Regelungen und deren Durchsetzung sind offensichtlich notwendig. Die REACH-Verordnung schreibt bereits bei einem Gehalt von 0,1 % eines Gefahrstoffes (SVHC-Stoffes), der den Artikel 57 erfüllt, die Unterrichtungspflicht an die Behörde vor [13]. Diese Information muss auch im Sicherheitsdatenblatt des jeweiligen Produktes enthalten sein und steht damit für Gefährdungsbeurteilungen dem Verwender zur Verfügung. Bei einem Gehalt von mehr als 1 % eines kanzerogenen Stoffes muss dieser auf dem Produkt ausgewiesen werden. Die amerikanische Occupational and Safety Health Administration (OSHA) schreibt zudem die Schulung der Beschäftigten zu den Gesundheitsgefahren beim Umgang mit kanzerogenen Gefahrstoffen vor [14].

In Deutschland wurden 2017 die Grenzwerte für Beryllium im alveolengängigen Staub und im einatembaren Staub festgelegt [15]. Sie orientieren sich an der nicht kanzerogenen Wirkung des Berylliums und betragen $0,060 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für den alveolengängigen Staub und $0,14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für die einatembare Staubfraktion [16]. Die American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) hat einen Time Limit Value – Time Weighted Average (TLV-TWA) von $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für den einatembaren Staub (inhalable fraction) festgesetzt.

Zum Zusammenhang zwischen Expositionsszenarien und Gesundheitsgefahren bei Berylliumexposition gibt es nach wie vor Forschungsbedarf. Erkenntnisse über systemische Belastung durch Beryllium unter verschiedenen Expositionsbedingungen sind von großem Interesse. Die Beurteilung der Belastung von Beschäftigten allein aufgrund von Luftmessungen ist bei stochastischen und geringfügigen Expositionen schwierig, besonders wenn persönliche Schutzausrüstungen verwendet werden sowie dermale und orale Stoffaufnahmen möglich sind. Bei Biomonitoringverfahren werden der von Exponierten aufgenommene Gefahrstoff oder seine Metaboliten unabhängig vom Aufnahmeweg im biologischen Material erfasst. Sowohl Biomonitoring- als auch Ambient Monitoring Verfahren wurden eingesetzt, um die Exposition an sehr unterschiedli-

chen Berylliumarbeitsplätzen zu untersuchen und im Zusammenhang zu diskutieren.

2 Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer

Für die Studie wurden Betriebe ausgewählt, in denen Beryllium und Berylliumlegierungen mit verschiedenen Verfahren be- und verarbeitet werden, unabhängig von der zu erwartenden Belastung am Arbeitsplatz. Die Teilnehmer am Biomonitoring waren länger als ein Jahr im jeweiligen Betrieb beschäftigt und älter als 18 Jahre. Sie wurden detailliert über die Studie informiert und erklärten ihr Einverständnis.

Die Studienteilnehmer wurden nach Tätigkeitsmerkmalen den Gruppen „mechanische Bearbeitung“ oder „Gießerei“ zugeordnet. In einigen Fällen war eine klare Einordnung nicht möglich. Diese Beschäftigten wurden in der Gruppe als „Bystander“ zusammengefasst. Die Vergleichsgruppen bestanden aus nicht exponierten Beschäftigten aus den gleichen Betrieben und aus weiteren Personen, die an anderen Arbeitsplätzen ohne Berylliumexposition tätig waren. Insgesamt nahmen 45 nicht exponierte Personen, acht Beschäftigte an Arbeitsplätzen, die den exponierten benachbart waren (Bystander) und 82 als exponiert eingestufte Mitarbeiter an der Studie teil. Urine, deren Kreatininkonzentration kleiner als $0,5 \text{ g/l}$ oder größer als 5 g/l waren, wurden ausgeschlossen [17]. Die Messwerte von drei Exponierten und einer Kontrollperson mussten wegen zu niedriger Kreatininwerte und die von fünf Exponierten und einer Kontrollperson aufgrund zu hoher Kreatininkonzentrationen unberücksichtigt bleiben. **Tabelle 1** gibt eine Übersicht über die untersuchten Tätigkeiten, die Teilnehmer am Biomonitoring und die Anzahl der Luftmessungen an den Arbeitsplätzen in den Betrieben.

2.2 Luftmessungen

Die Berylliumexposition der Beschäftigten wurde durch personengetragene und ortsfeste Luftmessungen überprüft. Hierbei wurde ein definiertes Luftvolumen mittels einer Probenahmepumpe durch ein Partikelfilter gesaugt. Für personengetragene Messungen kamen 37-mm-Cellulosenitratfilter mit definierter Porengröße zum Einsatz. Bei den ortsfesten Messungen wurden sowohl 37-mm- als auch 150-mm-Cellulosenitratfilter verwendet. Neben der einatembaren Staubfraktion (E-Staub) wurde bei einigen stationären Probenahmen auch der alveolare Staub (A-Staub) gemessen. Die Staubmenge wurde gravimetrisch bestimmt. Die Probenahmedauer betrug mindestens zwei Stunden, damit ein Probenahmeluftvolumen $\geq 0,42 \text{ m}^3$ erreicht werden konnte. Zur Ermittlung der ubiquitären Belastung an Berylliumarbeitsplätzen wurden auch Luftmessungen in den Betrieben durchgeführt, die keinen direkten Bezug zum Biomonitoring haben.

In einigen Betrieben wurden Wischproben von Oberflächen benachbarter Arbeitsplätze und von Nachbearbeitungs-Arbeitsplätzen genommen. Hierzu wurde mit einem Quarzfaserfilter eine definierte Fläche von 200 cm^2 abgewischt [18]. Die Aufbereitung und Analyse erfolgten analog der Vorgehensweise bei den Luftproben.

Nach dem Aufschluss der Staubproben mit einem Salpetersäure/Salzsäure-Gemisch (2 : 1) im offenen System [19]

Tabelle 1. Beschreibung der Arbeitsplätze und der Studiengruppe; Be: Beryllium, Cu: Kupfer (drei Personen ohne Altersangabe).

