

Endokrin wirksame Stoffe am Arbeitsplatz

Spezifische Gefährdung und Präventionsmaßnahmen

Thomas Göen



Institut und Poliklinik für
Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin



FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG
MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Endokrin wirksame Stoffe (Endokrine Disruptoren)

Definition (FAQ des BfR vom 19. April 2010)

Als endokrine Disruptoren werden Stoffe bezeichnet, die durch Veränderung des Hormonsystems die Gesundheit schädigen können, wenn sie in einer wirksamen Dosis in den Körper gelangen.

Berücksichtigung der Dosis/Risiko-Beziehung

Endokrin wirksame Stoffe (Endokrine Disruptoren)

Definition (WHO 2002)

Ein endokriner Disruptor ist eine von außen zugeführte Substanz oder Mischung, welche die Funktion des Hormonsystems verändert und dadurch zu nachteiligen Wirkungen auf die Gesundheit eines intakten Organismus, seiner Nachkommenschaft oder auf ganze (Sub)-Populationen führt.

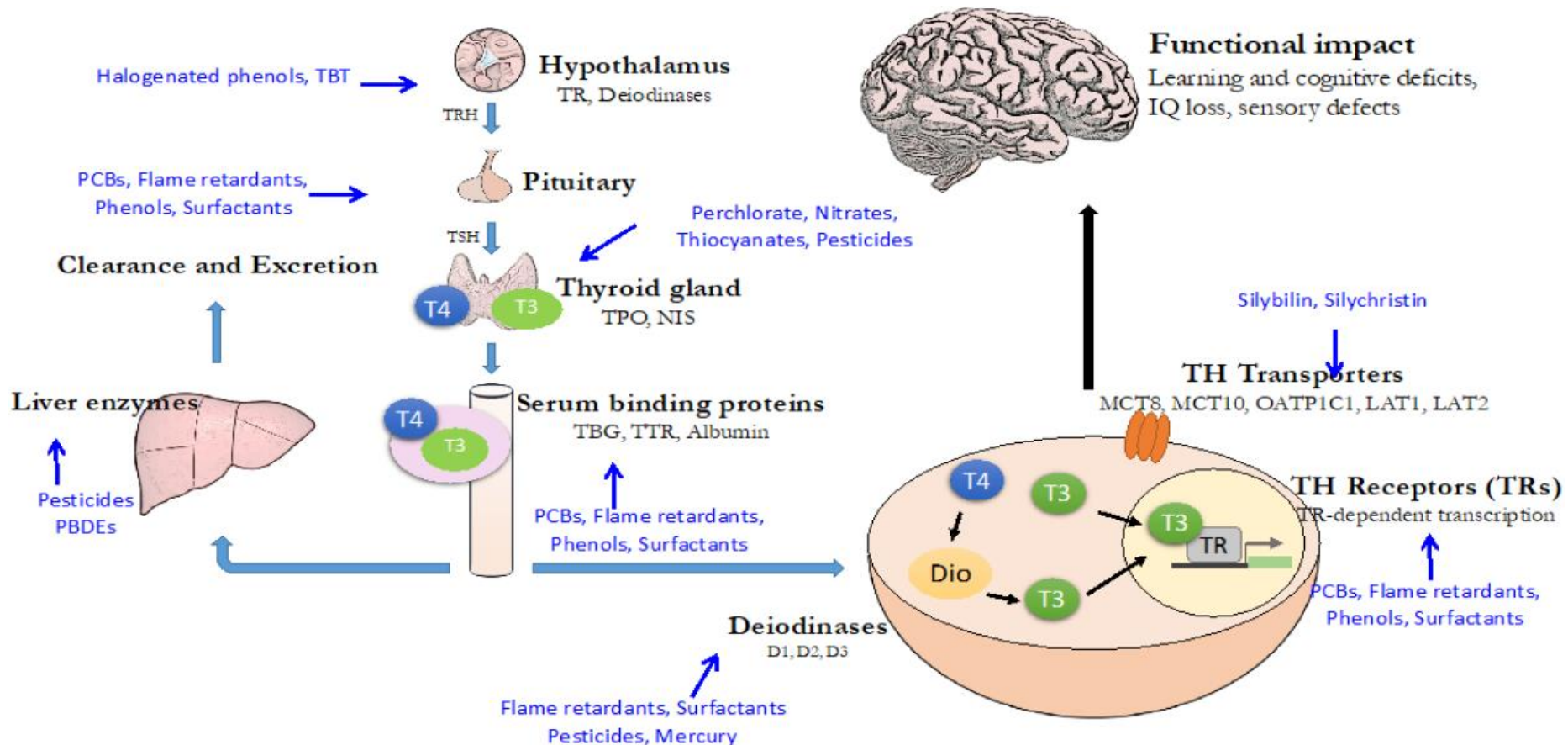
Fokussierung auf das Gefährdungsmerkmal

⇒ „potential endocrine disruptors“

Charakterisierung von endokrin wirksame Stoffe

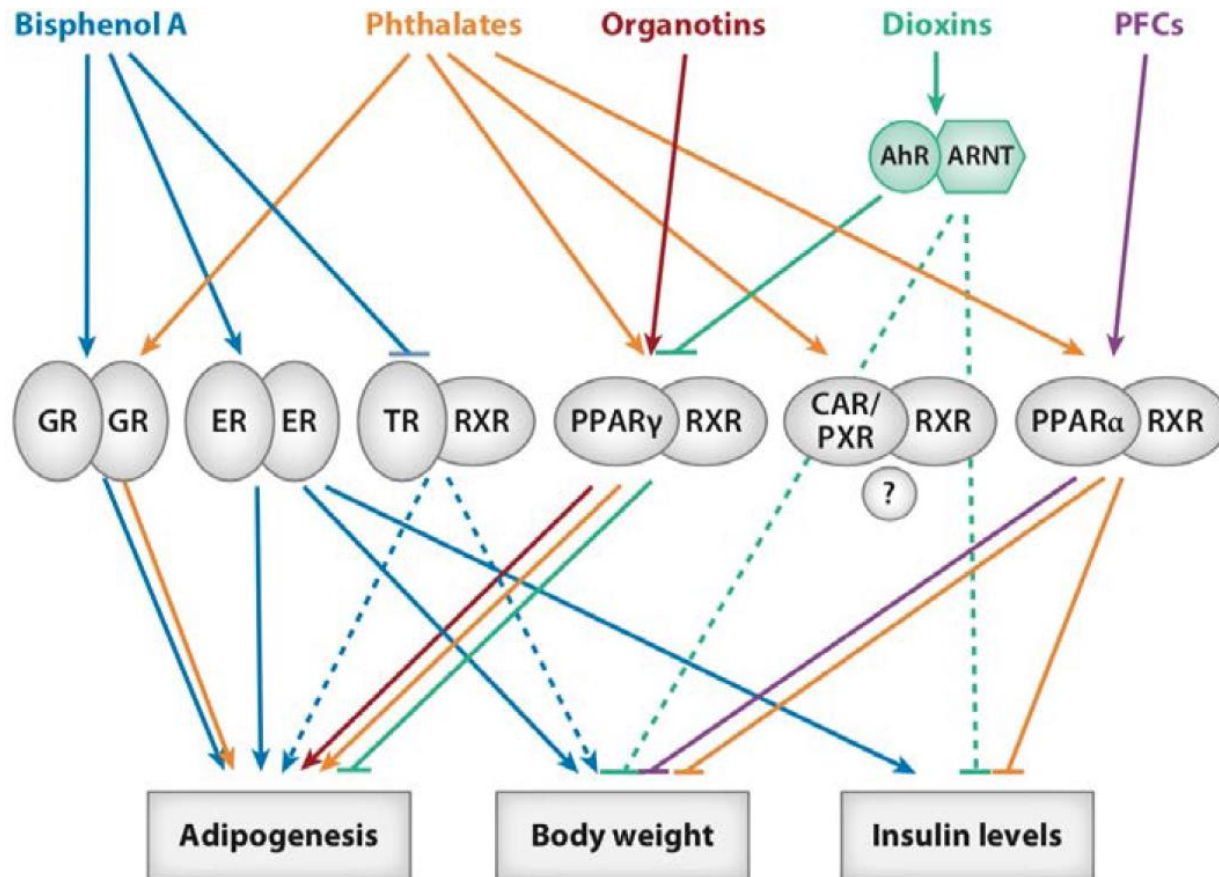
- Diese endokrin wirksamen Stoffe können aus der Natur stammen (Phytohormone) oder künstlich (synthetisch) hergestellt sein.
- Endokrine Disruptoren können das Hormonsystem auf verschiedensten Wegen beeinflussen.
- In ihren übrigen Eigenschaften können sie sich dagegen deutlich voneinander unterscheiden.
- **Endokrine Disruptoren sind somit keine (einheitlich) definierte Substanzgruppe.**

