

**Ausgabe: Oktober 2017**

Stand: Mai 2017

**Blei und anorganische Bleiverbindungen**

(CAS-Nr.: 7439-92-1)

**1 GRENZWERTE**

Der BGW (Wert im biologischen Material) nach TRGS 903 beträgt

150 µg/l (PbB) \*)

Der UAIII bewertet die Unsicherheiten bei der Umrechnung vom Blutbleiwert in eine Luftbleikonzentration als so relevant, dass eine wissenschaftlich ausreichende Qualität der korrespondierenden Luftkonzentration (AGW) als nicht gewährleistet angesehen wird. Auch für die Ableitung einer Exposition-Risikobeziehung (ERB) für kanzerogene Wirkung sind die Mindestkriterien für eine Risikoquantifizierung bei bestimmten Luftkonzentrationen nicht erfüllt.

Dem Biomonitoring kommt im Falle von Blei demnach eine besonders wichtige Bedeutung zu, da kein Luftgrenzwert etabliert wird. Die Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz darf nicht zu einer Überschreitung des oben genannten BGW führen.

Die Frage der Gültigkeit des genannten Blutbleiwerts für berufstätige Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangere ist nicht Gegenstand des vorliegenden Dokuments.

***\*) Die Absenkung des BGW für Blei im Blut auf 150 µg/l wurde beschlossen und wird mit Bekanntmachung der entsprechend überarbeiteten TRGS 505 „Blei“ in die TRGS 903 übernommen.***

**2 STOFFCHARAKTERISIERUNG**

Einträge nach ATSDR, 2007 und CLP, soweit nicht anders vermerkt. Auswahl von Bleiverbindungen:

Blei, metallisch

Summenformel:	Pb
Molekulargewicht:	207,20 g/ Mol
CAS-Nr.:	7439-92-1
Schmelzpunkt:	327,4 °C
Dichte:	11,34 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
Wasserlöslichkeit:	Unlöslich bei 25°C
Verteilungskoeffizient (log P <sub>O/W</sub> ):	Keine Angaben
Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP):	
Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor.	

Bleioxid

Summenformel:	PbO
Molekulargewicht:	223,20 g/ Mol
CAS-Nr.:	1317-36-8
Schmelzpunkt:	888 °C
Dichte:	9,3 g/cm <sup>3</sup> (20°C; Litharge)
Wasserlöslichkeit:	17 mg/L bei 20°C
Verteilungskoeffizient (log P <sub>O/W</sub> ):	Keine Angaben
Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)	
Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor.	

Bleiacetat

Summenformel:	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub> Pb
Molekulargewicht:	325,28 g/ Mol
CAS-Nr.:	301-04-2
Schmelzpunkt:	280 °C
Dichte:	3,25 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
Wasserlöslichkeit:	456 g/L bei 20°C (Wikipedia)
Verteilungskoeffizient (log P <sub>O/W</sub> ):	Keine Angaben
Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)	
(Humantoxikologische Kriterien, harmonisierte Einstufung):	
Kann vermutlich die Fruchtbarkeit beeinträchtigen; kann das Kind im Mutterleib schädigen (H360Df; Kat. Repro1A), Kann die Organe bei längerer oder wiederholter Exposition schädigen (H373)	

Bleichlorid

Summenformel:	Cl <sub>2</sub> Pb
Molekulargewicht:	278,11 g/ Mol
CAS-Nr.:	7758-95-4
EC-Nr.	244-959-5
Schmelzpunkt:	501 °C
Dichte:	5,85 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
Wasserlöslichkeit:	9900 mg/L bei 20°C
Verteilungskoeffizient (log P <sub>O/W</sub> ):	Keine Angaben
Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP):	
Es liegt keine harmonisierte Einstufung vor.	

### 3 EINLEITUNG

Das vorliegende Dokument sollte ursprünglich die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwerts (AGW) für Blei und anorganische Verbindungen (Luft am Arbeitsplatz) beinhalten. Vorliegende Daten ermöglichen jedoch nur die Ermittlung von Bleikonzentrationen im biologischen Material (Blutbleiwerte oder Knochenbleiwerte) bei beruflicher Exposition, die mit Wirkungsdaten mit ausreichender Qualität korreliert sind. Luftmesswerte zu Blei konnten nicht (oder in nur zu wenigen Fällen) direkt mit Wirkungsdaten korreliert werden. Deshalb gibt es zahlreiche Versuche der Umrechnung von Knochenblei- oder Blutbleiwerten in Luftbleikonzentrationen. Diese Berechnungen zeigten so relevante Unsicherheiten, so dass die Mindestkriterien für eine wissenschaftlich qualifizierte Aussage nicht erfüllt wären.

Bei beruflicher Exposition gegenüber Blei sind zahlreiche Wirkungsendpunkte zu berücksichtigen, deren Dokumentation und Transformation in einen LOAEC oder NAEC als Blutbleiwert extrem aufwändig wäre, ohne jedoch zusätzlich maßgeblichen Erkenntnisgewinn zu bedeuten. Aus diesem Grund wurde zunächst eine Vorauswahl von Effekten vorgenommen und die Neurotoxizität bei beruflicher Exposition als besonders relevanter Endpunkt ermittelt. Es ist aber nicht auszuschließen, dass andere (nicht näher diskutierte) Wirkungsendpunkte eine ähnliche Wirkstärke besitzen. Auf die entsprechende Darstellung von Studien zu anderen Endpunkten wird jedoch verzichtet. Es ist anzunehmen, dass die Größenordnung der abgeleiteten Werte auch den Schutz vor anderen Wirkungen abdeckt.

Ein zu prüfender weiterer Endpunkt sollte die Bewertung einer möglichen krebserzeugenden Wirkung von Blei sein. Blei ist von der DFG als Kanzerogen der Gruppe 2 eingeordnet und einzelne Bleiverbindungen sind als „krebsverdächtig“ notifiziert. Entsprechende tierexperimentelle Befunde werden deshalb im vorliegenden Dokument berichtet. Humanepidemiologische Erkenntnisse sind nicht ausreichend, um auf dieser Basis eine Einstufung vorzunehmen oder eine Krebsrisikobewertung durchzuführen. Die Studien wurden aus diesem Grund nur knapp erwähnt, jedoch nicht ausführlich vorgestellt.

Hintergrund bei der Diskussion um mögliche Kanzerogenität ist die Frage nach dem Mechanismus und damit die Einordnung vorliegender Studien zur Genotoxizität. Die vorliegenden Daten zur Genotoxizität ergeben zwar keine ausreichende sichere Aussage zur Relevanz der Kanzerogenität, führen jedoch dazu, zytogenetische Effekte (unabhängig vom belegten oder nicht belegten kanzerogenen Ereignis) als mögliche adverse Wirkung zu bewerten. Es ist anzunehmen, dass der abgeleitete Blutbleiwert auch ausreichend vor zytogenetischen Effekten schützt. Die entsprechenden Studien sind im Folgenden dokumentiert.

Eine ausführlichere Beschreibung relevanter toxikologischer Studien befindet sich in (ATSDR, 2007; EPA, 2006; 2008; 2013; Greim, 2007; IARC, 2006; LDAI, 2008; NTP, 2012; Safe Work Australia, 2014). Die folgende Dokumentation und Bewertung berücksichtigt dort bereits vorgestellte Studien nur dann, wenn sie für die Ableitung einer noch tolerablen Blutbleikonzentration hilfreich erscheinen. Ansonsten wird auf diese Übersichtsarbeit verwiesen.

## 4 AUFNAHME UND VERTEILUNG

Blei wird inhalativ gut aufgenommen. Die pulmonale Deposition hängt von der Partikelgröße ab. Bei Batteriearbeitern und Hafendarbeitern wurden Depositionsraten von 28-70 % gefunden. Blei, das in der tieferen Lunge deponiert wird, soll nach Befund mit radioaktiv markiertem Blei vollständig resorbiert werden. Diese Aussage wird für alle Formen von Blei getroffen. Eine Akkumulation von Blei in der Lunge wird nicht gefunden (ACGIH, 2001). SCOEL verweist jedoch auf eine mögliche Akkumulation schwer löslicher Bleiverbindungen wie Bleisulfid (SCOEL, 2002). In den oberen Atemwegen deponiertes Blei wird mukoziliär transportiert und verschluckt mit einer gastrointestinalen Resorption von 6-19 % und erhöhten Werten bei fastenden Personen (ACGIH, 2001). Die Aufnahme von Bleiacetat bei freiwilligen Personen aus kosmetischen Zubereitungen über die Haut betrug 0 bis 0,3 % (ACGIH, 2001).