Betrieb	Technologie	Be-Material	Teilnehmer am Biomonitoring	Anzahl Luftmessungen	Alter der Teilnehmer in Jahren	Raucher	Nicht-raucher	Rauchverhalten nicht bekannt
A	Vakuumgießen	Bis 14 % Be in Hilfslegierung	6	–	44,7 ± 4,7	2	4	0
B	Mechnische Bearbeitung (Schleifen, Drehen, Polieren)	100 % Be	4	11	45,9 ± 15,2	2	6	1
B	Büroarbeit	Kontrollgruppe	5	–				
C	Mechnische Bearbeitung (Schleifen, Drehen, Polieren)	Be-Legierung bis 4 %	26	4	45,1 ± 15,6	14	13	4
C	Büroarbeit	Kontrollgruppe	5	–				
D	Magnesiumgießerei	Be-Hilfslegierung (Master alloy)	13	8	34,6 ± 16,6	9	9	1
D	Büroarbeit	Kontrollgruppe	6	–				
E	Nichteisenmetallgießerei	Be-Hilfslegierung	7	6	47 ± 17,0	6	13	0
E	Nichteisenmetallgießerei, mechanische Bearbeitung	Nachbararbeitsplätze	5	–				
E	Büroarbeit	Kontrollgruppe	5	–				
F	Büroarbeit	Kontrollgruppe	19		43,3 ± 19,1	1	18	0
G	Laserschneiden	Ca. 2 % Be	4	8	35,7 ± 14,4	2	4	0
G	Büroarbeit	Kontrollgruppe	2	–				
H	Laborarbeit, anorganische Synthese von Be-Verbindungen	100 % Be	3	4	30,7 ± 7,4	0	3	0
I	Nichteisenmetallgießerei	Ca. 2 % Be	20	11	42,4 ± 14,5	7	14	5
I	Cu-Gießerei	Nachbararbeitsplatz	6	–				
I	Büroarbeit	Kontrollgruppe	1	–				
Gesamt			137	52	42,4 ± 30,8	42	84	11

wurde das Beryllium atomabsorptionsspektrometrisch oder nach Ionisierung im induktiv gekoppelten Plasma mit optischer Emissionsspektrometrie (ICP-OES) oder Massenspektrometrie (ICP-MS) quantifiziert.

Die Analyse mit ICP-MS (Fa. PerkinElmer ELAN DRCII) wurde im Standardmodus nach 1 : 5-Primärverdünnung der Proben durchgeführt. Die Kalibration erfolgte mittels handelsüblichen Mehrelementstandards (z. B. Fa. Merck ICP IV) im Bereich von 0,5 bis 50 µg/l. Die Kalibrations-, Proben- und Kontrolllösungen wurden mit verdünnter Salpetersäure stabilisiert und mit einem internen Standard dotiert. Als interner Standard fand ein Gemisch aus kommerziell erhältlichen Einzelementlösungen Verwendung, z. B. Rubidium- und Terbium-ICP-Standards der Fa. Merck. Die Qualitätskontrolle erfolgte innerhalb eines Analysenlaufs mit kommerziell erhältlichen Qualitätskontrollstandards, z. B. ICP-Mehrelementstandardlösung VIII, Fa. Merck.

Die Kenndaten der Methode wurden nach DIN EN 482 [20] und DIN EN 15890 [21] ermittelt. Die relative Bestimmungsgrenze der ICP-MS für Beryllium betrug 0,17 µg/m³ (Probeluftvolumen: 1,2 m³), die erweiterte Messunsicherheit des Gesamtverfahrens lag bei 36 %.

2.3 Biomonitoring

Als Biomonitoring wurde die Bestimmung des Berylliums im Spontanurin durchgeführt. Bei Exposition während nur einer Schicht erfolgten die Probenahmen nach der Schicht. Im Fall von mehrtägigen Expositionen wurden die Probe entweder nach der letzten Schicht oder als Morgenurin am folgenden Tag der letzten Schicht genommen. Die Urinproben wurden möglichst zeitnah mit Salpetersäure angesäuert und im Kühlschrank bei 4 °C bis zur Messung gelagert. Ein Aliquot der Probe wurde parallel dazu eingefroren und bei –24 °C aufbewahrt.

Die Analyse erfolgte mittels Atomabsorptionsspektrometrie mit dem Gerät Solaar MQZ (Fa. Thermo Fisher Scientific) nach einer 2017 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geprüften Methode [22]. Vor der Messung wurden die Proben sorgfältig homogenisiert und mithilfe eines Autosamplers direkt in die Grafitküvette dosiert. Die elektrothermische Atomisierung erfolgt in einer Küvette mit Omega-Plattform und der Untergrund des Messsignals wurde nach dem Zeeman-Verfahren korrigiert (GF-AAS). Die externe Qualitätssicherung erfolgte durch die Teilnahme an den Ringversuchen der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM) (G-EQUAS, Universität Erlangen-Nürnberg). Außerdem wurden ausgewählte Proben zusätzlich in einem anderen Labor mit

Tabelle 2. Konzentrationen des einatembaren Staubes und des Berylliums in der Raumluft (p: personengetragen, o: ortsfest).

	E-Staub in mg/m ³		Beryllium in µg/m ³	
	p	o		
Betrieb B				
n	3	8	3	8
Mittelwert	< 0,2	< 0,2	0,013	< 0,001
Minimum	< 0,2	< 0,2	0,009	< 0,001
Maximum	< 0,2	< 0,2	0,029	< 0,001
Betrieb C				
n	2	2	2	2
Mittelwert	1,16	0,135	4,5	0,75
Minimum	0,68	0,09	< 1,4	< 0,2
Maximum	1,63	0,18	8,3	1,4
Betrieb D				
n	2	6	2	6
Mittelwert	4,85	5,65	0,078	< 0,2
Minimum	4,5	2,2	< 0,05	< 0,2
Maximum	5,2	13,5	0,13	< 0,2
Betrieb E				
n	2	4	2	4
Mittelwert	2,08	0,51	0,355	0,085
Minimum	1,47	0,25	0,24	0,03
Maximum	2,69	1,04	0,47	0,18
Betrieb G				
n	2	6	2	6
Mittelwert	0,755	0,323	2,8	2,6
Minimum	0,52	0,039	2,6	0,09
Maximum	0,99	1,15	3	8,9
Betrieb H				
n	1	3	1	3
Mittelwert	0,19	0,07	0,086	0,074
Minimum	0,19	0,01	0,086	0,054
Maximum		0,1		0,1
Betrieb I				
n	5	6	5	6
Mittelwert	1,83	0,53	4,06	1,11
Minimum	0,95	0,3	0,89	0,03
Maximum	2,92	0,69	7,9	0,18

ICP-MS zur Qualitätskontrolle analysiert. Die Ergebnisse zeigten eine gute Übereinstimmung (Bestimmtheitsmaß 0,945; $y = 0,897x + 0,108$). Die Bestimmungsgrenze beider Analysenverfahren betrug 5 ng/l Beryllium im Urin [23]. Kreatinin im Urin wurde nach der Methode von Jaffé fotometrisch unter Verwendung des Kits Fluitest® CREA (Fa. Analyticon Biotechnologies), Kontrollmaterial urine-control (Fa. Analyticon Biotechnologies) und einem Spek-

trofotometer nicolet evolution 300 (Fa. Thermo Electron Corporation) analysiert. Für das Ansäuern der Proben und die Herstellung von Verdünnungen wurde mit Salpetersäure (p.a. 65 %, Fa. Merck) eine 2%ige wässrige Lösung bereitet. Standardlösungen wurde mit dem Berylliumstandard CertiPUR, 1 000 µg/l (Fa. Merck) hergestellt. Als Modifizierdiente eine 0,1%ige Magnesiumnitratlösung, die aus einer kommerziell erhältlichen Lösung 10 g/l (Fa. Merck) zubereitet wurde. Für die Qualitätskontrolle wurde Kontrollurin Clin-Chek Level I und II (Fa. RECIPE Chemicals and Instruments, München) eingesetzt sowie durch Dotierung von Sammelurin selbst hergestelltes Kontrollmaterial. Die Kontrollen wurden täglich mitgeführt.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Luftmessungen