Endokrin wirksame Stoffe



Quelle: Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. Research paper requested by the European Parliament's Committee on Petitions, May 2019

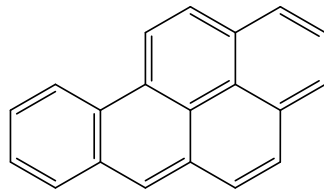
Interaktion mit Rezeptoren des endokrinen Systems



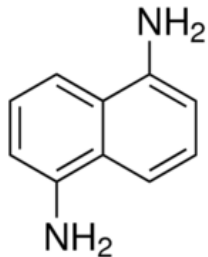
AhR: Aryl hydrocarbon receptor.
ER: Estrogen receptor
GR: Glucocorticoid receptor
PPAR γ : Peroxisome proliferator
activated receptor γ
PXR: Pregnane-X receptor
RXR: Retinoid X receptor
TR: Thyroid hormone receptor

Quelle: Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. Research paper requested by the European Parliament's Committee on Petitions, May 2019

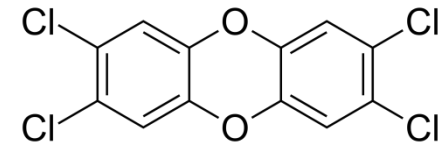
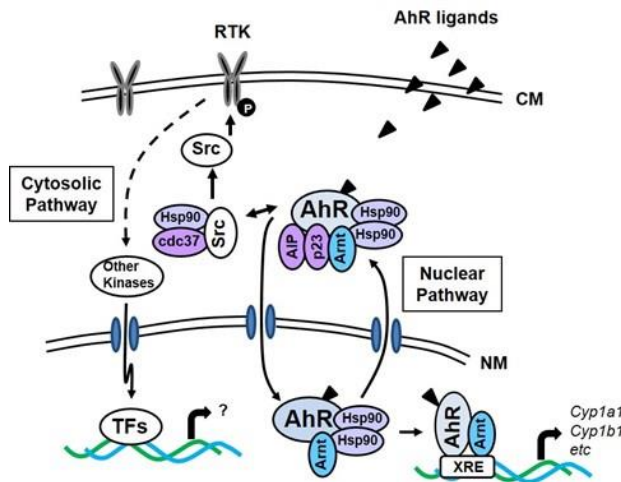
Ah-Rezeptor-Liganden



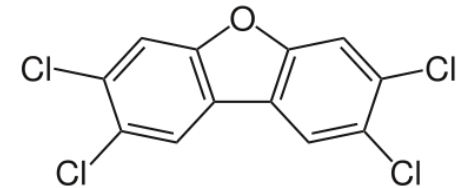
Benzo[a]pyren



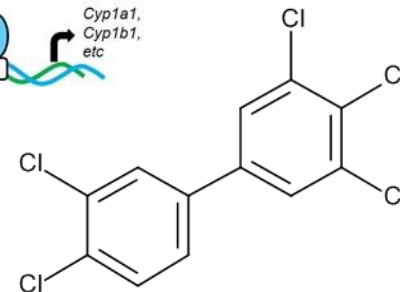
Naphthalin-1,5-diamin



2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin

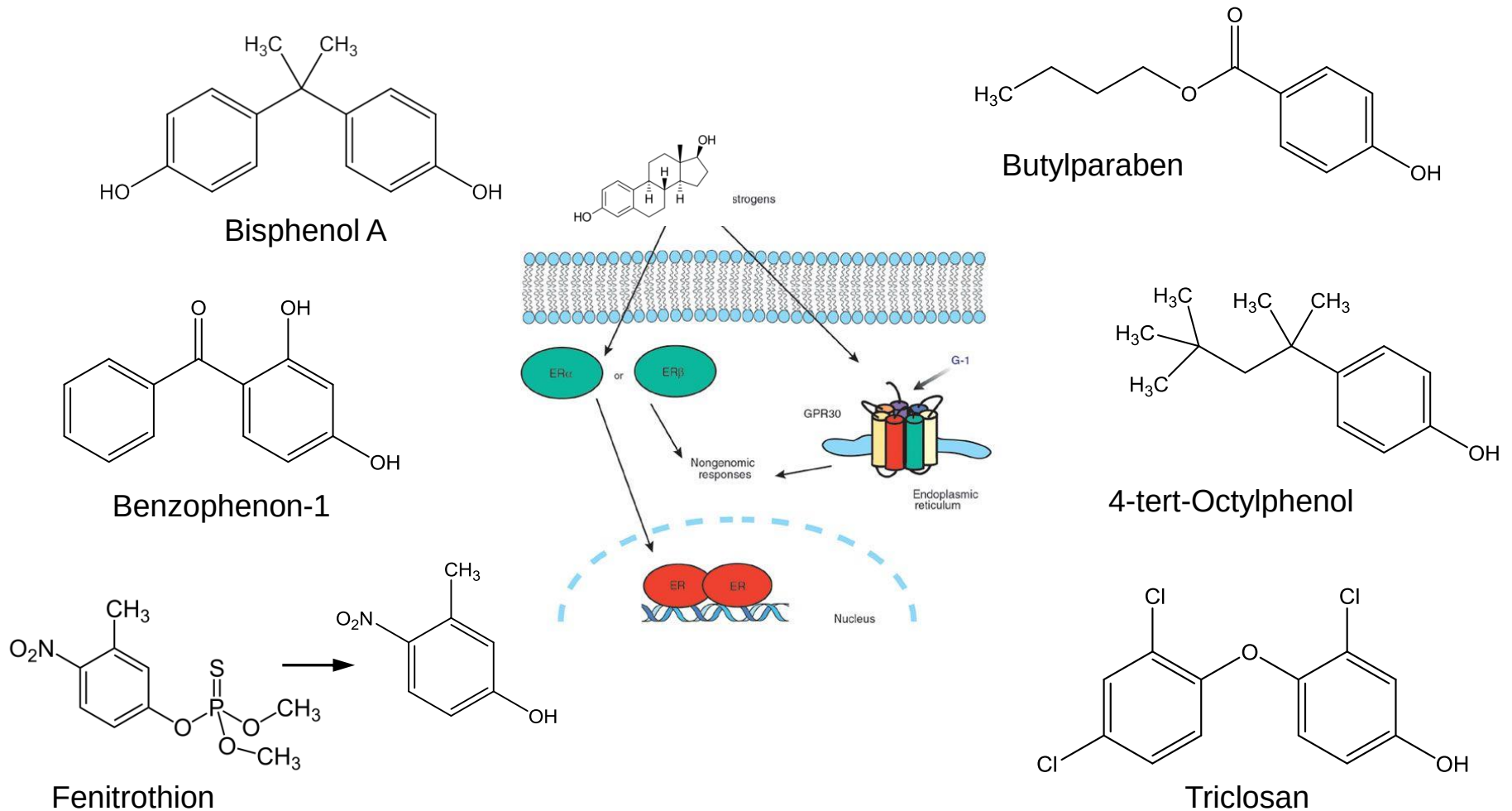


2,3,7,8-Tetrachlordibenzofuran



PCB 126

Östrogen-Rezeptor-Liganden



ED-Priorisierung der Europäischen Kommission

Commission Staff working Document SEC (2007) 1635

- Priorisierungsprozess gestartet in 2000; Präsentation der ersten Priorisierungsliste in 2006.
- 575 Chemikalien wurden begutachtet und kategorisiert
- 320 Chemikalien wiesen ausreichende Evidenz für ED-Effekte auf.
- 109 Chemikalien wurden eliminiert aufgrund unzureichender Datenlage oder wissenschaftlicher Evidenz.
- 147 Chemikalien wurden eliminiert, weil sie als Doppeleinträge, Mischungen oder fehlender Relevanz identifiziert wurden.