Nach systemischer Aufnahme von Blei (metallisch) oder anorganischen Verbindungen ist das toxikokinetische Profil vermutlich ähnlich. Ca. 94 % der gesamten Körperbelastung wird in den Knochen deponiert, von wo es wieder ins Blut mobilisiert werden kann. Blei kann auch die Plazentaschranke überschreiten und findet sich in der Muttermilch (SCOEL, 2002). Auch die Blut-Hirn-Schranke wird durch Blei überschritten (Suckling et al., 1986).

Aus dem Blut wird Blei in einem Zeitraum von 30 bis 40 Tagen (Halbwertszeit) eliminiert, während die Halbwertszeit aus dem Knochen mehr als 20 Jahre beträgt (SCOEL, 2002). Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin.

Im Biomonitoring wird mit erster Priorität Blei im Blut erfasst und als Belastungsindikator (PbB in µg/dl) herangezogen. Angesichts der beschriebenen Halbwertszeiten wird durch die Blutbleibelastung jedoch eine länger zurückliegende Bleiexposition schlecht abgebildet. Andererseits werden gesundheitlich relevante chronische Effekte möglicherweise besser durch die kumulierte Bleibelastung widerspiegelt als durch die kurzfristige Expositionshöhe. Insofern ist von Interesse, die Aussagekraft und die quantitative Korrelation von Effektbeobachtungen auch mit der Knochenbleibelastung darzustellen.

### 4.1 Von „Bleikonzentration im Knochen“ (PbT) zu „Bleikonzentration im Blut“ (PbB)

Es liegen Unterschiede in der Verweildauer zwischen trabekularen Knochen (z.B. Patella) und kortikalem Knochen (z.B. Tibia) vor. Allerdings wurden auch innerhalb des Schienbeins (Tibia) verschiedene Halbwertszeiten gefunden. Für Patellablei und auch andere Knochenbleidaten außer Tibia liegen zu wenige quantitative Daten vor, um repräsentative Aussagen machen zu können. Die folgende Tabelle 1 dokumentiert Studien zur Bleibelastung im kortikalen Knochen (Tibia), wenn zugleich zusätzliche Angaben zur Blutbelastung vorlagen und schließt entsprechende Modellierungen (Umrechnung von TibiaPb auf Blutbleiwerte und umgekehrt) ein. Als Maß für die kumulierte Blutbleibelastung wird der „cumulative blood lead index“ (CBLI) herangezogen, der für die Betrachtungen auf 40 Jahre zu beziehen wäre, um ihn in eine durchschnittliche Blutbleibelastung während des Arbeitslebens umzurechnen. Die Tabelle ist unter dem Blickwinkel der Verwertbarkeit der Bioindikatoren für den Arbeitsplatz und für die Korrelation mit beobachteten Effekten (vgl. Abschnitt 5.1) gegliedert.

Modellierungen (Umrechnung von CBLI in TibiaPb und umgekehrt) wurden nur in beschränktem Umfang erfasst. Eine entsprechende Übersicht liefern Behinaein et al., 2014. Die Autoren schließen eine Analyse der meisten früheren Abschätzungen ein einschließlich von Differenzierungen nach Dauer der Exposition, Einstellungsalter, Dauer seit Beendigung der entsprechenden Arbeit und Vorbelastungen mit Blei vor Aufnahme der Arbeit.

In den hier berichteten Studien werden neben Knochenbleiwerten teilweise CBLI und Blutbleiwerte genannt, aber in vielen Fällen auch Effektdaten parallel zu Belastungsdaten geliefert. Die Effektdaten (Neurotoxizität in Korrelation zu TibiaPb oder CBLI) sind für die Kinetikdiskussion noch wenig relevant, werden jedoch in Abschnitt 5.1 (im Zusammenhang mit der Diskussion der Neurotoxizität) aufgegriffen.

**Tabelle 1: Knochenbleikonzentrationen und zugeordnete Blutbleikonzentrationen (als TWA, aktuelle Konzentration oder CBLI); soweit angegeben mit Effekten mit Zuordnung zu Knochenbleikonzentrationen**

Studie	Kollektiv	Anzahl	Alter	Exposition (Dauer)	Exposition (wann)	Blutblei [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Tibia Blei [ $\mu\text{g}/\text{g}$ ]	Bemerkung
Studien für Effektquantifizierung, Arbeitsplatz, neurotoxische Effekte, mit Erfassung TibiaPb und Blutblei (PbB)								
(Bleecker et al., 2007b)	Kanadische Bleischmelze	N=61	40 (23-50) Jahre	19 (1-26) Jahre	aktiv	29,1 (SD: 6,89) (aktuell); 42,4 (SD: 9,15) (TWA)	38,6 ( $\pm 24,4$ )	IBL= 826 (65-1451) $\mu\text{g} \times \text{Jahre}/\text{dl}$ ; früher deutlich höhere Exposition (als PbB). White Matter changes (WMC) korreliert mit IBL, TibiaPb und TWA
(Bleecker et al., 1997)	Kanadische Bleischmelze	N=80	44,1 (SD 8,4)	4-26 Jahre	aktiv	26,4 (SD 7,1) (derzeit) 42 (TWA)	41,0 (SD 24,4)	Verbales Gedächtnis korreliert besser mit PbB; Visuomotorische Änderungen korrelieren besser mit TibiaPb
(Dorsey et al., 2006)	Beruflich bleiexponierte Personen aus 26 Fabriken; Ausschnitt aus Longitudinalstudie in Korea	N=652	43,4 (SD: 9,6)	10 Jahre (SD: 6,5)	zurückliegend und aktiv	30,9 (SD: 16,7)	33,5 (SD: 43,4)	TibiaPb korreliert mit psychomotorischer Geschwindigkeit; auch PatellaPb erfasst
(Fortin et al., 2012)	Beruflich exponiertes Kollektiv	N=70	46,4 (Geom. Mittel)	20,2 (geom.Mittel)	Aktiv (nicht explizit angesprochen)	4 (50-Perzentil); Max. 31	13 (50 Perzentil)	Stress Reaktion in Abhängigkeit von der Pb-Belastung,

Studie	Kollektiv	Anzahl	Alter	Exposition (Dauer)	Exposition (wann)	Blutblei [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Tibia Blei [ $\mu\text{g}/\text{g}$ ]	Bemerkung
	(Freiwillige), jedoch keine eindeutige berufliche Bleiexposition							gemessen anhand der Konzentration von Serumcortisol und Adenocorticotropin (ACTH) korreliert (Adversität nicht bewertet)
(Glenn et al., 2006)	Longitudinalstudie; berufliche Exposition; Südkorea, Berufliche Exposition ; 26 Betriebe	N=575 (W: 140; M: 435)	41,4 ( $\pm 9,5$ ) Jahre	8,5 (0-36,2) Jahre;	zurückliegend und aktiv	31,4 $\pm$ 14,2	38,4 $\pm$ 42,9	Blutkonzentration (PbB) während 3 Jahr follow up weitgehend konstant; Hier nur Blutdruckeffekte geprüft
(Hänninen et al., 1998; zit. nach Shih et al., 2007)	Helsinki Batteriefabriken	N=54	41,7 (SD 9,3) (niedrig PbB)	12,3	zurückliegend	1,4 (0,3) TWA	19,8 (SD 13,7)	Keine Effekte in Korrelation zu Knochen Pb; jedoch zu PbB; Studie wegen Größe und Expositionshöhe (PbB) nicht aussagekräftig
			46,6 (SD 6,2) (hoch PbB)	20,5	zurückliegend	1,9 (0,4) TWA	35,3 (SD 16,6)	
(Hsieh et al., 2009b)	Fall-Kontroll (Berufliche Exposition; Bleihaltige Farben)	N=19 € w:5;m:14	44,2 $\pm$ 6,9	11,82 $\pm$ 8,35 Jahre	aktiv	11,49 $\pm$ 1,15	51,71 $\pm$ 1,79	Auch PatellaPb erfasst, dort beste Korrelation; Korrelation der Befunde bei Fraktioneller Anisotropie <sup>1</sup> mit TibiaPb und PbB
		N=18(NE) w:5;m:13	46,9 $\pm$ 10,0	entfällt	entfällt	3,23 $\pm$ 1,15	20,84 $\pm$ 2,88	

