

Occupational Medicine & Health Protection  
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Lang

# Hautresorption und Biomonitoring

Michael Bader

BASF SE  
Occupational Medicine & Health Protection  
67056 Ludwigshafen

Deine Haut:  
die wichtigsten 2 m<sup>2</sup>  
Deines Lebens

healthyskin@work

**Thema**  
**toxische Gefährdung?**

DGUV-Präventionskampagne  
2007/08

BASF-Gesundheitsaktion  
2011

# Die (nicht so seltene) Praxis ...



© Fotos: M.Bader, Th.Göen (mit freundlicher Genehmigung)

Rawson BV, Cocker J, Evans PG, Wheeler JP, Akrill PM

## **Internal contamination of gloves: routes and consequences**

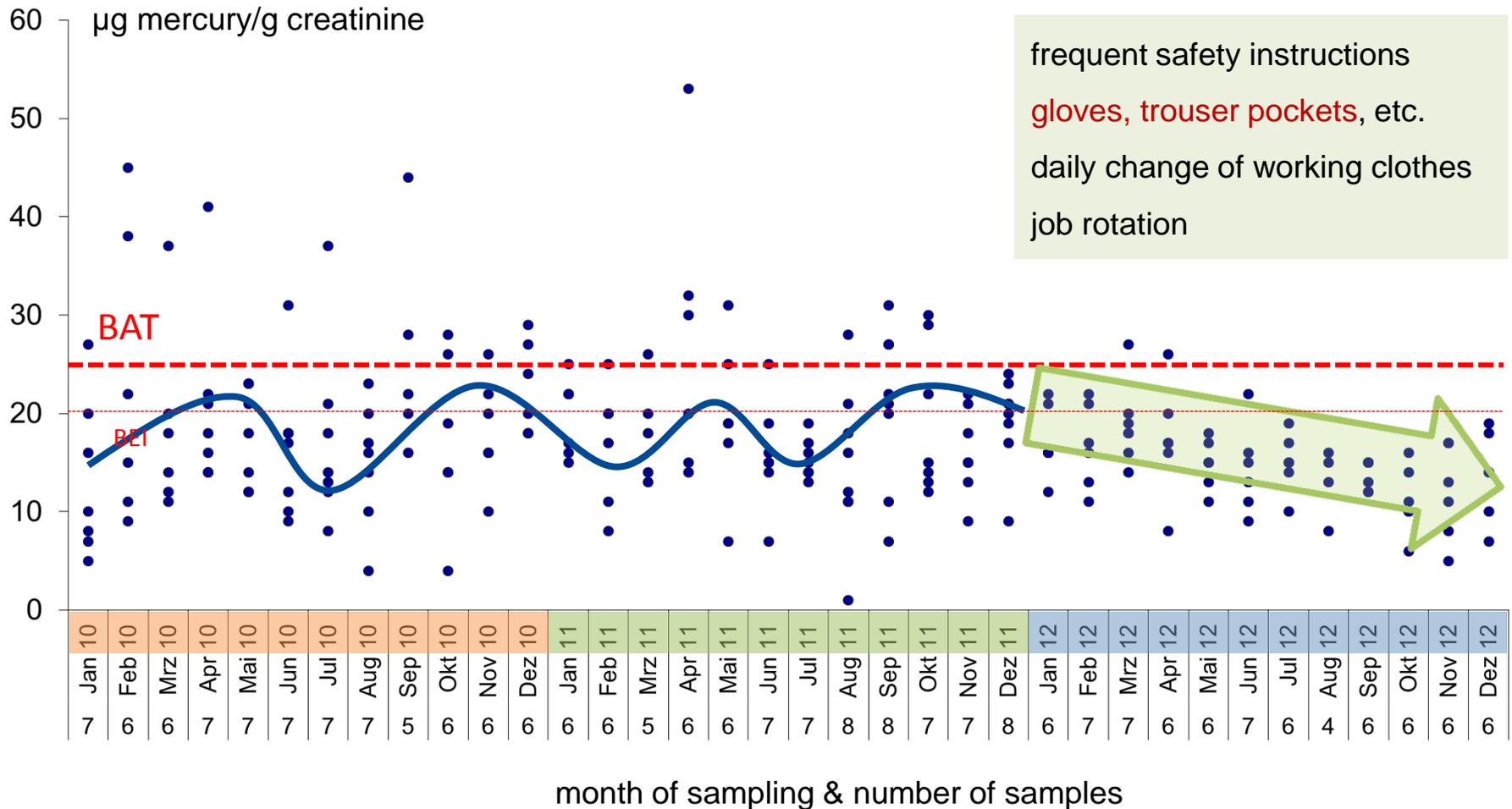
Ann Occup Hyg 49 (2005) 535-541



1. self-contamination
2. cuff entry
3. failed gloves

# Eigene Interventionsstudie

Quecksilberbelastung in der Alkoholateproduktion (hier: Reinigungsarbeiten)  
ISBM Conference 2013, Manchester



## Ausschuss für Gefahrstoffe (BMAS)

TRGS 900 (2013) **401** Gefahrstoffe

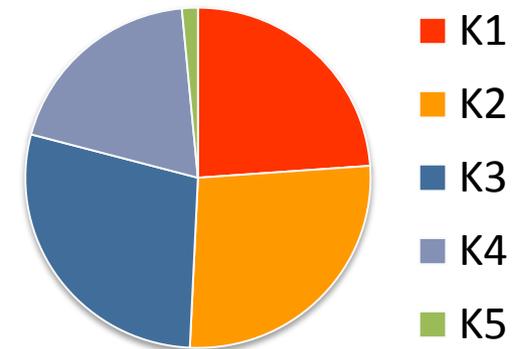
hautresorptiv **171** (= 43 %)

## DFG-Arbeitsstoffkommission (2013)

Biomonitoring-Werte **116** Gefahrstoffe

H-Markierung **72** (= 62 %)

K-Einstufung **67** (= 93 %)



## Abschnitt 2.6

- (1) Verschiedene Stoffe können leicht durch die Haut in den Körper gelangen und zu gesundheitlichen Schäden führen.
- (2) **Beim Umgang mit hautresorptiven Stoffen ist die Einhaltung des Luftgrenzwertes für den Schutz der Gesundheit nicht ausreichend.**  