<https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/documents/>

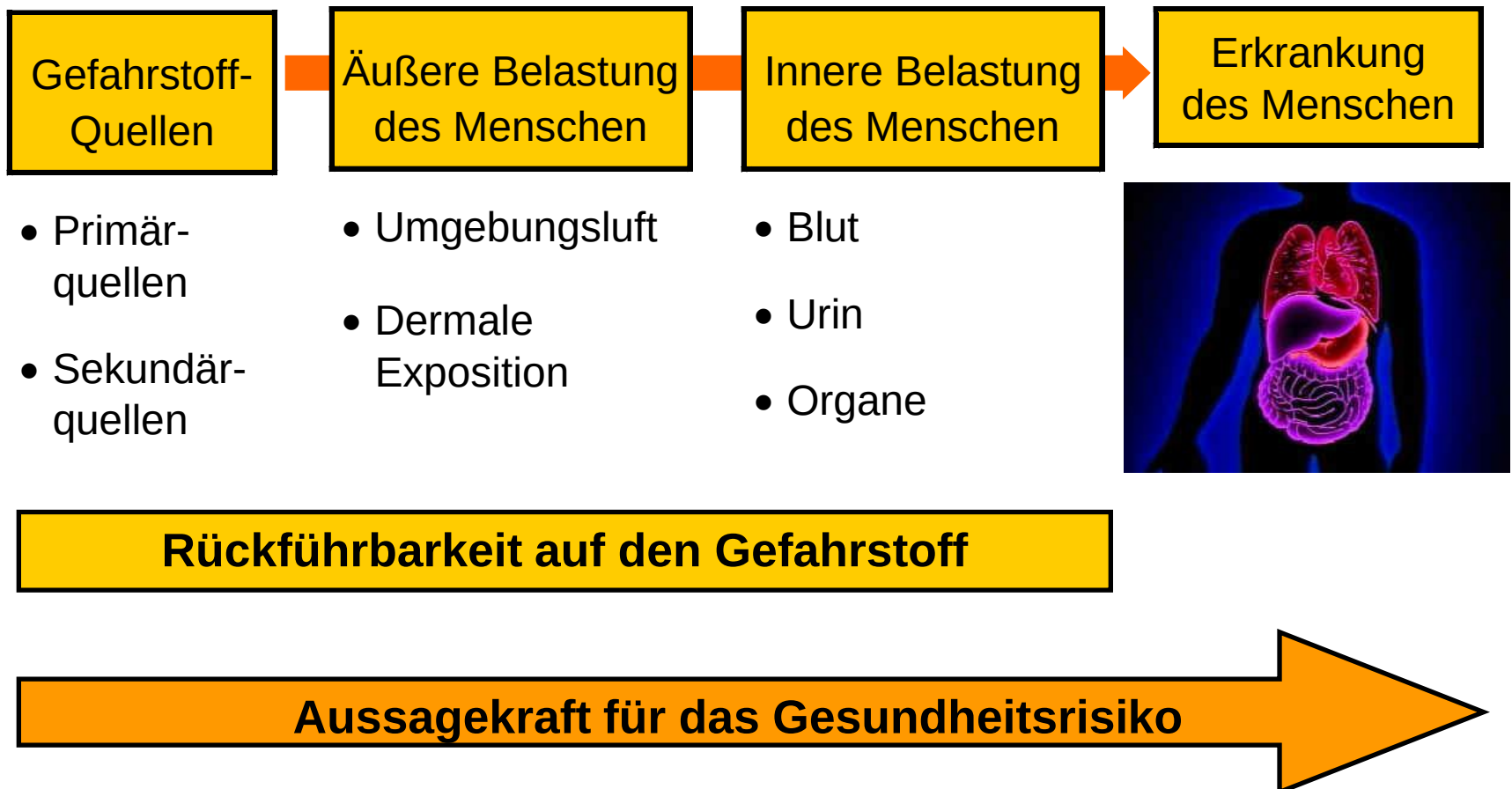
Potential ED entsprechend EU-Priorisierungsverfahren

- Organochloraromaten (PCB, OH-PCB, DDT, DDE, HCHs, HCB, Methoxychlor, PCP, 2,3,7,8-TCDD, Chlorbenzole)
- Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH, OH_x-PAH)
- Pestizide und Biozide (Pyrethroide, Organophosphate, Carbamate, Triazine, Vinclozolin, Triclosan)
- Flammenschutzmittel (Bromierte-FSM, wie PBDE, und Organophosphat-FSM, wie TCEP, TCPP)
- UV-Filter (Benzophenone, 4-MBC, Octocrylen)
- Kunststoffemissionen (Phthalate, wie DEHP, DnBP, DiBP, DCHP, Bisphenol A, Nonylphenol, tert.-Octylphenol, BHA)
- Perfluorierte Verbindungen (PFOA, PFOA)

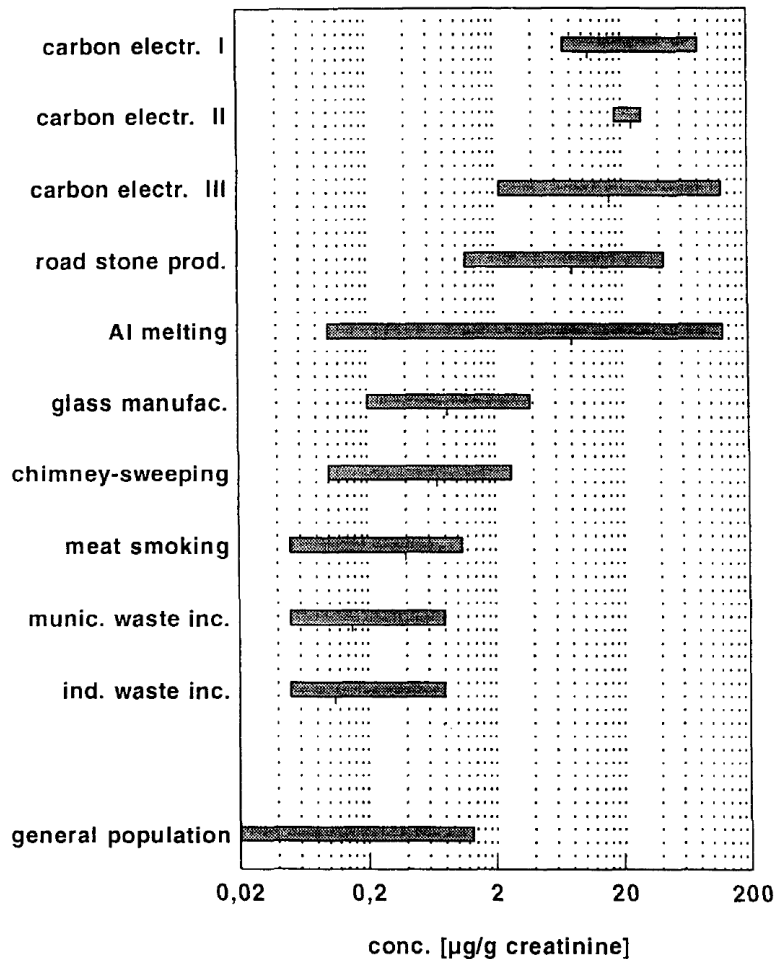
Potential ED entsprechend EU-Priorisierungsverfahren

- Organochloraromaten (PCB, OH-PCB, DDT, DDE, HCHs, HCB, Methoxychlor, PCP, 2,3,7,8-TCDD, Chlorbenzole)
- Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (**PAH**, OH_x-PAH)
- Pestizide und Biozide (**Pyrethroide**, **Organophosphate**, **Carbamate**, Triazine, Vinclozolin, **Triclosan**)
- Flammenschutzmittel (**Bromierte-FSM**, wie PBDE, und **Organophosphat-FSM**, wie TCEP, TCPP)
- UV-Filter (**Benzophenone**, 4-MBC, **Octocrylen**)
- Kunststoffemissionen (**Phthalate**, wie DEHP, DnBP, DiBP, DCHP, **Bisphenol A**, Nonylphenol, tert.-Octylphenol, **BHA**)
- Perfluorierte Verbindungen (PFOA, PFOA)

Ermittlung der Gefährdung durch berufliche Gefahrstoffbelastungen



PAH-Belastung am Arbeitsplatz (Diverse Arbeitsplätze in Deutschland in den 1990er Jahren)



Göen et al.: The elimination of 1-hydroxypyrene in the urine of the general population and workers with different occupational exposures to PAH. Sci. Total Environ. 163 (1995), 195-201



Holztränk-
imprägnierung mit
Creosote (2011)

Belastung mit DEHP am Arbeitsplatz (DEHP-Produktion und PVC-Verarbeitung in Südkorea)