Die Ergebnisse der Luftmessungen sind in **Tabelle 2** als Mittelwerte wiedergegeben. Die höchsten Staubkonzentrationen wurden in den Gießereien (Betriebe D, E und I) gemessen. Jedoch wurde der Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) für den einatembaren Staub (E-Staub) von 10 mg/m³ [15] nur in einem Fall in Betrieb D überschritten.

Die Grenzwerte für Beryllium betragen für E-Staub 0,14 µg/m³ [16] und für A-Staub 0,06 µg/m³. Die Mittelwerte der Berylliumkonzentrationen im E-Staub überschreiten zum Teil sowohl in den Gießereien als auch in der mechanischen Bearbeitung den Grenzwert. Die höchste Konzentration wurde mit 8,3 µg/m³ in Betrieb I in einer personengetragen genommenen Probe gemessen und lag damit um fast das 60-Fache über dem AGW.

In wenigen Fällen wurden die alveolengängigen Staubfraktionen beprobt (**Tabelle 3**).

In Betrieb B, in dem reines Beryllium mechanisch bearbeitet wurde, konnte in dieser Fraktion kein Beryllium nachgewiesen werden. In den Gießereien – Betriebe D und E – wurde nur in Betrieb E Beryllium in Konzentrationen unterhalb des Grenzwertes gefunden, obwohl in Betrieb D

Tabelle 3. Konzentrationen des alveolengängigen Staubes und des Berylliums in der Raumluft (p: personengetragen, o: ortsfest).

	Betrieb B		Betrieb D				Betrieb E	
	A-Staub in mg/m ³	Beryllium in µg/m ³	A-Staub in mg/m ³		Beryllium in µg/m ³		A-Staub in mg/m ³	Beryllium in µg/m ³
	o	o	p	o	p	o	o	o
n	4	4	1	1	1	1	2	2
Mittelwert	< 0,2	< 0,001	4,5	3,9	< 0,05	< 0,05	0,265	0,04
Minimum	< 0,2	< 0,001					0,25	0,03
Maximum	< 0,2	< 0,001					0,28	0,05

die A-Staub-Belastung wesentlich höher als in Betrieb E war und den A-Staub-Grenzwert von $1,25 \text{ mg/m}^3$ [15] deutlich überschritt.

Die Proben, die personengetragen genommen wurden, lieferten oft höhere Staub- und Berylliumkonzentrationen als die ortsfest genommenen (Bild 1).

Der Vergleich der Mediane mit dem nicht parametrischen Testverfahren nach *Mann-Whitney* offenbarte jedoch, dass nur der Median der Berylliumwerte aus personengetragener Probenahme signifikant höher (Signifikanz 0,041) als bei ortsfester Probenahme war, nicht aber die E-Staub-Konzentration.

Die Zusammenfassung und Auswertung aller Messwerte der E-Staub-Belastung und der Berylliumexposition bei mechanischer Bearbeitung und beim Gießen zeigte, dass sich die Mediane des E-Staubs in den Gießereien und bei der mechanischen Bearbeitung nicht signifikant unterschieden, anders als die Mediane der Berylliumkonzentrationen, die in den Gießereiprüfungen signifikant höher waren (Signifikanz 0,001; Bild 2).

Nur bei differenzierter Betrachtung der Technologien und Expositionssituationen sind engere Zusammenhänge zwischen E-Staub- und Berylliumkonzentrationen zu erkennen. Für alle mechanischen Bearbeitungsverfahren (Bohren, Drehen, Schleifen, Laserschneiden) in verschiedenen Betrieben betrug der Korrelationskoeffizient $\text{korr } R^2 = 0,24$ und zeigte nur einen schwachen Zusammenhang an. In den Gießereien E und I wurden bei vergleichbaren Expositionsbedingungen mit $\text{korr } R^2 = 0,39$ und $\text{korr } R^2 = 0,99$ gute bis sehr gute Korrelationen festgestellt (Bild 3).

In der dritten Gießerei, Betrieb D, lagen die Berylliumkonzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze, sodass eine Prüfung der Korrelation nicht möglich war.

Wichtigste Quelle für die Berylliumbelastung in der Luft in den Gießereien sind die Schmelzen. In Tabelle 4 sind die Berylliumgehalte in den Schmelzen, die durch die Zugabe von reinem Beryllium (Betriebe D und E) bzw. einer Legierung mit einem Berylliumgehalt von 9,8 % (Betrieb I) eingestellt wurden, und die zugehörigen Mittelwerte bzw. Mediane der Berylliumkonzentration angegeben. Die höchste Luftkonzentration wurde in dem Betrieb gemessen, in dem auch die Schmelze den höchsten Berylliumgehalt aufwies.

Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen dem Berylliumgehalt im verarbeiteten Werkstoff und der Beryllium-

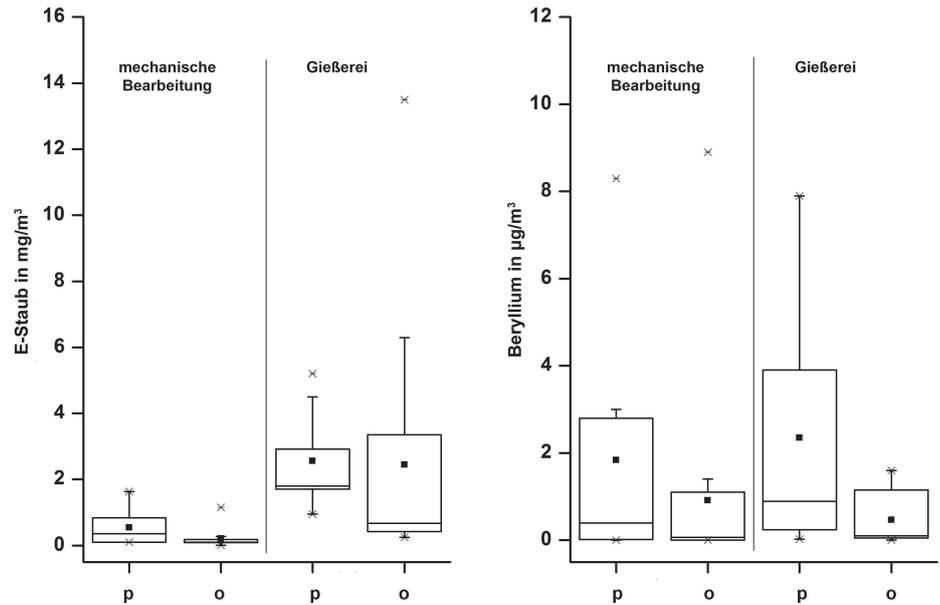


Bild 1. Boxplots der Luftmesswerte bei personengetragener (p) und ortsfester (o) Probenahme für Beryllium und E-Staub.