Studie	Kollektiv	Anzahl	Alter	Exposition (Dauer)	Exposition (wann)	Blutblei [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Tibia Blei [ $\mu\text{g}/\text{g}$ ]	Bemerkung
(Hsieh et al., 2009a)	Fall-Kontroll (Berufliche Exposition; Bleihaltige Farben)	N=22 € w:5;m:17	45,71 $\pm$ 11,72	12,95 $\pm$ 8,34 Jahre	aktiv	16,99 $\pm$ 10,38	61,55 $\pm$ 30,21	Auch PatellaPb erfasst, dort beste Korrelation; Korrelation Cholin: Gesamtkreatinin- und N-Acetylaspartat: Gesamtkreatinin – Verhältnis nach MRS Befund (Magnetische Resonanz Spektroskopie)
		N=18(NE) w:5;m:13	46,06 $\pm$ 10,14	entfällt	entfällt	3,40 $\pm$ 1,11	18,51 $\pm$ 22,40	
(Khalil et al., 2009a)	Prospektive Studie; berufliches Kollektiv nach 22 Jahren wieder getestet	N=83 €	54(SD:9)	25 Jahre	Mittel 6 Jahre zurückliegende Expo gegenüber Pb	12	57	Verminderter kognitiver Gesamt-Score für Exponierte nach Adjustierung
	Kontrolle	N=51 (NE)	55(SD:9)	entfällt		3	12	
(Kovala et al., 1997)	Berufliche Exposition, Bleibatteriearbeiter (finnische Studie)	N=60	43 (SD: 9)	16 (SD: 8) Jahre	Vermutlich aktiv	CBLI 546 (SD 399) entspr. 13,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ bei 40 Jahren	26 (SD: 17)	Kurze Alpha-Aktivität im EEG, Nervenleitgeschwindigkeit, veränderte Vibrationsschwelle Störfaktoren unklar in Bewertung
(Popovic et al.,	Berufliche Exposition, weibliche	N=108 €	46,3 $\pm$ 1,2		Zurückliegend	2,73 $\pm$ 2,39	14,4 $\pm$ 0,5	Frauen geben vor der Menopause Blei langsamer vom



Studie	Kollektiv	Anzahl	Alter	Exposition (Dauer)	Exposition (wann)	Blutblei [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Tibia Blei [ $\mu\text{g}/\text{g}$ ]	Bemerkung
2005)	Arbeitnehmer; Idaho Bleischmelze							Knochen an das Blut ab als Männer (Angleichung nach Menopause); Verdacht auf reproduktionstoxische Effekte bei dieser Expositionshöhe
	Kontrolle	N=99 (NE)	45,7 $\pm$ 1,3			1,25 $\pm$ 2,1	3,22 $\pm$ 2,39	
(Schwartz et al., 2005)	Berufliches Kollektiv; Südkorea; Longitudinal	N=576	41,4 Jahre ( $\pm$ 9,5)	8,5 Jahre ( $\pm$ 6,3)	Von 576 Arbeitern war ein großer Teil nicht mehr aktuell in der Bleiindustrie beschäftigt	31,4( $\pm$ 14,2)	38,4( $\pm$ 43)	TibiaPb korreliert mit Geschicklichkeit, Schwellenwert periphere Vibration; Blutblei korreliert mit anderen Testbefunden
Studien mit stützender Relevanz, erwachsene Allgemeinbevölkerung, mit Erfassung TibiaPb und Blutblei (PbB)								
(Grashow et al., 2013)	Umweltexponierte Erwachsene (nicht beruflich), aus „Normative Aging Study“	N=362	69,1 Jahre (SD 7,2)	entfällt	entfällt	Keine Daten	19,2 (SD 14,6)	Steckbrett-Test („Grooved Pegboard manual dexterity Test“) korrelierte mit TibiaPb nach Adjustierung über Multivarianzanalyse ; keine Daten zu PbB erhoben; auch korr. Mit PatellaPb
(Nie et al., 2009)	Ältere Frauen (keine bekannte			entfällt	entfällt	2,9	10,5	Kognitive Verschlechterung;

Studie	Kollektiv	Anzahl	Alter	Exposition (Dauer)	Exposition (wann)	Blutblei [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Tibia Blei [ $\mu\text{g}/\text{g}$ ]	Bemerkung
	berufliche Belastung)							Korrelation mit TibiaPb
(Power et al., 2014)	Teil der „Nurses‘ Health Study“;(keine bekannte berufliche Belastung), ältere Frauen	N=584	Altersgestuft : 45-74 Jahre	entfällt	entfällt	<u>45-54 Jahre:</u> 2,6 (SD 2,0) <u>55-59 Jahre:</u> 2,8 (SD 1,9) <u>60-64 Jahre:</u> 3,0 (SD 1,9) <u>65-69 Jahre:</u> 3,0 (SD 1,6) <u>70-74 Jahre:</u> 3,1 (SD 2,2)	<u>45-54 Jahre:</u> 10,6 (SD 8,3) <u>55-59 Jahre:</u> 8,9 (SD 8,7) <u>60-64 Jahre:</u> 9,1 (SD 9,4) <u>65-69 Jahre:</u> 12,8 (SD 10,4) <u>70-74 Jahre:</u> 13,6 (SD 12,7)	Kognitive Veränderungen korrelierten mit TibiaPb, nicht PbB, nicht PatellaPb. Effekt geringfügig, nur einzelne Tests signifikant; (Unsicherheit durch Telefonbestung)
(Rhodes et al., 2003)	Aus: Normative Aging Studie Erwachsene (nicht beruflich), aus der „Greater Boston Area“	N=2280	21-80 Jahre	entfällt	entfällt	6,3 (SD:4,16)	21,9 (SD: 13.5)	Nur teilweise signifikant; Verdacht nach BSI (Brief Symptom Inventory);
(Weisskopf et al., 2009)	Teil der Normative Aging Study	N=298	65,2 (7,1) Jahre zu Beginn	9,3 (3,7) Jahre Nachverfolgung	entfällt	4,6 mean (keine SD)	13,9 mean (keine SD)	Andere Endpunkte (nicht Neurotoxizität) geprüft; hier nur PbB vs. TibiaPb aufgeführt
		N=283	66,5 (6,5) Jahre zu Beginn	8,9 (4,0) Jahre Nachverfolgung		5,8 mean (keine SD)	19,5 mean (keine SD)	
		N=279	70,2 (7,2) Jahre zu Beginn	8,6 (4,0) Jahre Nachverfolgung		7,2 mean (keine SD)	30,6 mean (keine SD)	

Studie	Kollektiv	Anzahl	Alter	Exposition (Dauer)	Exposition (wann)	Blutblei [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Tibia Blei [ $\mu\text{g}/\text{g}$ ]	Bemerkung
Studien zur Belastungsquantifizierung (TibiaPb, PbB; berufliche Exposition) ohne toxikologische Bewertung								
(Behinaei n et al., 2014)	Arbeiter aus Bleischmelze New Brunswick, Kanada; Longitudinalstudie	N=211		Entwick-lung 1994, 1999, 2008		<u>1994-1999:</u> 151,7 $\mu\text{g}$ x PbBJahre/dl <u>1999-2008:</u> 110,7 $\mu\text{g}$ x PbBJahre/dl	<u>1994:</u> 37,33 (SD 29,04) <u>1999:</u> 37,84 (29,68) <u>2008:</u> 27,62 (18,57)	Pb-Massentransfer- rate von Tibia ins Blut nichtlinear: bei höherem PbB höhere Transferrate; nach dieser Modellierung entsprechen 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ TibiaPb 24 $\mu\text{g}/\text{dl}$ PbB (bei 40 Berufsjahren)
(Bergdahl et al., 1998)	Berufliche Bleiexposition in Bleischmelze (Schweden)	N=77 (E)	30 Jahre (17-51) bei Einstellung im Jahr 1977 (1945-1986)	Alter bei TibPb-Messung: 43 (19-65)	aktiv	35 (14-57)	25(-5-193)	Keine Tests auf Effekte; nur graphische Darstellung der Regression
		N= 24 (NE)		Alter bei TibPb-Messung:	entfällt	5 (2,9-16)	10(-5-36)	

Studie	Kollektiv	Anzahl	Alter	Exposition (Dauer)	Exposition (wann)	Blutblei [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Tibia Blei [ $\mu\text{g}/\text{g}$ ]	Bemerkung
				49 (27-72)				
(Cake et al., 1996)	Beruflich gegenüber Blei exponierte Personen (Bleirecycling, Kanada)	N=49	Keine Daten	Keine Daten	aktiv	36,2 (16,5-55,2)	38,8(5,7-132,3)	$B=(1,61 \times \text{TibPb} + 295)/10$ nach Autoren; 4 Messungen/Person (PbB; PbSerum; TibiaPb, CalcaneusPb); keine toxikologische Bewertung
(Fleming et al., 1997)		N=381 (w:3; m:378)	22-63 Jahre (aktiv) 55-72 Jahre (nachberuflich)	Keine Daten	N=14 von 381 nachberuflich; Blutbleiwerte nach 10-Monatiger Arbeitsunterbrechung erfasst (Streik)	PbB = $0,136 \times \text{TibPb} + 13,6$ ;	TibPb = $0,0466 \times \text{CBLI} + 5$	Zeitpunkt der Einstellung (vor/nach 1977) hat relevanten Einfluss (nichtlinear; bei hoher Startexposition steilerer Anstieg)
(Healey et al., 2008)	Leserbrief, Vorschlag für „allowable“ CBLI					CBLI: $600 \mu\text{g} \times \text{Jahre}/\text{dl} = 15 \mu\text{g}/\text{dl}$ (40 Jahre)	15	Empfohlener Wert auf Basis beruflicher Studien, unter Einschluss von Hu et al., 2007 und Diskussion von Nichtlinearität
(Morrow et al., 2007)	Berufliche Exposition; Pittsburgh,	N=58	40-76 Jahre	Nicht angegeben	Zurückliegende Exposition	10,93 (SD:5,1) (bei erster Bluttestung:	67,78 (range: -12,58-223,33)	bessere Korrelation TibiaPb zu PbB bei älteren Teilgruppen; keine Angaben zur