Kim: Risk assessment of di(2-ethylhexyl) phthalate in the workplace. Environ. Health Toxicol. 31 (2016), e2016011

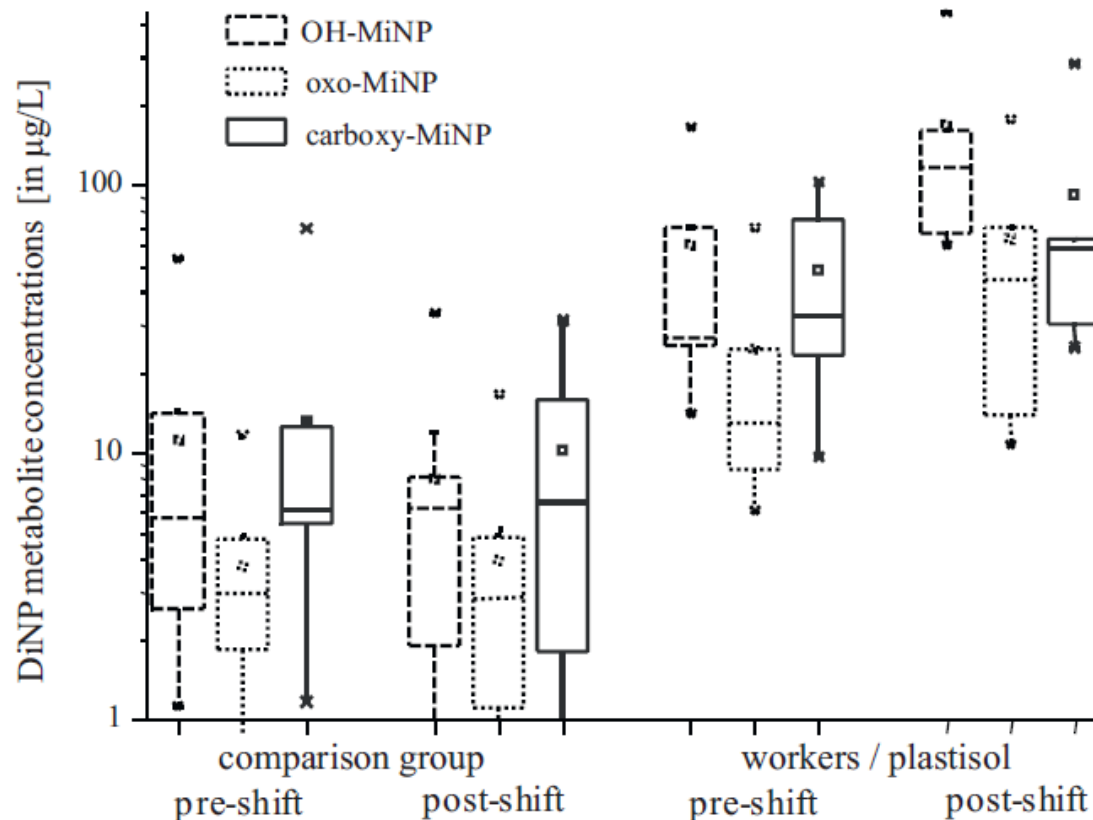
Table 2. Exposure concentrations in workplaces manufacturing and handling di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)

	Manufacturing process of DEHP	Handling process of DEHP
No. of sample	12	21
Maximum	0.990	0.990
Minimum	Non detected	0.020
Lange	0.990	0.971
Rate in excess of exposure limits (%)	0.000	0.000
Average	0.158	0.210
Median value	0.035	0.099
Standard deviation	0.306	0.257
Geometric mean	0.014	0.118
Geometric standard deviation	22.522	2.910

Unit: mg/m³

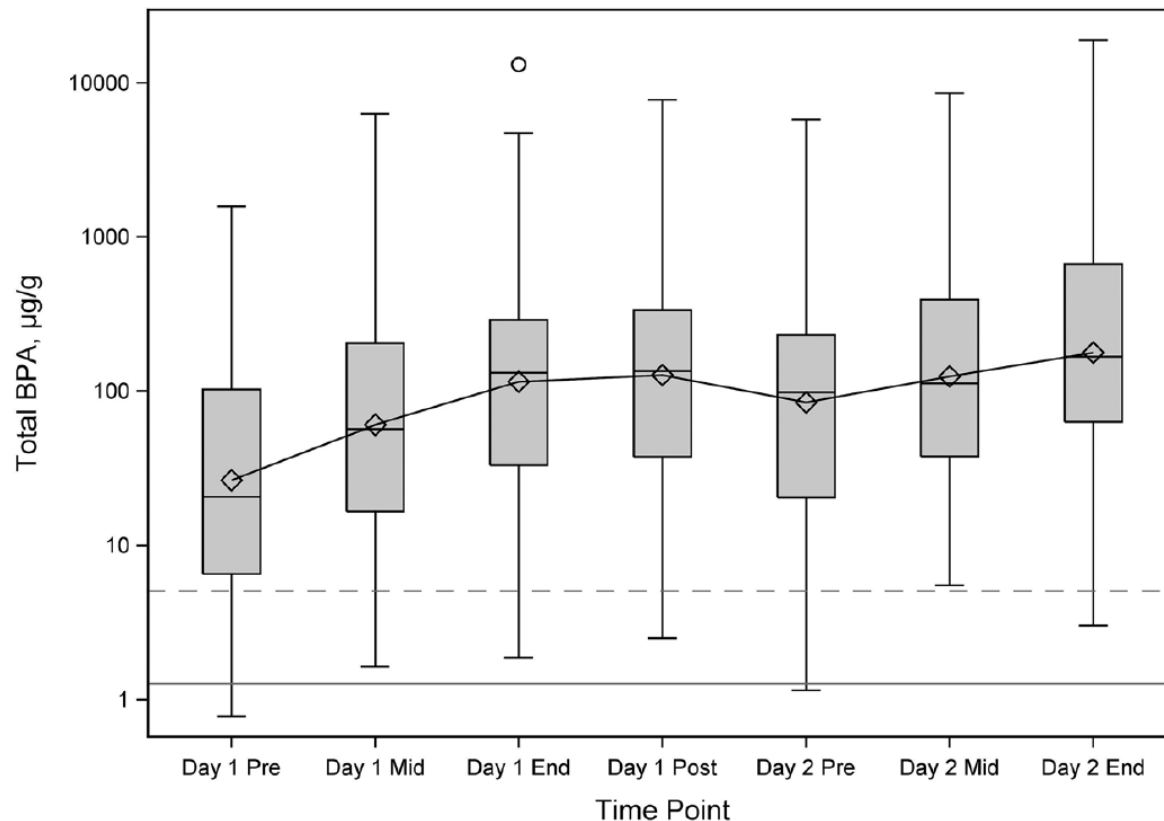
Belastung mit DiNP am Arbeitsplatz (Plastisol-Anwendung in der Autoindustrie in Deutschland)

Koch et al.: Phthalate exposure during cold plastisol application - a human biomonitoring study.
Toxicol. Lett. 213 (2012), 100-106