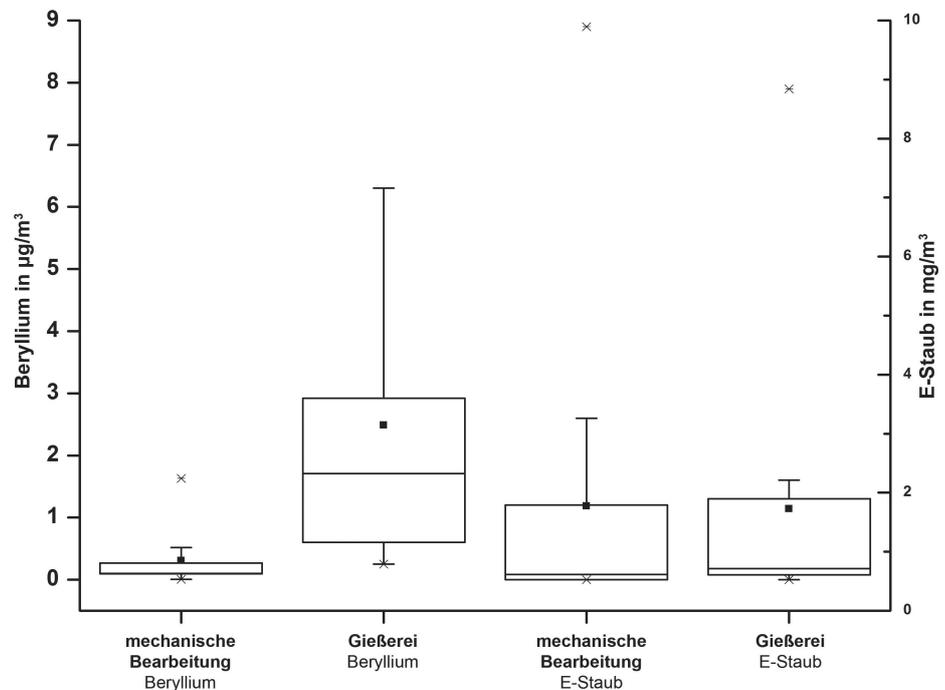


Bild 2. Gesamtstaubbelastung „Gießerei“ und „mechanische Bearbeitung“.

konzentration in der Luft konnte bei den mechanischen Bearbeitungsverfahren nicht festgestellt werden.

3.2 Wischproben

Die Gefahrstoffkonzentration im E-Staub liefert unmittelbare Informationen über das Gefährdungspotenzial an den Arbeitsplätzen. Aber auch die Konzentration im Sedimentationsstaub in den Arbeitsbereichen ist ein Indikator für die Gesundheitsgefahr. Er ist leicht zugänglich und bietet sich als Parameter für kontinuierliche Kontrollen der Arbeitsplätze an. Das U. S. Department of Energy hat für die Überwachung der Berylliumexposition an Arbeitsplätzen Grenzwerte für den sedimentierten Staub festgelegt. Der Grenzwert für Wischproben von Gegenständen, die in der Umwelt Verwendung finden, beträgt $0,2 \text{ µg}/100 \text{ cm}^2$. In Pro-

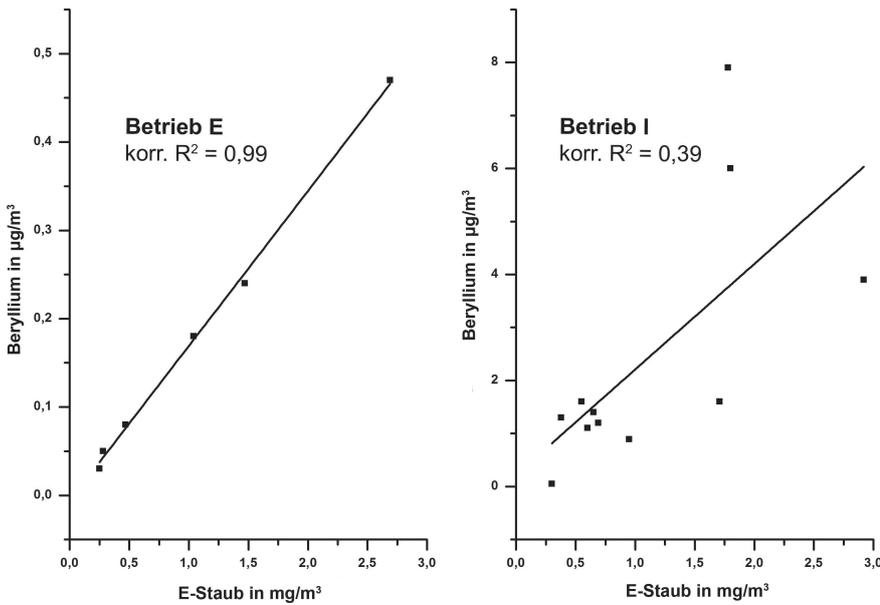


Bild 3. Korrelation der E-Staub- und Berylliumkonzentrationen in zwei Gießereien.

Tabelle 4. Berylliumgehalt der Schmelzen in den Gießereien sowie Mediane und Mittelwerte der Berylliumkonzentrationen in der Luft; Be: Beryllium, BG: Bestimmungsgrenze.

	Betrieb I	Betrieb E	Betrieb D
Be-Gehalt Schmelze in %	0,5	0,025	0,0001
Median Be Luft in $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1,40	0,13	< BG
Mittelwert Be Luft in $\mu\text{g}/\text{m}^3$	2,45	0,17	< BG

Tabelle 5. Berylliumgehalt in Wischproben.