Studie	Kollektiv	Anzahl	Alter	Exposition (Dauer)	Exposition (wann)	Blutblei [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Tibia Blei [ $\mu\text{g}/\text{g}$ ]	Bemerkung
	Bleibatterien					40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (SD: 13,2))		PbB-Konzentration vor Anstellung
(Todd et al., 2001)	Beruflich bleiexponierte Personen aus 24 Fabriken in Korea, einschließlich 11 Bleibatteriebetriebe, 6 Sekundärschmelzen, 3 Bleioxidbetriebe	N=802 (E)	39,4 (17,8-64,8) Jahre, aktiv; 50,3 (35,2-59,1) Jahre; zurückliegend	6,3 (0-36,2) Jahre, aktiv; 8,5 (0,5-35,0) Jahre zurückliegend	723 aktiv; 79 zurückliegend	31,7 ((5,4-85,7) aktiv; 13,5 (4,3-47,8) zurückliegend	24,4 (-7,4-337,6) aktiv; 26,4 (-6,7-196,7) zurückliegend	Keine toxikologische Bewertung
	Kontrolle (nur umweltexponiert)	N=135 (NE)	32,3 (22-60,2)	entfällt	entfällt	5,1 (2,0-10,0)	5,8 (-10,9-26,6)	
(Salignac and Leclerc, 2011)	Review, Vorschlag für Monitoring					CBLI: 400 – 600 $\mu\text{g} \times \text{Jahre}/\text{dl} = 10-15 \mu\text{g}/\text{dl}$ (40 Jahre)	15 – 20	Empfohlener Wert auf Basis beruflicher Studien, unter Einschluss der von Schwartz und Hu, 2007 und Hu et al., 2007
(Schütz et al., 2005)	Bleischmelze Deutschland	N=29	44 (29-57)	20 (6-39)	aktiv	50 (39-75)	71 (21-183) (FingerPb)	Hohe PbB in früher Expositionsphase in Deutschland; keine toxikolog. Bewertung
		N=10	59 (50-62)	38 (10-42)	nachberuflich	33 (14-62)	150 (42-222) (FingerPb)	
	Bleischmelze Schweden	N=71	41 (21-64)	8 (2-42)	aktiv	33 (8-93)	23 (-13-99)(FingerPb)	Vgl. Diskrepanz zu Deutschland; keine toxikolog. Bewertung
		N=19	69 (58-78)	28 (6-44)	nachberuflich	17 (9-33)	55 (3-88)	

Studie	Kollektiv	Anzahl	Alter	Exposition (Dauer)	Exposition (wann)	Blutblei [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Tibia Blei [ $\mu\text{g}/\text{g}$ ] (FingerPb)	Bemerkung
(Schwartz and Stewart, 2007)	Mini-Monograph; Vergleichsrechnung TibiaPb-PbB beim bestehenden Biomonitoringwert von 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$					CBLI: 1600 $\mu\text{g PbB} \times \text{Jahre}/\text{dl} = 40 \mu\text{g}/\text{dl}$ bei 40 Jahren Exposition	80-160	Abschätzung der Autoren über Umrechnung bei kumulierter Exposition (Arbeitsplatz)
(Schwartz and Hu, 2007; Schwartz et al., 2008)	Mini-Monograph; Leserbrief; Vorschlag für Standard					CBLI: 200 – 400 $\mu\text{g} \times \text{Jahre}/\text{dl} = 5\text{-}10 \mu\text{g}/\text{dl}$ (40 Jahre)	15	Empfohlener Wert auf Basis beruflicher Studien, unter Einschluss der Diskussion durch Healey et al., 2008
<sup>1</sup> Fraktionelle Anisotropie (FA) ist ein quantitatives Maß für altersbedingte Gehirnveränderungen. FA verweist auf axonale Schädigung und Demyelinisierung (Bellinger, 2011). NE = Nichtexponiert; E= Exponiert; CBLI = Kumulierte Bleiexposition, gemessen im Blut als $\mu\text{g} \times \text{PbB}\text{-Jahre}/\text{dl}$								

Aufgrund der Modellierungen von Behinaein et al. (2014) ist abzugrenzen, dass die Umrechnung von der Tibialeikonzentration auf ein Maß für die kumulierte Blutbleikonzentration nicht linear ist und dass bei Umweltexposition eine abweichende Umrechnung im Vergleich zu Arbeitsplatzexposition anzunehmen ist.

Es ist möglich, eine überschlägige Schätzung durchzuführen:

$$\text{CBLI } [\mu\text{g} \times \text{Jahre/dl}] \times 0,05 = \text{TibiaPb } [\mu\text{g/g}] \text{ (Hu et al., 2007) oder}$$

$$\text{PbB } [\mu\text{g/dl}] = 0,136 \times \text{TibiaPb } [\mu\text{g/g}] + 13,6 \text{ (Fleming et al., 1997),}$$

wenn die Expositionsdauer zur Abschätzung des CBLI aus Blutmesswerten oder die Ausweisung des TibiaPb-Werts aus Labormessungen nach ausreichend langer Expositionsdauer erfolgt ist.

Daraus resultiert die Möglichkeit, in Orientierung an Schwartz und Stewart, 2007, Healey et al., 2008, Schwartz und Hu, 2007, Schwartz et al., 2008 und Salignac und Leclerc, 2001 gemittelt folgende Umrechnung vorzusehen:

**Ein CBLI von 1200  $\mu\text{g} \times \text{Jahre/dl}$  = 60  $\mu\text{g/g}$  TibiPb kann bei 40 Jahren zugrundegelegter Expositionsdauer (Expositionsdauer am Arbeitsplatz) einer durchschnittlichen Belastung von 22 – 30  $\mu\text{g/dl}$  zugeordnet werden.**

Dies entspricht der oben genannten 5 % Berechnung ( $1200 \times 0,05 = 60$ ) für den TibiPb-Wert, der Durchschnittberechnung von  $1200/40 = 30$  für den durchschnittlichen PbB-Wert auf Basis kumulierter Exposition und etwa der Hochrechnung von Fleming et al., 1997 ( $(0,136 \times 60) + 13,6 = 22$ ) zur Abschätzung des PbB aus dem TibiaPb-Wert. Mit gleichbleibende Unschärfe gilt:

**Ein CBLI von 600  $\mu\text{g} \times \text{Jahre/dl}$  = 30  $\mu\text{g/g}$  TibiPb kann bei 40 Jahren zugrundegelegter Expositionsdauer (Expositionsdauer am Arbeitsplatz) einer durchschnittlichen Belastung von 15  $\mu\text{g/dl}$  zugeordnet werden.**

Es ergibt sich eine gute Übereinstimmung mit den Modellierungen von Behinaein et al. (2014): dort entsprachen 24  $\mu\text{g/dl}$  PbB aus CBLI (40 Expositionsjahre) etwa 50  $\mu\text{g/g}$  TibiaPb, das heißt, es lag ein Verhältnis PbB zu TibiaPb von 1:2 vor. Nach der hier vorgeschlagenen Regel entsprechen also 20-30  $\mu\text{g/dl}$  (aus CBLI) einem TibiPb-Wert von 50-60  $\mu\text{g/g}$ .