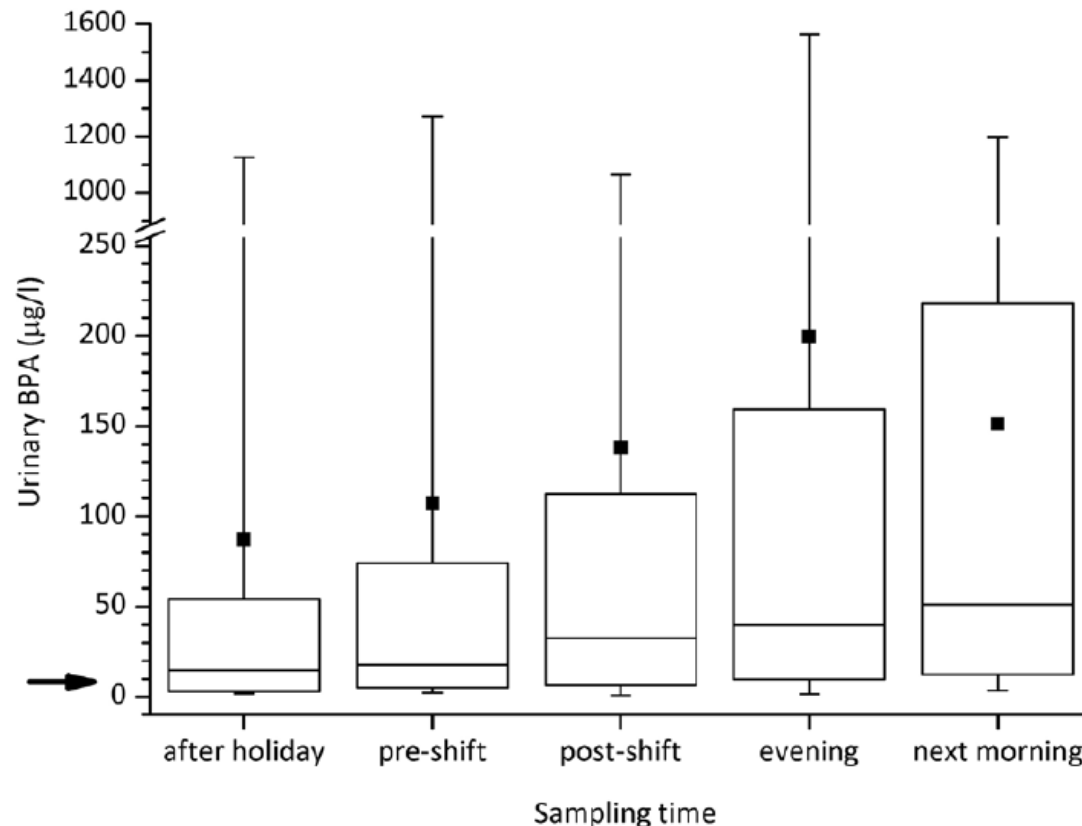
Belastung mit Bisphenol A am Arbeitsplatz (Produktion von BPA und BPA-Harzkomponenten in den USA)

Hines et al.: Urinary bisphenol A (BPA) concentrations among workers in industries that manufacture and use BPA in the USA. Ann. Work Exp. Health 61 (2017), 164-182



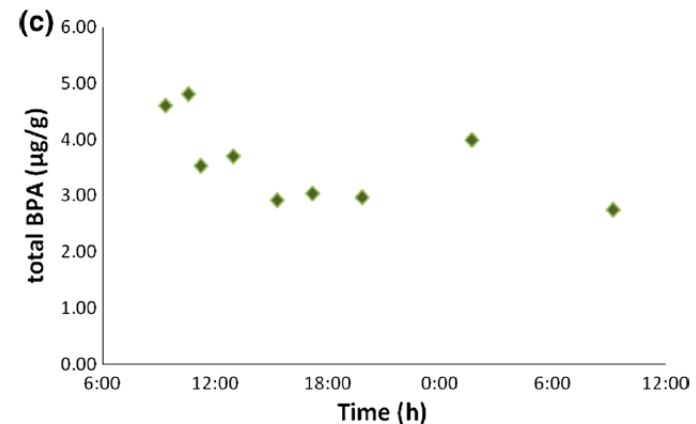
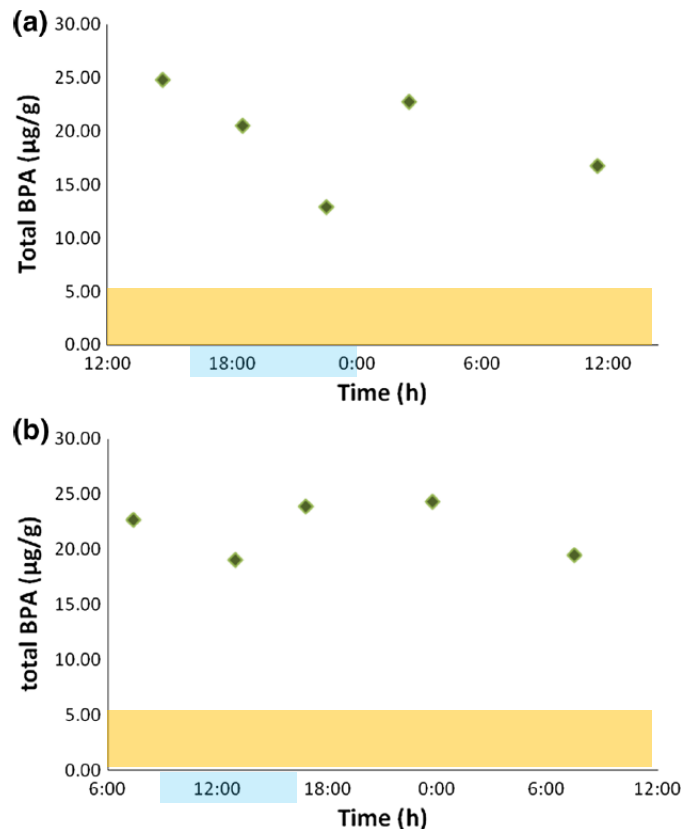
Belastung mit Bisphenol A am Arbeitsplatz (Produktion von BPA-haltigem Thermopapier in Finland)

Heinälä et al.: Assessment of occupational exposure to bisphenol A in five different production companies in Finland. Ann. Work Exp. Health 61 (2017), 44-55



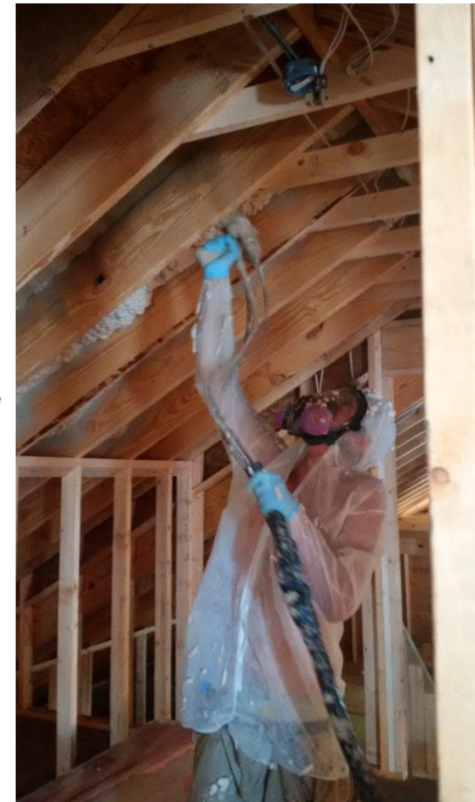
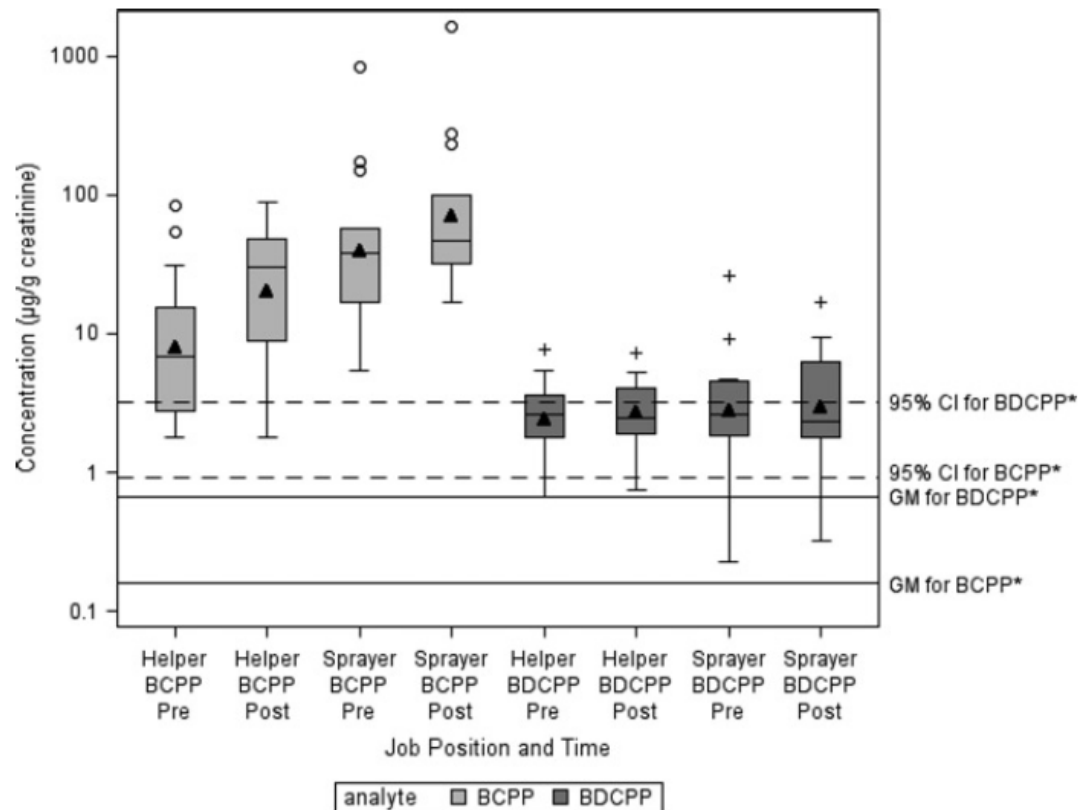
Belastung mit Bisphenol A am Arbeitsplatz (Umgang mit BPA-haltigem Thermopapier in Frankreich)