... ist sicherzustellen, dass der Hautkontakt mit diesen Stoffen unterbleibt ...
- (3) Mit der Anmerkung „**H**“ werden Stoffe ausgewiesen, wenn
  1. sich ein Hinweis auf diese Eigenschaft aus der **Grenzwertbegründung** ergibt, oder
  2. die Einstufung und Kennzeichnung ... durch die **H-Sätze H310, H311, H312** oder entsprechende Kombinationssätze ... vorzunehmen ist.  
*(gesundheitsschädlich, giftig, sehr giftig bei Berührung mit der Haut)*

Kapitel 3.4, Abs. 2:

**Biomonitoring** ist insbesondere angezeigt bei Tätigkeiten

- (a) bei denen **unmittelbarer Hautkontakt** mit Gefahrstoffen besteht, die in toxikologisch relevanter Menge über die Haut aufgenommen werden (Stoffe mit der Bemerkung „**H**“ in der TRGS 900), ...
- (d) mit Exposition gegenüber **krebserzeugenden, erbgutverändernden** oder **fruchtbarkeitsgefährdenden Stoffen**, ...
- (g) unter (Arbeits-)Bedingungen, die die **Hautresorption fördern** (beispielsweise Temperatur, Stoffgemische, Hautkrankheiten), ...

# Kesselreinigung mit NMP

Schichtmittelwert  $3 \text{ mg/m}^3$  vs.  $80 \text{ mg/m}^3$  AGW

Bader et al., IAOEH 79 (2006) 357-364



# NMP: Okklusiv-dermale Exposition

1000  $\mu\text{L}$  NMP  
N-Methyl-2-pyrrolidon  
auf Zellstoff-Tupfer

Abdichtung mit  
Aluminiumfolie

2 Stunden  
Einwirkzeit

NMP im Tupfer  
vor und nach der Exposition  
= **dermale Aufnahme**



72-h-Biomonitoring

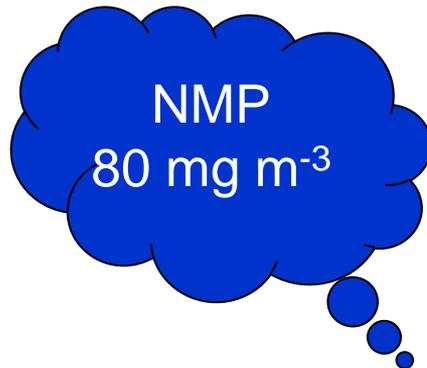
Summe der NMP-Metabolite im  
Urin x Wiederfindung  
= **dermale Aufnahme**