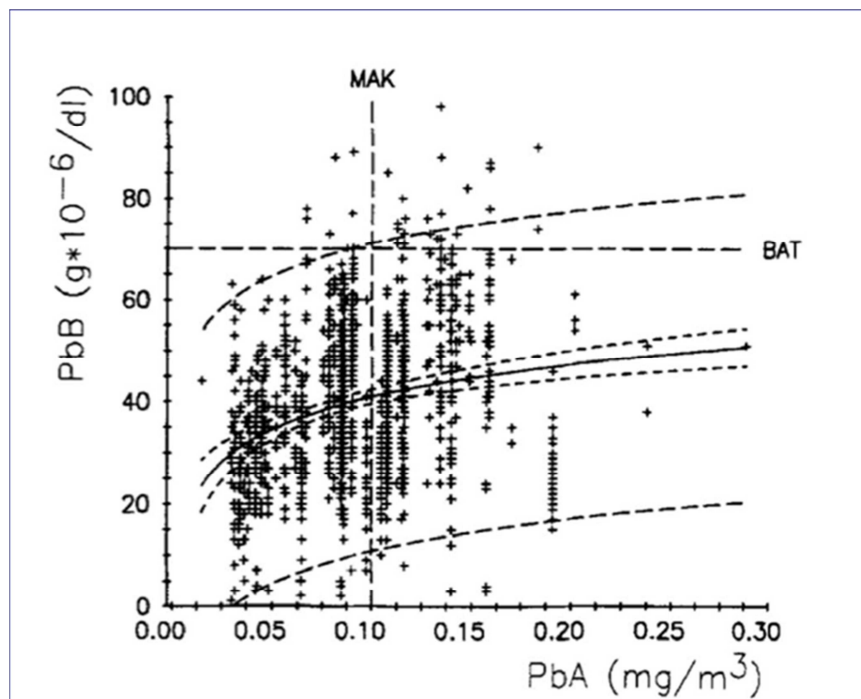
#### 4.2 Von „Konzentration von Blei im Blut“ (PbB) zu „Konzentration von Blei in der Luft“ (PbA)

Die Befunde über den Zusammenhang zwischen Blutbleiwert und Luftbleikonzentration variieren nach Aussage verschiedener Studien. Es scheint, dass Bleibatteriearbeiter, die gegenüber löslichen Bleiverbindungen (wie Bleioxid, Bleisulfat) exponiert sind, höhere Blutbleiwerte aufweisen im Vergleich zu Kristallglasarbeitern. In dieser Form ist Blei weniger löslich. Deshalb enthält der Zusammenhang zwischen Blutbleiwert und Luftkonzentration zwangsläufig eine hohe Variationsbreite und ist ein unsicheres Maß (Skerfving, 2005). Dieter und Matthews (1993) beschreiben auch aus dem Tierversuch, dass deutlich höhere Organkonzentrationen und die Blutbleiwerte nach Exposition gegenüber Bleiacetat und Bleioxid gefunden wurden im Vergleich zu einer Exposition gegenüber Bleisulfid oder Bleierz. Geiler und Mitarbeiter (1991) differenzieren für Bleioxid und für Bleisilikat deutlich differierende Luft zu Blut-Übergänge mit höherer resultierender Bleibelastung im Blut bei Oxid im Vergleich zum Silikat bei etwa gleicher Luftkonzentration.

Die Umrechnung von Blutbleikonzentrationen in korrespondierende Luftkonzentrationen ist demnach mit großen Schwierigkeiten verbunden, da a) die Hintergrundbelastung mit Blei über Nahrungsmittel und aus der Luft (Benzinblei) in den letzten Jahrzehnten gravierend abgenommen haben, so dass alte Messwerte nicht mehr korrekt übertragbar sind, b) starke Schwankungen existieren, die unter anderem vom Hygieneverhalten bei beruflicher Exposition abhängig sind, so dass die parallele Aufnahme von Blei über orale Aufnahme (und in beschränkterem Ausmaß über die Haut) einen relevanten Einfluss haben können (Hwang et al., 2002), c) verschiedene berufliche Aktivitäten mit verschiedenen Bleiverbindungen zu unterschiedlichem Übergang von der Luft ins Blut führen (Pierre et al., 2002), d) Blutblei die Akutbelastung widerspiegelt und nur mangelhaft die chronische Belastung darstellt, welche besser mit der Konzentration von Blei im Knochen korreliert (vgl. Abschnitt 4.1), e) auch das Rauchen einen relevanten Einfluss auf den Blutbleiwert hat. Aus diesem Grund sind alle Umrechnungen nur grobe Annäherungen.

Eine ältere Arbeit von Kentner und Fischer (1994) zeigt die beschriebene große Streuung der Korrelation zwischen Blutblei und Luftbleikonzentration (vgl. Abbildung 1). Dabei ist zu beachten, dass bei niedrigen Luftbleikonzentrationen ( $PbA < ca. 30 \mu g/m^3$ ) keine Messwerte vorliegen.





**Abbildung 1: Luftbleikonzentrationen in Korrelation zu Blutbleikonzentrationen.**  
**Quelle: (Kentner and Fischer, 1994)**

Nach Angaben von ACGIH (2001) wurden die Korrelation zwischen Blutblei und Blei in der Luft unter experimentellen Bedingungen bei Luftkonzentrationen zwischen 0,2 und 36  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  erfasst, wobei dann die Blutbleikonzentrationen zwischen 14 und 43  $\mu\text{g}/\text{dl}$  lagen. Als Korrelation zwischen Blutblei und Luftbleikonzentration wurde (bei Betonung der Unsicherheiten) von ACGIH schließlich angenommen, dass 0,19  $\mu\text{g Pb}/\text{dl Blut}$  pro  $\mu\text{g Pb}/\text{m}^3$  als Steigungsmaß heranzuziehen sei. Die WHO nimmt an, dass ein 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  *direkt* zu einer Blutbleierhöhung um 1,6  $\mu\text{g}/\text{dl}$  beiträgt, was somit eine erheblich steilere Beziehung darstellt, die wahrscheinlich den niedrigen Expositionsbereich besser widerspiegelt (WHO, 2000). Allerdings ist für die berufliche Exposition vom halben Wert auszugehen. Es ergäbe sich für 25  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  am Arbeitsplatz demnach eine Blutbleikonzentration von 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Ähnlich finden auch Pierre et al. (2002) einen viel steileren Verlauf im Niedrigkonzentrationsbereich, jedoch einen flacheren Anstieg bei höheren Konzentrationen. Ein einzelner geometrischer Mittelwert liegt von bleiexponierten Industriearbeitern vor, nach dem bei einer Expositionshöhe von  $27,7 \pm 2,43 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Blutbleiwerte von  $29,6 \pm 1,02 \mu\text{g}/\text{dl}$  gefunden wurden (Hwang et al., 2002). Auch eine Reihe von Messwerten von Ibiebele (1994) führt zu ähnlichen Umrechnungen. Die von Geiler et al. (1991) berichten eine Spanne von Werten bei höherer Exposition 120-140  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , die – unter Berücksichtigung des Alters der entsprechenden Erhebung – nicht im Widerspruch zu den anderen Abschätzungen für den Niedrigkonzentrationsbereich stehen. Eine neuere Arbeit von Rodrigues et al. (2009) berichtet allerdings bei Brückenmalern niedrigere Blutbleiwerte (ca. 60  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  Luftblei im geometrischen Mittel (2 Wochen) waren mit ca. 16-18  $\mu\text{g}/\text{dl}$  verknüpft). Möglicherweise gibt es einen Polymorphismus, der dazu führt, dass bei bestimmten Personengruppen eine stärkere Bindung von Blei an die roten Blutkörperchen erfolgt und damit höhere Bleikonzentrationen im Blut herbeiführt (SCOEL, 2002).

Es liegt eine neuere Abschätzung der Luftbleikonzentration auf Basis der Blutbleiwerte aus einem pharmakokinetischen Modell vor (OEHHA, 2013). Die Abschätzung basiert auf der nichtlinearen Variante des Modells von Leggett (1993) (Leggett +) unter Berücksichtigung einiger Korrekturen auf Basis neuerer Arbeiten (unter anderem O'Flaherty, 1995). Die Modellierung wurde mit einigen Datensätzen validiert (u.a. Griffin et al., 1975), wobei auch der Einfluss von verschiedenen Partikelgrößen berücksichtigt wurde.

Es ergab sich folgende Zuordnung (Tabelle 2).

Die Modellierung wurde im Rahmen der Erstellung des vorliegenden Berichts kritisch geprüft und als qualifiziert eingeordnet. Die in Abbildung 1 dargestellten extremen Streuungen und Unsicherheiten im Niedrigkonzentrationsbereich führen jedoch in der abschließenden Bewertung dazu, die absoluten Werte der Tabelle 2 zwar zu berichten und als mögliche Entsprechung zu dokumentieren, jedoch weitergehende abschließende Aussagen nur auf Basis der Blutbleikonzentration und nicht auf Basis der hier korrelierten Luftkonzentration vorzunehmen (vgl. Abschnitt 11).

**Tabelle 2: Luftkonzentrationen am Arbeitsplatz (PbA) und zugeordnete Blutbleiwerte (PbB) nach PBPK-Modellierung durch OEHHA (2013)**

8 Stunden Mittelwert (PbA) in $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Vorhergesagte Blutbleikonzentration ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )		
	50 Perzentil	90 Perzentil	95 Perzentil
0,5	2,3	4	5
0,8	2,7	5	6
2,1	4,6	8	10
2,4	5	9	11
2,8	5,5	10	12
3,9	6,9	13	15
5	8,2	15	18
6	9,3	17	20
6,5	10	18	22
7,5	11	20	24
10,4	14	25	30
11,5	15	27	32
12,6	16	30	35
17,6	20	37	43
25,0	25	46	54
34	30	55	65

Annahme: orale Hintergrundbelastung führt zu PbB von 1,5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ; Geometrische Standardabweichung für 90stes und 95stes Perzentil: 1,6.