Ndaw et al.: Occupational exposure of cashiers to bisphenol A via thermal paper: urinary biomonitoring study. Int. Arch. Occup. Environ. Health 89 (2016), 935–946



Flammschutzmittel-Belastung am Arbeitsplatz (Ausbringen von Polyurethan-Schaum in den USA)

Estill et al.: Assessment of spray polyurethane foam worker exposure to organophosphate flame retardants through measures in air, hand wipes, and urine. J. Occup. Environ Hyg. 16 (2019), 477-488



Flammschutzmittel-Belastung am Arbeitsplatz (Bromierte Flammschutzmittel an Arbeitsplätzen in Nordamerika)

Gravel et al.: Assessment of occupational exposure to organic flame retardants: A systematic review. Ann. Work Exp. Health 63 (2019), 386-406

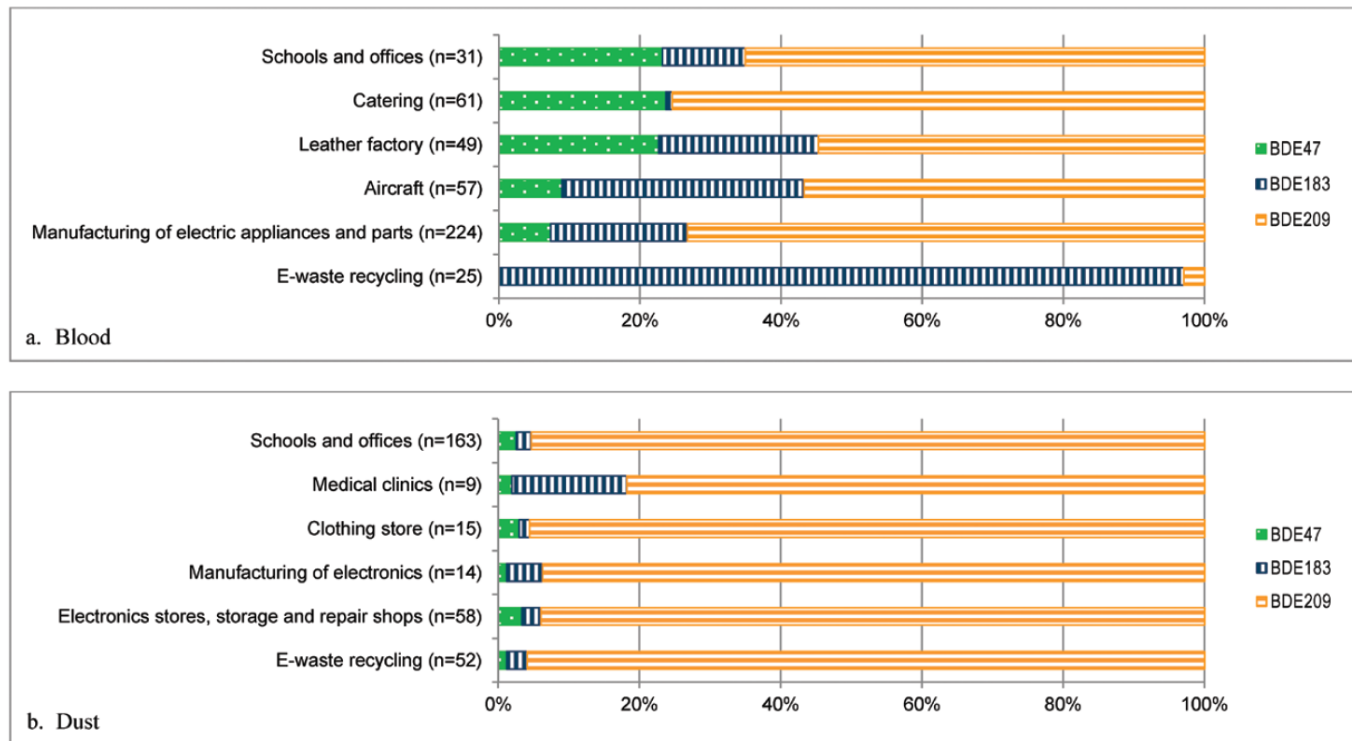
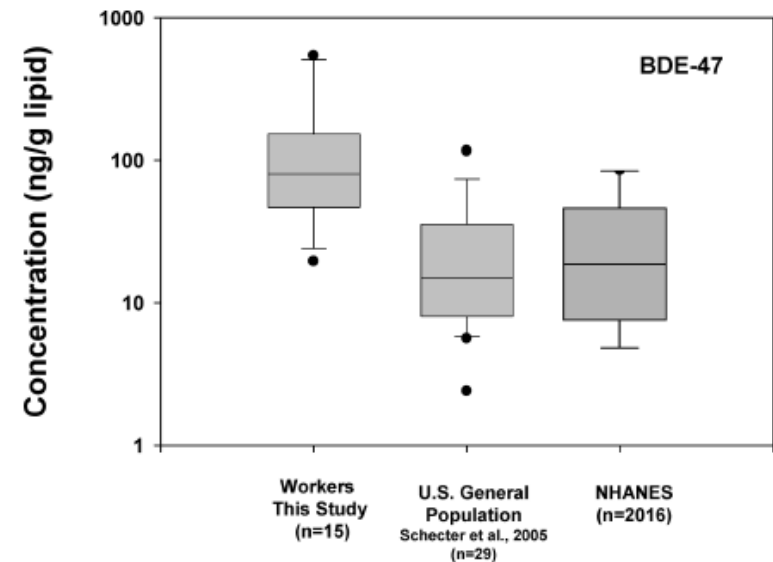
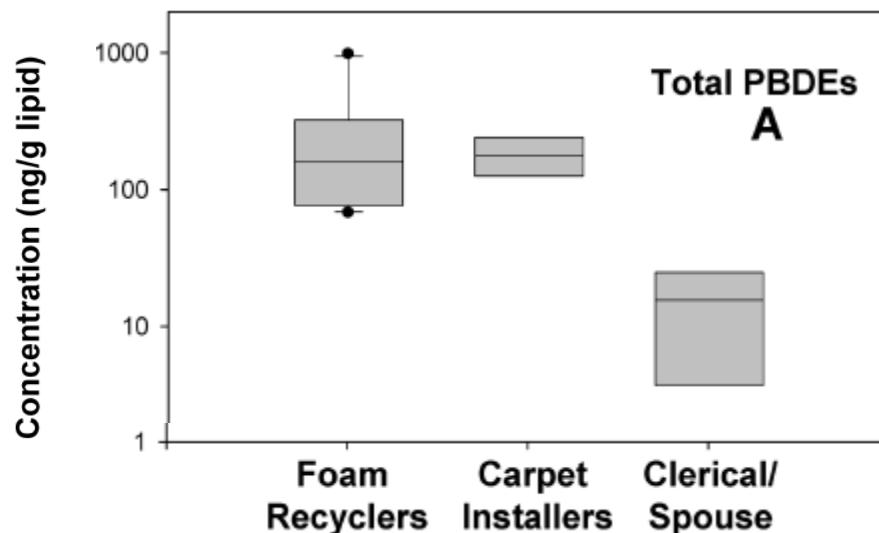


Figure 2 Congener profiles in blood (a) and dust (b), presented as the proportion of the sum of congeners BDE47, BDE183 and BDE209 based on weighted means, by type of workplace.