**$5,5 \text{ mg cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$**



# NMP: Inhalation und dermale Resorption



inhalative Aufnahme

**in 8 Stunden**  
20 L min<sup>-1</sup>, Retention 90%

**~ 700 mg**



© Foto: M.Bader

**125 cm<sup>2</sup>**  
**Haut**

dermale Resorption

**in 60 min**  
5,5 mg cm<sup>-2</sup> h<sup>-1</sup>

**~ 700 mg**

# Zentrale Kriterien zur Vergabe der H-Markierung

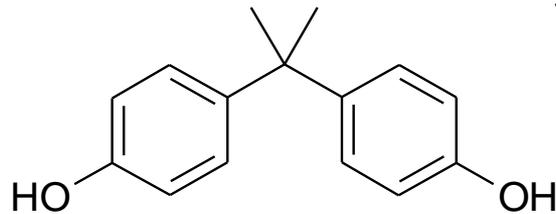
**Priorisierung**      **Humandaten > Tierdaten > in-vitro-Testsysteme > Modellrechnungen**

**Resorption**      applizierte Stoffmenge, exponierte Fläche, Dauer der Exposition  
→ **Gesamtmenge** pro kg Körpergewicht  
→ **Flux** (Stoffmenge/(cm<sup>2</sup> × Zeit))

**Bezug**      **2.000 cm<sup>2</sup>, gesättigte wässrige Lösung, 1 h Exposition**  
18.000 cm<sup>2</sup>, MAK-Wert, 8 h Exposition

<b>dermale Aufnahme</b>	<b>&gt; 25 %</b> des systemischen NOAEL	→ <b>H-Markierung</b>
	<b>&lt; 25 %</b> des systemischen NOAEL	→ keine Markierung
genotoxische Stoffe ohne MAK-Wert	<b>Hautgängigkeit</b>	→ <b>H-Markierung</b>

# Das Beispiel Bisphenol A



systemischer NOAEL

**25 mg/kg KG pro Tag**

Entwicklungstoxizität

13-Wochen-Studie, Ratte

Körpergewicht↓, Lebergewicht↓

	Flux [ $\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$ ]	2000 $\text{cm}^2$ , 1 h [mg]	mg/kg KG (70 kg)	H
Kuheutermodell	0,420	0,84	~ 0,01	H
Diffusionszelle (Schwein)	0,095	0,19	< 0,01	
<u>Modelle</u>				∅
- Fiserova-Bergerova		331	4,73	
- Guy & Potts		10	0,14	
- Wilschut et al.		5,7	0,08	

Umweltmedizin: Tolerable Daily Intake (TDI) = 0,05 mg/kg KG pro Tag → „H“

## systemischer NOAEL

∅

Kanzerogenitätskategorie 2

- 5 Probanden, 60 min beide Hände in KSS-Lösung (1.600 mg/L Co)  
Anstieg von **Co-(U)** von **1,07 µg/L** (0,40 – 2,02) auf **2,27 µg/L** (0,83 – 3,59)
- 4 Probanden, 90 min eine Hand in Cobalt/Wolframcarbid-Pulver (5 – 15 % Co)  
Anstieg von **Co-(U)** von **< 1 µg/L** auf maximal **20 µg/L**
- zusätzliche tierexperimentelle Daten: dermale Resorption wässriger Cobalt-Lösungen
- Diffusionszell-Untersuchungen an Humanhaut: Flux 0,01 µg cm<sup>-2</sup> h<sup>-1</sup>

genotoxisches Kanzerogen, Hautresorbierbarkeit nachgewiesen → **H**

Korinth et al. (2012)

**Comparison of experimentally determined and mathematically predicted percutaneous penetration rates of chemicals.**

Arch Toxicol 86: 423-430

*“The fit between the mathematically predicted and experimentally determined fluxes was poor ( $R^2 = 0.04 - 0.29$ ; linear regression). The flux differences ranged up to a factor of 412.”*