## 5 NEUROTOXISCHE WIRKUNG VON BLEI BEI BERUFLICHER EXPOSITION

Aufgrund umfangreicher Diskussionen im Vorfeld zu dieser Dokumentation und Bewertung wurde die Neurotoxizität für die berufliche Exposition als maßgeblicher Endpunkt eingeordnet. Aus diesem Grund wird bei der nichtkanzerogenen Wirkung nur zu diesem Schwerpunkt die Datenlage dokumentiert und in der Folge eine korrespondierende Blutbleikonzentration ohne nachteilige Wirkung abgeleitet. Auf die Darstellung der Effekte zu anderen Endpunkten und Abwägung der jeweiligen Effektkonzentrationen im Vergleich zur Neurotoxizität wird entsprechend verzichtet.

Befunde aus Tiermodellen stützen die Befunde beim Menschen, wenngleich die Extrapolation von Blutbleiwerten beim Tier zum Menschen mit Unsicherheiten behaftet ist und die bei Tieren untersuchbaren Parameter weniger sensitiv sind als die in Humanstudien. Generell ist festzustellen, dass in Tierstudien dem Menschen ähnliche Wirkungen bei etwas höheren PbB beobachtet wurden: in Affen wurden Beeinträchtigungen kognitiver Fähigkeiten bei PbB im Bereich ab etwa 10-15 µg/dL (den niedrigsten getesteten Dosen) festgestellt, bei Ratten vergleichbare Effekte bei wenig höheren PbB. Bei stärkeren Belastungen waren das Seh- und Hörvermögen gestört sowie Verhaltensveränderungen beobachtbar, weiterhin auch neurobiochemische und neurophysiologische Veränderungen. Wie auch beim Menschen persistierten Effekte, die von länger zurückliegender Exposition ausgelöst worden waren (ATSDR, 2007; EPA, 2006; LDAI, 2008).

Im Tierversuch wurde bei der Maus bei Verabreichung von 250, 500 und 750 ppm Pb als Bleiacetat und darüber (einmalige i.p. Applikation) Schädigungen der antioxidativen Kapazität und histologische Schäden im Gehirn festgestellt. Unter anderem zeigten sich signifikante Veränderungen im Gehalt an Malondialdehyd, Superoxiddismutase, Katalase, Säurephosphatase und Alkalinphosphatase, teilweise verzögert nach der Exposition (Wang and Wang, 2011).

### 5.1 Einzelstudien und Metaanalysen

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

#### **Bleecker et al. (2007b):**

Bei dieser Studie im Rahmen verschiedener Untersuchungen in kanadischen Bleischmelzen von Bleecker et al. (2007b) 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“; WBC) erfasst. Änderungen im Steckbrett-Test wurden als Hinweise auf mögliche psychomotorische Veränderungen analysiert. Für den Steckbretttest und die Befunde bei WBC erhaben sich signifikante

negative Korrelationen zur Bleiexposition nach Kontrolle um Alter und persönliche zerebrovaskuläre Risikofaktoren (Multivarianzanalyse). Die gegenwärtige Exposition lag im Mittel bei 29,1 µg/dl ( $\pm 6,89$ ) µg/dl, der TWA bei 42 (17-59) µg/dl und die mittlere Tibiabelastung wurde mit 38,6 ( $\pm 24,4$ ) µg/g ermittelt. Die Belastung als kumulierter Wert wurde auch mit einem „integrated blood level“ von 826 µg x Jahre/dl erfasst (Bleecker et al., 2007), was im Durchschnitt einer Blutkonzentration von 21 µg/dl (40 Jahre Exposition) entspräche. Beim jeweils aktuellen Blutbleiwert wird auf die früher deutlich höhere Belastung verwiesen, die sich im TWA niederschlägt und die beim IBL und beim TibiaPb-Wert eingeht.

#### **Bleecker et al. (2007a):**

Eine weitere Studie von Bleecker et al. (2007a) betrachtet sowohl kognitive wie motorische Einschränkungen nach beruflicher Bleiexposition. Die gegenwärtige Belastung der 112 Arbeitnehmer aus einer Metallschmelze lag bei ca. 34 µg/dl PbB (gewichtetes Zeitmittel aus im Mittel ca. 14 Jahren Exposition) und die aktuelle Bleibelastung bei 25,9-26,3 µg/dl. 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 ist 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 ist somit für diese Studie nicht möglich.

Es liegt eine Folgeveröffentlichung von **Walsh et al. (2010)** vor, die 358 Bleischmelzenarbeiter einbezog. Bei diesem Kollektiv war die mittlere zeitgewichtete Bleikonzentration 39 µg/dl (SD: 12 µg/dl). 68 % der Arbeiter berichteten von aktuellem Alkoholkonsum. Die chronische Bleiexposition war signifikant mit den Ergebnissen im „Rey-Osterrieth complex figures 30 Minutes 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; TibiaPb) liegen aus dieser Studie nicht vor.

**Bleecker et al. (1997):**

In einer der frühen Veröffentlichungen zur kanadischen Bleistudie wurden 80 noch aktiv beruflich gegenüber Blei Exponierte (Durchschnittsalter 44 (SD: 8,4) Jahre; 4-26 Jahre Expositionsdauer) hinsichtlich verbalem Gedächtnis und visuomotorischer Leistung untersucht. Die gegenwärtige Bleikonzentration lag bei 26,4 (SD: 7,1) µg/dl, der entsprechende TibiaPb-Wert bei 41 (SD 24,4) µg/g. Der (über die Expositionsdauer gemittelte) TWA (PbB) wurde mit 42 µg/dl angegeben. Ein CBLI wurde nicht ermittelt. Bei den visuomotorischen Beeinträchtigungen ergab sich eine Korrelation zum TibiaPb, zur verbalen Gedächtnisleistung war der PbB besser korreliert als TibiaPb.

**Böckelmann et al. (2011):**

Eine neuere 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 gegenüber Blei exponiert waren. 70 exponierte Personen wurden mit 27 Kontrollen verglichen. Die Kontrollen hatten die gleiche Altersstruktur und waren nicht gegenüber Schwermetallen oder Lösemitteln in der Vergangenheit exponiert. Die Vorerkrankungsintelligenz wurde zwar nicht geprüft, wegen der gleichen Arbeitsqualifikation und Erziehung bei Kontroll- und Exponiertengruppe wird hier jedoch kein Grund für eine Verzerrung des Ergebnisses gesehen. In beiden Gruppen (Exponierte, Kontrolle) 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  $30,6 \pm 10,2$  µg/dl (Mittelwert über die letzten 12 Jahre). Von den Personen hatten 21 eine höhere (PbB > 35 µg/dl) und 49 eine niedrigere (PbB < 35 µg/dl) Belastung. Über die 12 Jahre gesehen, lag die Belastung der hochexponierten Gruppe bei  $43,0 \pm 6,1$  µg/dl und die Belastung der niedrig Exponierten lag bei  $25,3 \pm 6,3$  µg/dl.

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 niedrigexponierten 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 Sinusarhythmien als mögliche Effekte im autonomen Nervensystem geprüft. Die Pulsfrequenz war bei den Exponierten herabgesetzt und es gab mehr Sinusarhythmien bei den Exponierten (mit Dosis-Wirkungszusammenhang zwischen niedrig- und Hochexponierten). 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 Fröhschädigung interpretiert (DGAUM, 2007).

Schließlich wurde in der Arbeit von Böckelmann et al. 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 26,3 (SD:12,0) und nach 4 Jahren 8,3 (SD=6,9) µg/dl Blutbleiwerte aufwiesen. Es wurde die chinesische Variante des „neurobehavioral evaluation system 2“ (C-NES II) eingesetzt. Tests wurden 1994, 1996, 1997 durchgeführt. Vergleichsdaten mit einer nichtexponierten Kontrolle (pbB = 6,9 ± 4,2 µg/dl) 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 26,3 µg/dl 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 gegenüber Blei bei 10 (SD: 6,5) Jahren. Die Bleibelastung lag teilweise in der Vergangenheit. Die aktuelle Blutbleikonzentration betrug 30,9 (SD: 16,7) µg/dl und der Tibiableiwert betrug 33,5 (SD: 43,4) µg/g. PatellaPb wurde nicht als besserer Indikator auf Effekte gesehen.