Flammschutzmittel-Belastung am Arbeitsplatz (PU-Schaum-Recycling und Teppichleger in den USA)

Stapleton et al.: Serum levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foam recyclers and carpet installers working in the United States. Environ. Sci. Technol. 42 (2008), 3453-3458



Grundsätze der Gefahrenverhütung - Reihenfolge von Maßnahmen

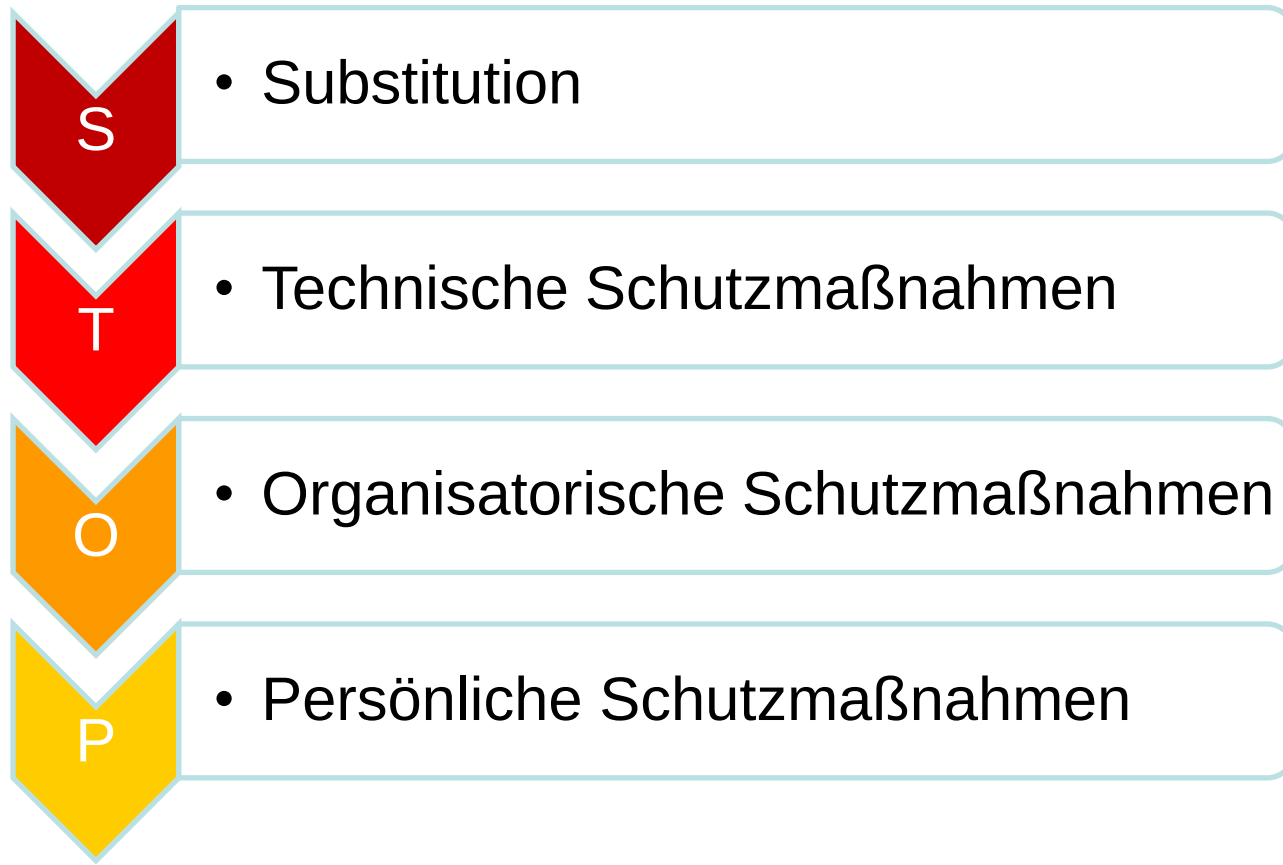
ArbeitnehmerInnenschutzstrategie 2013-2020

Im ArbeitnehmerInnenschutzgesetz (ASchG) sind im § 7 die „Grundsätze der Gefahrenverhütung“ festgelegt. Aus diesen lässt sich für die zu setzenden Maßnahmen zur Gefahrenverhütung eine „Reihenfolge von Maßnahmen“ ableiten, die in allgemeiner Form auch als „STOP – Prinzip“ bekannt ist. Das „STOP – Prinzip“ behandelt neben der Vermeidung von Risiken, der Gefahrenbekämpfung an der Quelle, die Forderung, dass Maßnahmen des kollektiven Gefahrenschutzes der Vorrang vor Maßnahmen des individuellen Gefahrenschutzes zu geben sind.

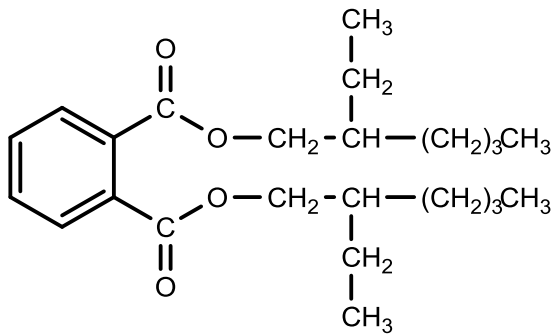
Herausgeber:

Bundesministerium für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz - Arbeitsinspektion
Wien, September 2017

Module des STOP-Prinzips



Ersatzstoffe für DEHP



Andere (meist länger-kettige)
Phthalate (**DiNP**, **DiDP**, **DPHP**, ...)

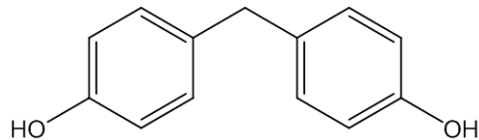
Nicht aromatische Analoga (DINCH)

Stellungsisomere Analoga (**DEHT**)

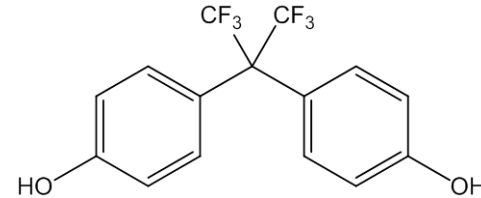
Analoga mit zusätzlicher Gruppe
(**TEHTM**)

Adipate (DEHA)