# NMP: Dermale Resorption aus der Gasphase

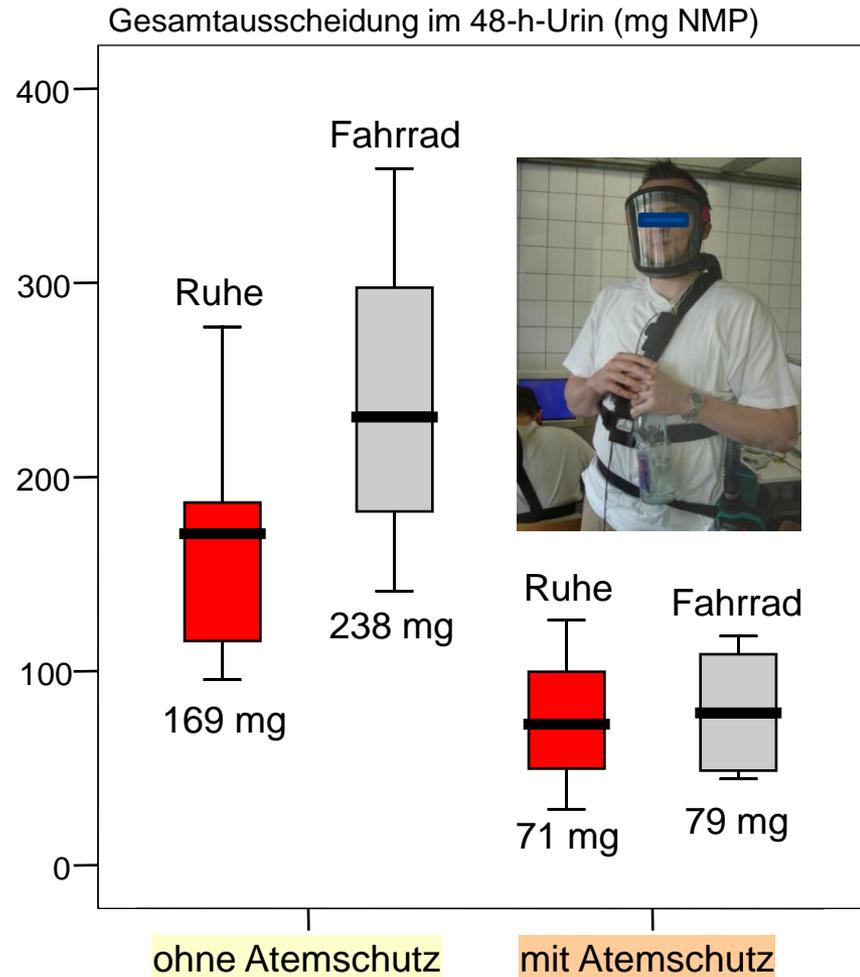
Bader et al., Arch Toxicol 81 (2007) 335-346



16 freiwillige Probanden

2 x 4 Stunden Exposition

Exposition gegenüber 80 mg/m<sup>3</sup> NMP



# Dermale Resorption aus der Gasphase

- Humanstudien -

Autoren	Arbeitsstoff	dermal/gesamt (%)
Shih et al. 2000	2-Methoxyethanol	<b>50</b> <b>42</b>
Kezic et al. 1997	2-Ethoxyethanol	<b>55</b>
Johanson & Boman 1991 Corley et al. 1997 Jones et al. 2003	2-Butoxyethanol	<b>75</b> <b>15 – 27</b> <b>9 – 39</b>
Nomiyama et al. 2000	N,N-Dimethylacetamid	<b>40</b>
Mraz & Nohova 1992 Nomiyama et al. 2001	N,N-Dimethylformamid	<b>23</b> <b>40</b>
Bader et al. 2008	N-Methyl-2-pyrrolidon	<b>33 – 42</b>
Walter & Knecht 2007	PAH (Pyren)	<b>57</b>
Knecht et al. 1997	Styrol	<b>20</b>

Hautresorption ist ein **relevanter Aufnahmepfad** für Gefahrstoffe.

Beim Umgang mit H-markierten Stoffen wird die innere Belastung nur durch **Biomonitoring adäquat** wiedergegeben (GefStoffV, ArbMedVV).

Eine H-Markierung wird **quantitativ** begründet und weist auf eine mögliche toxisch relevante Aufnahme unter **Arbeitsplatzbedingungen** hin.