Technologie	Betrieb	Beryllium in $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^2$
Gießerei, Nähe Schmelzofen	I	0,33
Gießerei, Nähe Schmelzofen	I	0,93
Chemisches Labor	H	0,093
Mechanische Bearbeitung	G	200

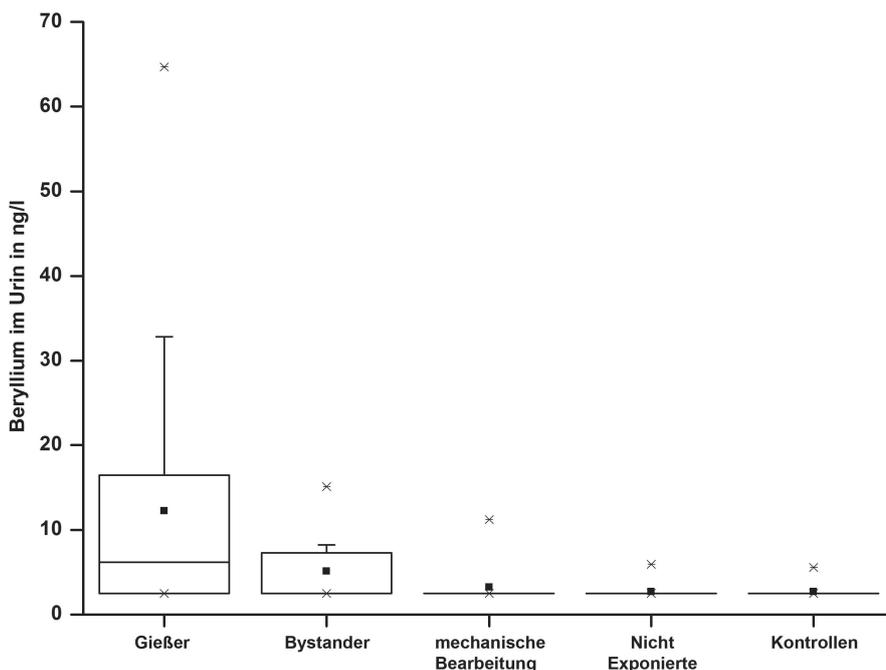


Bild 4. Boxplot der Berylliummesswerte im Urin der Studienteilnehmer, klassifiziert nach den Gruppen Gießerei, Bystander, mechanische Bearbeitung, Nichtexponierte und Kontrollen.

duktionsstätten wird bei Überschreitung eines Wertes von $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ das Tragen von Schutzkleidung vorgeschrieben. Die Untersuchungsergebnisse von Wischproben, die während unserer Studie genommen wurden, sind in **Tabelle 5** wiedergegeben. Während in den beiden Gießereien Werte unterhalb von $3 \mu\text{g}/100 \text{ cm}^2$ gemessen wurden, lag der Messwert im Bereich der mechanischen Bearbeitung mit $200 \mu\text{g}/100 \text{ cm}^2$ weit über dem tolerierbaren Niveau. Zwar lässt die geringe Anzahl von Wischproben keine allgemeingültigen Schlussfolgerungen zu, sie zeigen aber, dass bei unzureichender Sauberkeit an den Arbeitsplätzen ein erhebliches Gefährdungspotenzial besteht.

3.3 Biomonitoring

Für eine Gesamtbewertung der Exposition und zu befürchtender Gesundheitseffekte ist die Messung des Gefahrstoffes oder seiner Metaboliten im Biomonitoring unverzichtbar – vor allem dann, wenn Luftmessungen sehr niedrige oder stochastische Expositionen ergeben und wenn die Aufnahme dermal oder oral erfolgen kann. Bei Einsatz betrieblicher Schutzmaßnahmen stellt das Biomonitoring die beste Möglichkeit dar, deren Wirksamkeit zu überprüfen.

Mit der Bestimmung des Berylliums im Urin steht eine geeignete Biomonitoringmethode zur Verfügung [22]. Die Ergebnisse können mit dem von der DFG festgelegten biologischen Arbeitsstoffreferenzwert (BAR) von $0,05 \mu\text{g}/\text{l}$ [24] bewertet werden. Außerdem wurde in die Studie eine Vergleichsgruppe einbezogen, für die eine Exposition sicher ausgeschlossen werden konnte (siehe oben) und deren Ergebnisse ebenfalls für die Bewertung genutzt werden konnte.

In **Bild 4** sind die Biomonitoringergebnisse als Boxplots der Berylliumkonzentrationen im Urin für die Gruppen Gießerei, Bystander, mechanische Bearbeitung, Nichtexponierte und Kontrollen dargestellt.

Mit dem Kruskal-Wallis-Test kann gezeigt werden, dass Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen (asymptotische Signifikanz 0,000). Der paarweise Vergleich der Berylliumwerte der Gruppen mit dem Mann-Whitney-Test führte zu dem Ergebnis, dass die Kontrollgruppe und die Gruppe der Nichtexponierten identisch sind (asymptotische Signifikanz

0,770). Ebenso besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Berylliummesswerten der Kontroll-/Nichtexponiertengruppe und der Gruppe mechanische Bearbeitung (Signifikanz 0,196) sowie zwischen der Gruppe der Gießer und der der Bystander (asymptotische Signifikanz 0,283). Die Berylliumkonzentrationen im Urin der Beschäftigten mit mechanischer Bearbeitung und die der Bystander sind signifikant verschieden (asymptotische Signifikanz 0,02). In der weiteren Auswertung wurden deshalb die Messergebnisse der Gruppe der Bystander und die der Gießer zusammengefasst, ebenso wie die der Nichtexponierten und der Kontrollen.

Nach diesen Ergebnissen führt die mechanische Bearbeitung von Werkstücken, die Beryllium enthalten, nicht zu einer im Biomonitoring nachweisbaren Aufnahme und damit zu keiner höheren systemischen Belastung im Vergleich zu nicht exponierten Personen. Im Gegensatz dazu sind die Berylliumkonzentrationen im Urin der Gießer/Bystander-Gruppe zu signifikant höheren Werten verschoben als die der Vergleichsgruppe.

Um im Einzelfall einen Beschäftigten als exponiert oder nicht exponiert einzustufen zu können, wird ein Entscheidungswert (Cut-off-value) benötigt, bei dem mit hoher Sensitivität und hoher Spezifität eine Zuordnung möglich ist.

Für die Beantwortung dieser Frage ist die Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC-Analyse) ein geeignetes statistisches Verfahren. Es hat seinen Ursprung in der Signalverarbeitungstechnik. Mit ihm kann die Güte der Unterschiede zweier Verteilungen bewertet werden, im vorliegenden Fall die Verteilung der Berylliumwerte im Urin der Nichtexponierten/Kontrollen und die der Gießer/Bystander, der Exponierten. Dazu wird die Quote jedes richtig positiven Messwerts (Sensitivität) über der Quote der falsch positiven Messwerte (1-Spezifität) dargestellt (Bild 5).