**Ekinci et al. (2014):**

Die Autoren (Ekinci et al., 2014) untersuchten die Nervenfaserschichtdicke optischer Nervenfasern, die sich auf visuelle Effekte auswirkt, in 50 Batteriearbeitern mit Bleiexposition. 4 Gruppen unterschieden sich mit mittleren Blutbleikonzentrationen von Gruppe 1(n=22): 46,18 µg/dl, Gruppe 2(n=16): 29,31 µg/dl, Gruppe 3(n=12): 16,92 µg/dl und Gruppe 4(n=20): 2,85 µg/dl. Die in einem Labortest erhobenen Parameter für die Nervenfaserschichtdicke waren auch bei der niedrigsten Expositionsgruppe (mit 16,92 µg/dl PbB) signifikant von der Kontrolle unterschieden und verminderte 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 16,92 µg/dl PbB.

**Hänninen et al. (1998):**

Die finnische Studie zu Batteriebleiarbeitern (n=54) untersuchte Ergebnisse in neurologischen Verhaltenstests bei zurückliegender Bleiexposition. Die gegenwärtige Blutbleikonzentration lag bei 1,9 (SD: 0,4) µg/dl bei den ehemals höher Exponierten und bei 1,4 (SD: 0,3) bei den ehemals niedriger Exponierten. Der TibiaPb- Wert lag bei 35,3 (SD: 16,6) µg/g für die höher Exponierten und 19,8 (SD: 13,7) µg/g bei den niedriger Exponierten. Die Personen waren über 20,5 Jahre (bei erhöhter Bleiexposition) beruflich belastet gewesen oder 12,3 Jahre bei den Niedrigexponierten. Die TibiaPb-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 Aufmerksamkeitstests, visuellem Gedächtnis und in der Visuoperzeption erkennbar.

**Hsieh et al. (2009a; 2009b):**

Die Autoren (Hsieh et al., 2009b) untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie subklinische Veränderungen im Gehirn von 19 Arbeitnehmern aus der Bleifarbenproduktion mit Magnetischer Resonanz Spektroskopie (MRS). Zwischen den Exponierten und der Kontrolle (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. 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 (fraktionale Anisotropie (FA)) beobachtet. Nach den Autoren werden die Veränderungen als Hinweis auf neuronale und axonale Schädigung oder Verluste durch Bleibelastung interpretiert. Die Blutbleiwerte lagen bei  $11,49 \pm 1,15$  µg/dl (n=19 Exponierte) im Vergleich zur Kontrolle mit  $3,23 \pm 1,15$  µg/dl (n=18). Die Veränderungen korrelierten deutlich besser mit der Bleibelastung im Knochen und in der Patella als mit dem Blutbleiwert. Die Tibiableiwerte lagen bei 51,71 ( $\pm 1,79$ ) µg/g im exponierten Kollektiv und bei 20,84 ( $\pm 2,88$ ) in der Kontrollgruppe. Die hohen Hintergrundwerte und die Diskrepanz zu anderen Studien erschweren jedoch eine quantitative Bewertung.

In einer weiteren Publikation (Hsieh et al., 2009a) werden zu dieser (leicht in der Zusammensetzung veränderten) Expositionsgruppe mit n=22 Exponierten (5 weibliche und 17 männliche Personen) zusätzliche biochemische Veränderungen berichtet (Korrelation des Cholin:Gesamtkreatinin-Verhältnis verändert; N-Acetylaspartat: Gesamtkreatininverhältnis verändert) bei 61,55 ( $\pm 30,21$ ) µg/dg (Exponierte) bzw. 18,51 ( $\pm 22,40$ ) µg/g TibiaPb und 16,99 ( $\pm 10,38$ ) µg/dl PbB bei den Exponierten bzw. 3,4 ( $\pm 1,11$ ) µg/dl PbB in der Kontrollgruppe.

**Iwata et al. (2005):**

121 Bleiarbeiter in Japan wiesen 40 (SD: 15) µg/dl Pb im Blut auf. Ein Jahr zuvor lag die Expositionshöhe ähnlich hoch ( $43 \pm 16$  µg/dl). 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 Benchmarkkonzentration ( $BMDL_{05}$ ) wurden 12,1-17,3 (Mittelwert 14,4)  $\mu\text{g}/\text{dl}$  im Blut gefunden. Als  $BMD_{05}$  liegen diese Werte bei 18,3 - 30,7  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Dieser Effekt wird als Hinweis auf durch Blei bedingte neuromotorische Effekte angesehen. Der Anteil der Raucher im Exponiertenkollektiv war hochsignifikant erhöht (66 % gegenüber 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 (siehe dort) und wird in vielen aktuellen Bewertungen auf Basis eines Blutbleiwerts als kritische Effektkonzentration bei beruflicher Bleibelastung herangezogen.

#### **Khalil et al. (2009a):**

Khalil et al. (2009a) untersuchten bei einem Kollektiv von 89 exponierten Personen und 52 Kontrollen. Die Dauer der Beschäftigung bei den Bleiexponierten betrug 25 (SD: 8) Jahre, das Alter 54 Jahre (SD 9). Die aktuelle Blutbleikonzentration lag bei 12 (interquartile Spanne 8-19)  $\mu\text{g}/\text{dl}$  und der entsprechende TibiaPb-Wert bei 57 (20-86)  $\mu\text{g}/\text{g}$ . Bei der Kontrolle lag der Blutbleiwert bei 3 (3-4)  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , und der TibiaPb bei 12 (8-19)  $\mu\text{g}/\text{g}$ . Die Bleiexposition lag bei den Exponierten im Mittel 0,33 Monate zurück (SD 0,3). 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  $> 25 \mu\text{g}/\text{dl}$  eingeschlossen sowie nur 49 Personen mit einem Blutbleiwert zwischen 15 und 25  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Die Masse der insgesamt 5662 Personen wies Blutbleiwerte unter 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  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 25  $\mu\text{g}/\text{dl}$  ergebe. Dieser Wert wurde als kritische Marke vom U.S. „Center for Disease Control“ für erhöhte Bleibelastung für Erwachsene definiert. Aus der Auswertung ergab sich für beruflich exponierte Kollektive jedoch kein Schwellenwert. Die durchschnittliche Reaktionszeit war nach 18 Studien nach einer Regressionsanalyse auch bei 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  noch leicht beeinträchtigt (figure 3), auch der „digit-symbol substitution“ Test zeigte auf Basis von 27 Studien in der Regression bei 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  PbB noch einen signifikanten Abfall (figure 4). Aus den Befunden bei beruflich exponierten Kollektiven (26 Studien) bei höherer Exposition (24 – 72  $\mu\text{g}$  PbB/dl) schlussfolgern die Autoren, dass ein Grenzwert von 50  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , wie er zum damaligen

Zeitpunkt für beruflich Exponierte von der OSHA in den USA vorgesehen war, überprüft werden sollte.

**Louis et al. (2003)<sup>1</sup>:**

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. Allerdings waren im Erkranktenkollektiv weniger beruflich bleiexponierte Personen als im Kontrollkollektiv. 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 Pb 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 BMD<sub>05</sub> und BMDL<sub>05</sub> 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). Folgende Arbeiten wurden (u.a.) bei der Betrachtung zu Grunde gelegt:

---

<sup>1</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241711/pdf/ehp0111-001707.pdf>

Studie (alle Arbeitsplatz)	Endpunkt	Anzahl der Exponierten	BMDL - BMD
Araki et al.,(1992)	Motorische Nervenleitgeschwindigkeit	N=38	7,5 – 11,6
Araki und Homna, (1976)	Motorische Nervenleitgeschwindigkeit (tibialis, posterior)	N=37	8,2 – 13,1
Seppäläinen et al., (1979)	Mediane motorische Nervenleitgeschwindigkeit	N=112	8,4 – 12,0
Araki et al., (1992)	Kognitive Funktion (P300)	N=36	6,1 – 11,3
Iwata et al.,(2005)	Neuromotorische Funktion	N=121	12,1-16,9 (BMDL) - 18,3-30,7 (BMD; je nach Parameter)

Aus der Zusammenstellung schlussfolgerten die Autoren: „The neurotoxic effects of lead in workers appear to be initiated at Pb levels below 18 µg/dl” und “The present review .. suggests that the critical organ is the nervous system and the critical level of BPb is estimated between 10.7 and 17.5 µg/dl, 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 dann differenzierte Überlegungen zur Reversibilität der Effekte angestellt. Unter anderem hinsichtlich motorischer Nervenleitgeschwindigkeit waren deutliche Zusammenhänge unterhalb von 20 µg PbB/dl ablesbar wie auch bei P300 (kognitive Funktion).