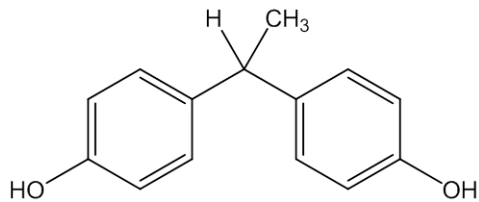
Ersatzstoffe für Bisphenol A



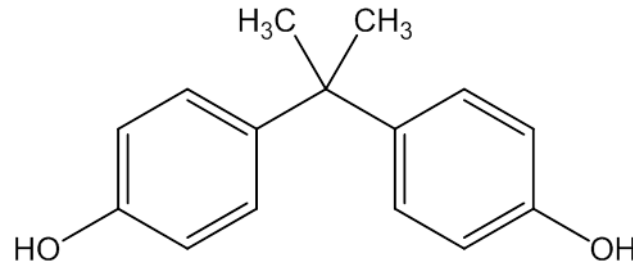
Bisphenol F



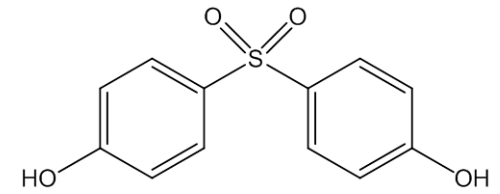
Bisphenol AF



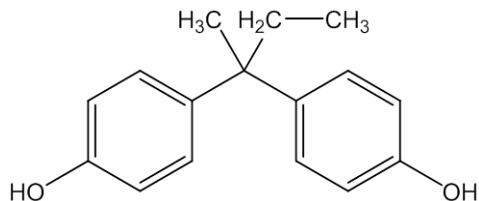
Bisphenol E



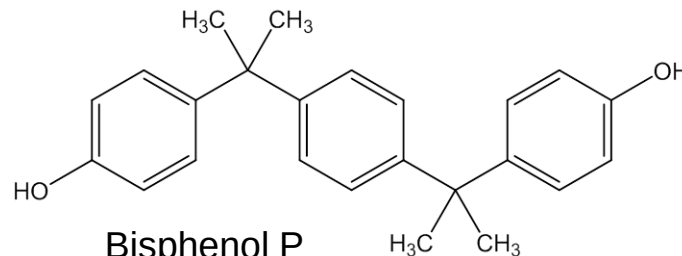
Bisphenol A



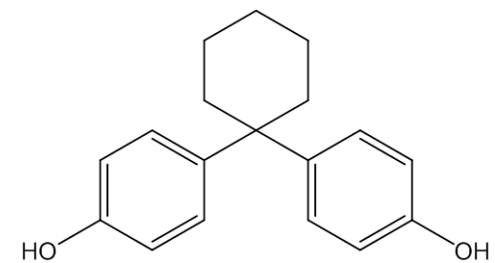
Bisphenol S



Bisphenol B



Bisphenol P



Bisphenol Z

Grundlagen zur Risikobeurteilung bei ED-Belastungen



Substanz	Luftgrenzwert (MAK)	Biologischer Grenzwert (BAT)
PCB	0,003 mg Σ IC $\cdot$ 5/m ³ (E); H; KKanz 4	15 μ g Σ IC /L Plasma
HCB	- ; H; KKanz 4	150 μ g HCB/L Plasma
α -HCH	0,5 mg/m ³ (E); H; KKanz 4	-
β -HCH	0,1 mg/m ³ (E); H; KKanz 4	-
γ -HCH (Lindan)	0,1 mg/m ³ (E); H; KKanz 4	25 μ g γ -HCH/L Plasma
Chlorbenzol	23 mg/m ³	80 mg 4-Chlorkatechol/g Krea. (n.H.)
1,4-Dichlorbenzol	12 mg/m ³ ; H; KKanz 4	10 mg 2,5-Dichlorphenol/L Urin (n.H.)

Grundlagen zur Risikobeurteilung bei ED-Belastungen



Substanz	Luftgrenzwert (MAK)	Biologischer Grenzwert (BAT)
Permethrin	in Bearbeitung	-
Deltamethrin	in Bearbeitung	-
Cypermethrin	in Bearbeitung	-
Cyfluthrin	0,01 mg/m ³ (E)	-
Carbaryl	5 mg/m ³ (E); H	Reduktion der AChE-Aktivität auf 70% des Bezugswertes
Fenthion	0,2 mg/m ³ (E); H	Reduktion der AChE-Aktivität auf 70% des Bezugswertes
Parathion	0,1 mg/m ³ (E); H	500 µg o-Nitrophenol/L Urin (n.H.); Reduktion der AChE-Aktivität auf 70% des Bezugswertes

Grundlagen zur Risikobeurteilung bei ED-Belastungen



Substanz	Luftgrenzwert (MAK)	Biologischer Grenzwert (BAT)
DEHP	2 mg/m ³ (E); H; KKanz 4	4 mg Σ (MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP, 5cx-MEPP) /g Kreatinin
DnBP	0,58 mg/m ³ ; KKanz 3B	-
DiBP	in Bearbeitung	-
DCHP	in Bearbeitung	-
DiDP	- ; KKanz 3B	-
DiTDP	- ; KKanz 3B	-
DINCH	in Bearbeitung	-
Bisphenol A	5 mg/m ³ (E)	80 mg BPA/L Urin (n.H.)
4-tert-Octylphenol	4,3 mg/m ³	-
4-Nonylphenol	in Bearbeitung	-

Grundlagen zur Risikobeurteilung bei ED-Belastungen



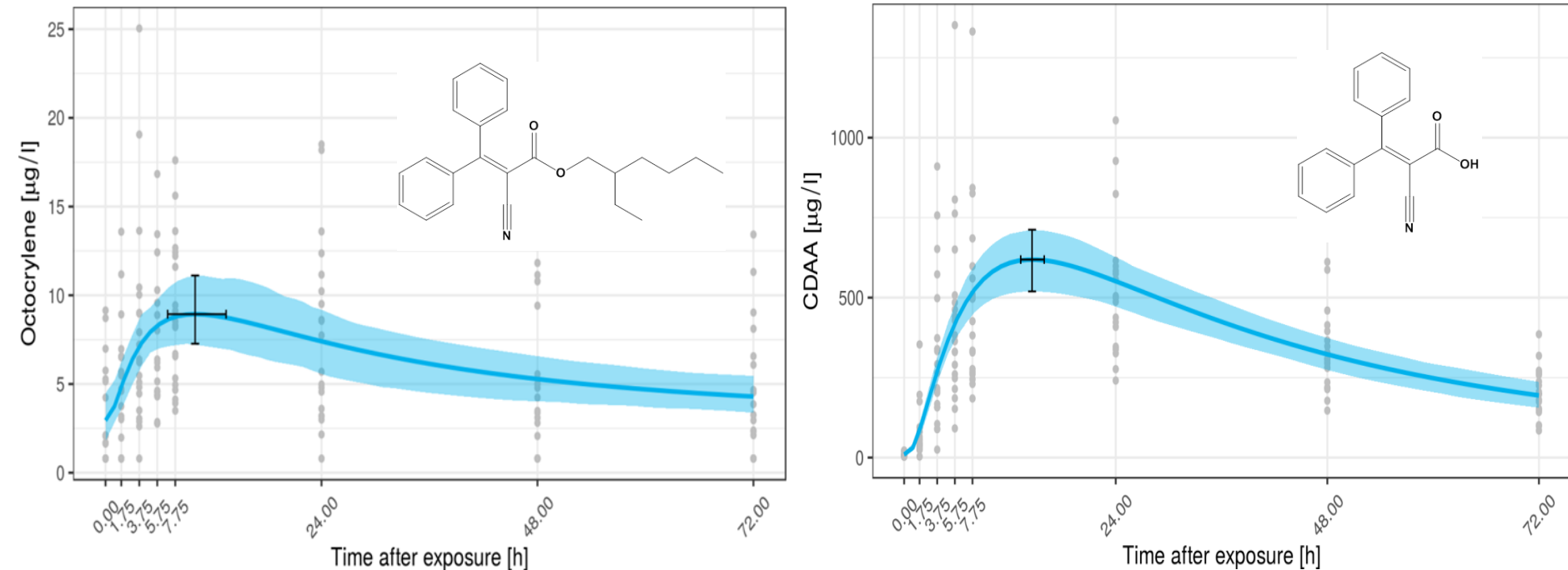
Substanz	Luftgrenzwert (MAK)	Biologischer Grenzwert (BAT)
Dekabrom-diphenylether	in Bearbeitung	-
Triphenyl-phosphat	IIb	-
Tri-n-butyl-phosphat	1,1 mg/m ³ ; H; KKanz 4	-
Tri(2-chlorethyl)phosphat	in Bearbeitung	-
BHA	20 mg/m ³ (E); KKanz 3B	-
BHT	1,1 mg/m ³ (E); KKanz 4	in Bearbeitung

IPASUM-Probandenstudie mit Sonnenschutzmitteln Studiendesign

- Exposition unter Realbedingungen:
 - Einsatz im Freien bei gutem Wetter (sonniger Sommertag)
 - Einwirkdauer ganztägig zwischen 10 und 19 Uhr
- Gängiges, frei verkäufliches Sonnenschutzmittel (Sonnenschutzlotion; LSF 25-30) mit
 - Avobenzon (2,34 Gew.-%)
 - Ethylhexylsalicylat (5,13 Gew.-%)
 - Ocrocrylen (10,85 % Gew.-%)
- Anwendung **gemäß Vorgaben (ISO 24444:2010)**
 - Dosierung 2 mg/cm² KÖF
 - Regelmäßiges Nachcremen nach 2 & 4 Stunden (halbe Dosis)



IPASUM-Probandenstudie mit Sonnenschutzmitteln Kinetik von Octocrylen und Metaboliten in Blut



- Plausible toxikokinetisches Muster von Octocrylen und Metaboliten
- Verzögerte Verfügbarkeit von Octocrylen im Blut (Maximalwert 10-15 h post dose)
- Extrem langsame Eliminierung aus dem Blut ($T_{1/2} = 36 - 44$ h)

Resümee

- Wirkmechanismen von endokrin wirksamen Stoffen (Endokrinen Disruptoren, ED) sind mannigfaltig.
⇒ Zugehörigkeit und Wirkstärke sind schwer vorhersagbar.
- z.T. (sehr) hohe Belastungen mit „potential endocrine disruptors“ am Arbeitsplatz
- ED stellen große Herausforderungen für Gefährdungsbeurteilung und Präventionskonzepte
 - Grenzwerte existieren nur für einen (sehr) kleinen Teil der ED
 - Hauptbelastungspfad ist häufig die dermale Resorption
 - Substitutionsstrategie führt z.T. zum Umstieg auf Ersatzstoffe (mit schwacher toxikologischer Datenlage)



Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit!



Institut und Poliklinik für
Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin



FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG

MEDIZINISCHE FAKULTÄT