An jedem Punkt der ROC-Kurve, der einer Konzentration entspricht, kann die zugehörige Sensitivität und Spezifität abgelesen werden. Die Fläche zwischen der Diagonalen und der ROC-Kurve ist ein Maß für die Leistungsfähigkeit der Untersuchungsmethode. Eine Fläche von mehr als 0,9 bedeutet, dass die Zuordnung eines Messwertes zu einer Gruppe mit hoher Genauigkeit/Validität möglich ist, während 0,7 bis 0,9 als moderat eingestuft wird [25]. Je weiter sich der Cut-off-Punkt im linken oberen Bereich des Diagramms befindet, desto besser sind die Messwertverteilungen getrennt. Der Punkt auf der ROC-Kurve, an dem die Summe aus Spezifität und Sensitivität das Maximum erreicht, ist optimal als Entscheidungspunkt für die Festlegung des cut offs (Youden-Index) [26]. Es ist der Punkt auf der Kurve, der am weitesten von der Diagonalen entfernt ist. In Bild 5 ist es der Punkt, an dem die Sensitivität 0,73

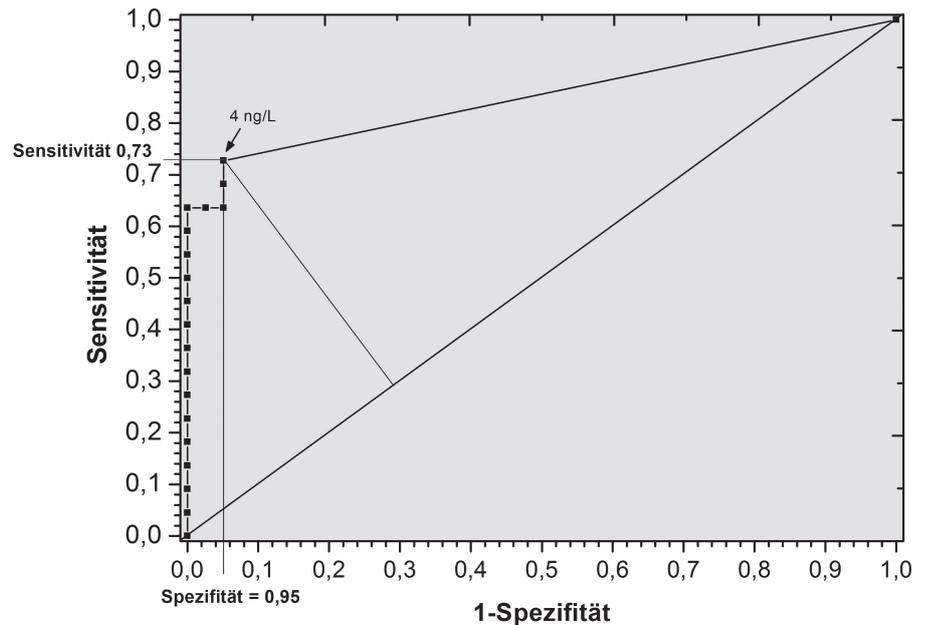


Bild 5. ROC-Kurve der Messwertverteilungen Gießer/Bystander und der Kontrollgruppe [23].

Tabelle 6. Biomonitoringergebnisse der Wiederholungsuntersuchungen von drei exponierten Beschäftigten.

Proband	Beginn	Nach vier Monaten	Nach 13 Monaten
	Beryllium im Urin in ng/g Kreatinin		
B003	30,0	137	25,7
B011	24,7	30,6	33,8
B013	26,5	37,3	16,9

und die Spezifität 0,95 betragen und der einer Konzentration von 4 ng/l Beryllium im Urin entspricht. Zur Festlegung dieser Konzentration als Grenzwert für die Unterscheidung zwischen Exponierten und Nichtexponierten ist die Sensitivität nicht ausreichend. Es wird aber deutlich, dass bei Messwerten oberhalb der Bestimmungsgrenze des Verfahrens eine Berylliumexposition vorliegen kann.

Mit der Wiederholung des Biomonitorings in einem Abstand von mindestens drei Monaten wurde die Plausibilität der Ergebnisse geprüft. Die Wiederholungsmessungen konnten bei 76 (55 %) von 137 Teilnehmern durchgeführt werden. Von diesen wurden wiederum bei zwölf (15,9 %) Probanden bei der Wiederholungsmessung Werte über der Bestimmungsgrenze gefunden. Dies entspricht etwa dem Anteil der über der Bestimmungsgrenze gemessenen Werte im ersten Probenahmezyklus (14,2 %). Bei drei Probanden war bei der ersten Wiederholungsmessung nach vier Monaten eine deutliche Zunahme der Berylliumkonzentrationen im Urin festzustellen (Tabelle 6). Die Zunahme konnte mit steigender Arbeitsbelastung in Verbindung gebracht werden.

Eine Wiederholung des Biomonitorings bei diesen Beschäftigten nach weiteren 13 Monaten zeigte ein anderes Bild. Bei den beiden Beschäftigten mit den höchsten Belastungen (B003, B013) wurden niedrigere Werte gemessen. Sie übten seit mehreren Monaten eine andere Tätigkeit ohne Berylliumexposition aus. Der dritte Beschäftigte (B011) wechselte seine Tätigkeit nicht und es wurde keine Veränderung im Biomonitoring beobachtet.

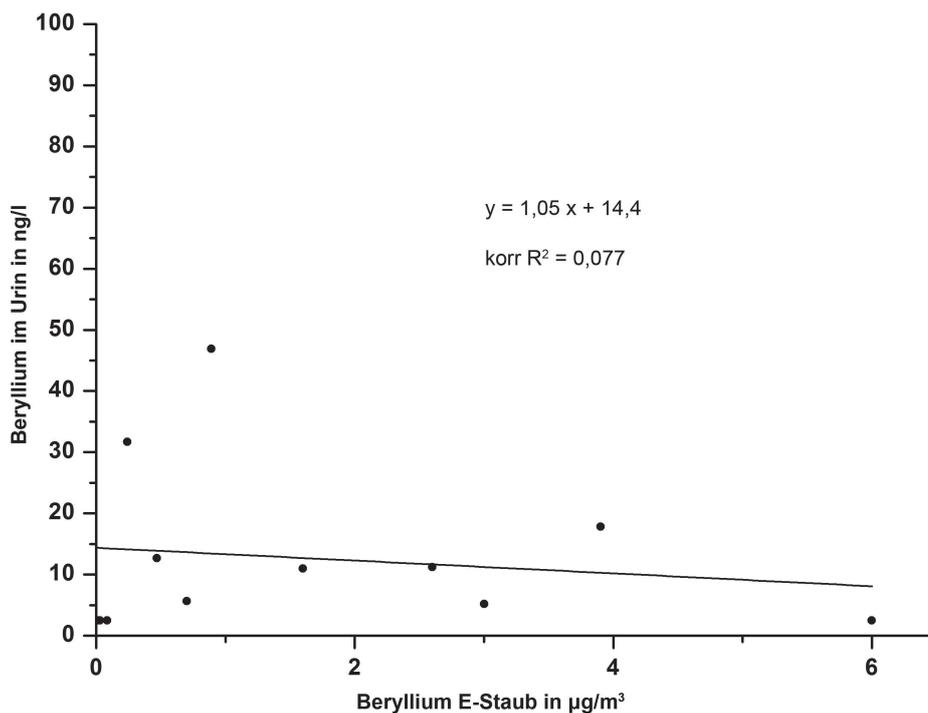


Bild 6. Korrelation der Berylliumkonzentration im Urin mit den Berylliumkonzentrationen in der Luft aus personengetragenen Probenahmen.

3.4 Korrelation und Bewertung der Ergebnisse aus Luftmessungen und Biomonitoring

Aus den Biomonitoringergebnissen geht hervor, dass die thermischen Arbeitsverfahren ein höheres Gefährdungspotenzial als die mechanischen Bearbeitungsverfahren aufweisen. Die Berylliumkonzentrationen in der Luft lagen bei mehr als 50 % der Messwerte, die in den Gießereien gewonnen wurden, über dem E-Staub-Grenzwert. An den Arbeitsplätzen der mechanischen Bearbeitung wurden ebenfalls etwa ein Drittel der Messwerte oberhalb des Grenzwertes von 0,14 µg/m³ gefunden, obwohl die Berylliumkonzentrationen im Urin keine systemische Belastung anzeigten. Im A-Staub wurde kein Beryllium oberhalb des Grenzwertes von 0,06 µg/m³ gemessen.

Wie aufgrund dieses Ergebnisses zu erwarten, korrelieren die Berylliumkonzentrationen in der Luft, die durch personengetragene Probenahme gewonnen wurden, nicht mit den zugehörigen Berylliummesswerten im Urin (Bild 6).

Die Beurteilung der Exposition allein auf der Grundlage der Berylliumkonzentration im E-Staub kann zu einer deut-

lichen Überbewertung im Vergleich zum Biomonitoring führen.

Die Bewertung der Biomonitoring-Ergebnisse auf der Grundlage des Biologischen Arbeitsplatzreferenzwerts (BAR) von 50 ng/l würde zu der Schlussfolgerung führen, dass keine Belastung über der Hintergrundkonzentration vorlag. Trotz der relativ geringen Teilnehmerzahl und der Inhomogenität der Gruppen zeigt diese Studie wie auch andere Studien, dass das 90. Perzentil exponierter Kollektive von dem nicht exponierter verschieden war, aber immer noch unter dem BAR lag.

Morton et al. [27] konnten ein größeres Kollektiv geringfügig exponierter Arbeiter in einer Aluminiumgießerei in Großbritannien untersuchen, mit einer Kontrollgruppe vergleichen und kamen zu einem ähnlichen Ergebnis (Tabelle 7).

Eine Studie zur Metallbelastung einer nicht beruflich belasteten Bevölkerungsgruppe in Großbritannien wies für Beryllium im Urin das 95. Perzentil mit 11,6 ng/l bei einem

Mittelwert 5,2 ng/l aus [28]. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Sieniawska et al. [29]. Sie fanden am 95. Perzentil 0,2 nmol/mmol Kreatinin (16 ng/g Kreatinin), wobei in 95 % der Fälle (105 von 111 Werten) der Messwert unterhalb der Bestimmungsgrenze (limit of detection) von 1,1 nmol/l (10 ng/l) lag.

Hoet und Mitarbeiter fanden bei einem jährlichen Gesundheitscheck-up in zehn belgischen Provinzen mit 1 022 Teilnehmern kein Beryllium im Urin oberhalb der Bestimmungsgrenze von 7 ng/l [30].

Der Vergleich mit den Resultaten einer nicht näher charakterisierten, aber als hochexponiert eingestuften Gruppe von Arbeitern [31] zeigt, dass bei Berylliumgehalten unterhalb des BAR eine Berylliumbelastung vorliegen kann. In dieser Studie wurden im Rahmen der jährlichen medizinischen Untersuchung von exponierten Beschäftigten im 24-Stunden-Sammelurin von 50 Teilnehmern eine mittlere Berylliumkonzentration von 40 ng/l (Median: 37 ng/l) in einem Bereich von 14 bis 130 ng/l [32] gemessen. Eine Kontrollgruppe wurde nicht untersucht.

Tabelle 7. Vergleich der Berylliumkonzentrationen im Urin der Studie und Morton et al. [27]; n. a. = nicht angegeben.

	Kontrollen [23]	Gießer und Bystander [23]	Kontrollen [27]	Arbeiter [27]
Probenanzahl	39	49	62	306
< LOD in %	92,9	46,9	3,2	9,1
mittlere Konzentration in ng/l	< LOD	10,6	11,6	19,5
geometrischer Mittelwert in ng/l	< LOD	6,2	9,6	13,3
Median in ng/l	< LOD	5,3	n. a.	n. a.
90. Perzentil in ng/l	< LOD	29,7	20	42
Bereich in ng/l	< LOD bis 5,9	< LOD bis 64,7	< LOD bis 44	< LOD bis 178

In verschiedenen Studien wurde bei Rauchern eine höhere Berylliumausscheidung im Urin als bei Nichtrauchern festgestellt [33]. Wir konnten einen solchen Zusammenhang nicht finden.

4 Fazit

Die Studie zeigt, dass die Bewertung der Exposition an Berylliumarbeitsplätzen eine Herausforderung darstellt. Die alleinige Berücksichtigung von Luftmessungen ist für eine valide Einschätzung nicht ausreichend und kann zu einer Überbewertung der Belastung führen. Durch das Ambient Monitoring wird stets die momentane Expositionssituation abgebildet. Daher ist eine hohe Anzahl von Mes-

sungen von entscheidender Bedeutung. Das Biomonitoring im Urin ist aussagekräftiger. Es war jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten nicht möglich, einen Wert festzulegen, der geeignet ist, mit ausreichender Spezifität und Sensitivität zwischen Exponierten und Nichtexponierten zu unterscheiden. Berylliumgehalte im Urin oberhalb der Bestimmungsgrenze von 5 ng/l können mit einer beruflichen Exposition in Verbindung stehen und sind Anlass für eine erneute Gefährdungsbeurteilung des Arbeitsplatzes.

Der Studienplan erhielt von der Ethikkommission der Ärztekammer Berlin ein positives Votum.

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Nordberg, G.; Bruce, A.; Nordberg, M.; Friber, L.: Handbook on the toxicology of metals. 3. Aufl. Elsevier 2007.
- [2] Arsenic, metals, fibres, and dusts. In: A review of human carcinogens. Vol. 100C, S. 95-120. Hrsg.: International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, Frankreich 2012.
- [3] Beryllium. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland (2008).
- [4] Stefaniak, A. B.; Virji, M. A.; Day, G. A.: Release of beryllium from beryllium-containing materials in artificial skin surface film liquids. *Ann. Occup. Hyg.* 55 (2011) Nr. 1, S. 57-69. doi: meq057 [pii];10.1093/annhyg/meq057 [doi]
- [5] Day, G. A.; Stefaniak, A. B.; Weston, A.; Tinkle, S. S.: Beryllium exposure: dermal and immunological considerations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 79 (2006) Nr. 2, S. 161-164. doi: 10.1007/s00420-005-0024-0 [doi]
- [6] Tinkle, S. S.; Antonini, J. M.; Rich, B. A.; Roberts, J. R.; Salme, R.; DePree, K.; Adkins, E. J.: Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ. Health Perspect.* 111 (2003) Nr. 9, S. 1202-1208.
- [7] Substance evaluation conclusion document: Beryllium. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland 2014. <https://echa.europa.eu/documents/10162/f76365ecce93-4422-bdf6-519517cc68be>
- [8] DGUV-Statistiken für die Praxis 2016. Hrsg.: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Berlin 2017.
- [9] Laczniak, A. N.; Gross, N. A.; Fuortes, L. J.; Field, R. W.: Unsuspected exposure to beryllium: potential implications for sarcoidosis diagnoses. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 31 (2014) Nr. 2, S. 163-169.
- [10] DOE. 10 CFR Ch III § 850.30. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2010-title10-vol4/pdf/CFR-2010-title10-vol4-sec850-30.pdf>
- [11] Sanderson, W.; Leonard, S.; Ott, D.; Fuortes, L.; Field, W.: Beryllium surface levels in a military ammunition plant. *J. Occup. Environ. Hyg.* 5 (2008), S. 475-481
- [12] Ogawa, Y.: Chemical poisonings, new and old. *Ind. Health* 54 (2016) Nr. 2, S. 99-100. doi: 10.2486/indhealth.54_201
- [13] Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Agentur für chemische Stoffe, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission. ABl. EU (2006) Nr. L 396, S. 1-851. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:396:0001:0851:DE:PDF>
- [14] Foulke, E. G.: Guidance for hazard determination for compliance with the OSHA Hazard Standard Communication Standard (29 CFR 1910.1200). Hrsg.: U. S. Department of Labor, Occupational Health and Safety Administration (OSHA), 2016. <https://www.osha.gov/dsg/hazcom/ghd053107.html>
- [15] Technische Regeln für Gefahrstoffe: Arbeitsplatzgrenzwerte (TRGS 900). Ausg. 1/2016. *BARbBl.* (2006) Nr. 1, S. 41-55; zul. geändert. *GMBL.* (2018) Nr. 1, S. 9.
- [16] Begründung zu Beryllium und Berylliumverbindungen (Stand: 24.03.2015), unveröffentlicht. Hrsg.: Ausschuss für Gefahrstoffe 2015.
- [17] Normierung von Stoffgehalten im Urin – Kreatinin. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 48 (2005) Nr. 5, S. 616-618.
- [18] Rondeau, G. L.: Surface sampling successful surface sampling for beryllium. In: *Brisson, M. J.; Ekechukwu, A. A.* (Hrsg.): Beryllium – environmental analysis and monitoring. S. 68-88. London: RSC Publishing 2009.
- [19] Spezielle Vorbemerkungen – Probenahme und Bestimmung von Aerosolen und deren Inhaltsstoffen. In: *Greim, H.* (Hrsg.): Luftanalysen – Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. 14. Lfg./2005. Hrsg.: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Bd. 1. Weinheim: Wiley VCH 2005.
- [20] DIN EN 482: Exposition am Arbeitsplatz – Allgemeine Anforderungen an die Leistungsfähigkeit von Verfahren zur Messung chemischer Arbeitsstoffe (12/2015). Berlin: Beuth 2015.
- [21] DIN EN 13890: Exposition am Arbeitsplatz – Messung von Metallen und Metalloiden in luftgetragenen Partikeln – Anforderungen und Prüfverfahren. (1/2010). Berlin: Beuth 2010.
- [22] Paul, R.; Budnik, L. T.; Göen, T.; Hartwig, A.; Commission, M.: Beryllium and its inorganic compounds – Determination of beryllium in urine by atomic absorption spectrometry [Biomonitoring Methods, 2017]. <https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Aufsaeetze/artikel1587.html>
- [23] Paul, R.; Wenzlaff, D.: Berylliumexposition und Biomonitoring. In: 53. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesell-

- schaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Bregenz. S. 315-317. Hrsg.: Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM).
<https://www.dgaum.de/fileadmin/PDF/Jahrestagungen/2013/Jahrestagung%20Bregenz%202013.pdf>
- [24] The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Hrsg.: Deutsche Forschungsgemeinschaft 2015.
<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>
<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/homepage/EditorsContributors.html>
- [25] Fischer, J. E.; Bachmann, L. M.; Jaeschke, R.: A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intens. Care Med.* 29 (2003) Nr. 7, S. 1043-1051. doi: 10.1007/s00134-003-1761-8
- [26] Youden, W. J.: Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 3 (1950) Nr. 1, S. 32-35.
- [27] Morton, J.; Leese, E.; Cotton, R.; Warren, N.; Cocker, J.: Beryllium in urine by ICP-MS: a comparison of low level exposed workers and unexposed persons. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 84 (2011) Nr. 6, S. 697-704.
- [28] Morton, J.; Tan, E.; Leese, E.; Cocker, J.: Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol. Lett.* 231 (2014) Nr. 2, S. 179-193. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.08.019
- [29] Sieniawska, C. E.; Jung, L. C.; Olufadi, R.; Walker, V.: Twenty-four-hour urinary trace element excretion: reference intervals and interpretive issues. *Ann. Clin. Biochem.* 49 (2012), S. 341-351. doi: acb.2011.011179 [pii];10.1258/acb.2011.011179 [doi]
- [30] Hoet, P.; Jacquerye, C.; Deumer, G.; Lison, D.; Haufroid, V.: Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin. Chem. Lab. Med.* 51 (2013) Nr. 4, S. 839-849. doi: 10.1515/cclm-2012-0688
- [31] Ivanenko, N. B.; Solovyev, N. D.; Ivanenko, A. A.; Navolotskii, D. V.: Biological monitoring of arsenic pollution based on whole blood arsenic atomic absorption assessment with in situ hydride trapping. *J. Anal. Atomic Spectrom.* 29 (2014) Nr. 10, S. 1850-1857. doi: 10.1039/C4JA00130C
- [32] Ivanenko, N. B.; Ivanenko, A. A.; Solovyev, N. D.; Zeimal, A. E.; Navolotskii, D. V.; Drobyshev, E. J.: Biomonitoring of 20 trace elements in blood and urine of occupationally exposed workers by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. *Talanta* 116 (2013), S. 764-769. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2013.07.079>
- [33] Apostoli, P.; Porru, S.; Alessio, L.: Behaviour of urinary beryllium in general population and in subjects with low-level occupational exposure. *Med. Lav.* 80 (1989) Nr. 5, S. 390-396.