#### **Qiao et al. (2001):**

Die Autoren (Qiao et al., 2001) untersuchten 16 beruflich gegenüber Blei exponierte Frauen (Druckereien; Durchschnittsalter 34,8 Jahre (±4,9 Jahre), durchschnittlich 12,7 Jahre (±5,1 Jahre) Beschäftigung im Druckereibereich). 36 angepasste Kontrollpersonen wurden der Exponiertengruppe gegenüber gestellt. Die mittleren Blutbleiwerte der Exponierten lagen bei 28,6 µg/dl (± 14,6 µg/dl), für die Kontrolle bei 12,4 µg/dl (± 4,7 µg/dl). Die Luftbleikonzentration lag im Mittel bei 25 µg/m<sup>3</sup> (± 19 µg/m<sup>3</sup>). 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 Ismail ( 2005):**

Die Autoren aus Malaysia fanden bei 141 Batteriearbeitern (mittleres Alter 35,2 (SD 9,6) Jahre) und 9,1 (SD: 7,1) Jahren Beschäftigungsdauer signifikant verschlechterte Werte im Digit Symbol-Test, im Digit Forward- und Digit-Backword-Test sowie im Aiming Pursuit Test. Hinsichtlich der kognitiven Leistung, hinsichtlich der Erinnerungsleistung und hinsichtlich der Konzentrationsleistung gab es Reduktion bei erhöhter Bleikonzentration bei  $\leq 30 \mu\text{g/dl}$  im Blut. Bei der Hochexpositionsgruppe lag die Blutbleikonzentration bei mehr als  $40 \mu\text{g/dl}$ . TibiaPb Werte lagen nicht vor.

#### **Schwartz et al. (2005):**

576 berufliche gegenüber 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 Tibiablei in der Verhaltensorganisation („executive ability“), Geschicklichkeit und dem Schwellenwert für periphere Vibration. Die mittlere Blutbleikonzentration lag bei  $31,4 \mu\text{g/dL}$  ( $\pm 14,2$ ; Spanne 4-76) und die mittlere Tibiableikonzentration lag bei  $38,4 \mu\text{g/g}$  ( $\pm 43$ ; Spanne -7 bis 338). 86 % der Personen 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  $21 \mu\text{g/dL}$  (25-Perzentil) auf  $40 \mu\text{g/dL}$  (75-Perzentil) wurde im „Pordue pegboard dominant hand test“ bei der ersten Testung mit einem 11 % schlechteren Testergebnis (Interquartile Differenz vom 25 zu 75-Perzentil) assoziiert, und verschlechterten sich um 6 % pro Jahr bei den Wiederholungstests. Ein Anstieg der Tibiableikonzentration von  $14 \mu\text{g/dL}$  (25-Perzentil) auf  $47 \mu\text{g/dL}$  (75-Perzentil) wurde im „Pordue pegboard dominant hand Test“ bei der ersten Testung mit einem 11 % schlechteren Testergebnis (Interquartile Differenz vom 25 zu 75-Perzentil) assoziiert, das Testergebnis verschlechterte sich um 2% pro Jahr bei den Wiederholungstests. Die Autoren schlussfolgern, dass Blei wahrscheinlich 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 sei.

## 5.2 Schlussfolgerung

Die vorgenannten Einzelstudien (Abschnitt 5.1) haben alle ihre Schwächen und Unsicherheiten, insbesondere wegen der zum Teil höheren früheren Bleibelastung aus beruflichen und außerberuflichen Quellen. Außerdem spiegelt die Blutbleibelastung nur begrenzt die chronische Belastung im Gehirn wider. Die Umrechnung aus dem Tibia-Bleiwert enthält ebenfalls Unsicherheiten hinsichtlich der Mobilisierung und Freisetzung ins Gehirn. Die Anzahl der Exponierten und die Begleitumstände sind heterogen. Insofern geben die in der folgenden Tabelle 3 zusammengefassten Blutbleiwerte nur eine grobe Orientierung über eine LOAEC für neurotoxische Effekte am Arbeitsplatz. Zur näheren Diskussion wird auf die Einzelstudiendarstellung in Abschnitt 5.1 und die Tabelle 1 verwiesen.

NTP (2012) schlussfolgert: „Für Erwachsene besteht begrenzte Evidenz („limited evidence“), dass Blutbleikonzentrationen unterhalb von 10 µg/dl mit psychiatrischen Befunden verbunden sind (einschließlich Ängstlichkeit und Depression), mit eingeschränkter Hörfunktion, ALS (amyotrophe Lateralsklerose) und einer Abnahme bestimmter Parameter der kognitiven Funktion in älteren Erwachsenen. Es besteht nach NTP ausreichende Evidenz („sufficient evidence“), dass Blutbleiwerte von unter 10 µg/dl mit essentiellen Tremor beim Erwachsenen verbunden sind.

Da im vorliegenden Fall jedoch eine LOAEC für berufliche Kollektive zu benennen ist, kann in einer abwägenden Bewertung davon ausgegangen werden, dass ein Blutbleiwert von 30 µg/dl eine Effektkonzentration (LOAEC) darstellt.

**Tabelle 3: Zusammenfassung der Studienbefunde zu Neurotoxizität (berufliche Kollektive) und zugeordneter Blutbleikonzentration (nach Abschnitt 5.1)**

Studie	PbB [µg/dl] Effektkonzentration (≥ LOAEC)	als	Art des Effekts
Bleecker et al., (2007b)	29,1 µg/dl aktuell 42 µg/dl TWA 21 µg/dl aus CBLI		White matter changes; Steckbretttest/ Psychomotorik
Bleecker et al., (2007a)	34 µg/dl TWA 25,9-26,3 µg/dl aktuell		Kognitive Effekte bei niedriger Reservekapazität
Walsh et al., 2010	39 µg/dl TWA		Kognitive Effekte bei niedriger Reservekapazität

Bleecker et al., 1997	26,4 µg/dl aktuell 42 µg/dl TWA	Visuomotorische Beeinträchtigung; verbale Gedächtnisleistung
Böckelmann et al., 2011	30,6 µg/dl TWA 25,3 µg/dl Niedrigexponierte	Visuomotorische Beeinträchtigung; autonomes Nervensystem
Chuang et al., 2005	26,3 µg/dl mittlere Belastung	Visuomotorische Beeinträchtigung; verbale Gedächtnisleistung
Dorsey et al., 2006	30,9 µg/dl aktuell	Manuelle Geschicklichkeit; sensorische Vibrationsschwelle; Depression
Ekinci et al., 2014	16,92 µg/dl mittlere Belastung	Nervenfaserschichtdicke
Hsieh et al., 2009	11,49 µg/dl aktuell 16,99 µg/dl aktuell	Gedächtnis, visuelle Leistung; MRS; biochemische Veränderungen
Iwata et al., 2005	43-40 µg/dl (Vorjahr, aktuell) 18,3-30,7 µg/dl BMD <sub>05</sub>	Haltungsschwankungen; neuromotorische Effekte
Khalil et al., 2009	12 µg/dl aktuell	Kognitive Leistung
Krieg et al., 2005	>25µg/dl	Reaktionstest; verbale Gedächtnisleistung; keine Evidenz für Effekte ≤ 25 µg/dl
Louis et al., 2003	5 µg/dl	Essentieller Tremor (nicht nur beruflich Exponierte)
Murata et al., 2009	11,6 µg/dl BMD 13,1 µg/dl BMD	Motorische Nervenleitgeschwindigkeit

	12 µg/dl BMD 11,3 µg/dl BMD 18,3-30,7 µg/dl BMD	Kognitive Funktion Neuromotorik
Qiao et al., 2001	28,6 µg/dl mittlere Belastung	Neurologische Verhaltenstest NCTB
Sahani und Ismail, 2005	30 µg/dl aktuell	Kognitive Leistung
Schwartz et al., 2005	31,4 µg/dl aktuell	Verhaltensorganisation, Geschicklichkeit, periphere Vibration

## 6 GENTOXIZITÄT

### 6.1 in vitro

#### 6.1.1 Mutationen

Positive Testergebnisse zu Mutationen in vitro waren meist widersprüchlich, schwach ausgeprägt oder traten nur in toxischen Konzentrationen auf (ATSDR, 2007; Beyersmann and Hartwig, 2008; Garcia-Lestón et al., 2010; IARC, 2006; LDAI, 2008). Allerdings gibt es Studien, bei denen Bleichlorid in AS52-Säugerzellen dosisabhängig ab Konzentrationen von 0,1 µM zu Mutationen führte. Diese Zellen enthalten eine Einzelkopie des E.coli gpt Gens und sind für die Entdeckung kleiner oder großer Deletionen geeignet (Beyersmann and Hartwig, 2008). Asakura et al. (2009) fanden keine Mutagenität im Ames-Test bei metallischem Blei (Partikelgröße 10 µm).

Zhang et al. belegen die direkte DNA-Bindung von Blei: vier Bindungsstellen werden ausgemacht. Es erfolge eine Bindung an Phosphatgruppen des DNA-Rückrats und eine Bindung an das N-7 Atom des Guanin (Zhang et al., 2014).

#### 6.1.2 ROS-bedingte Mutationen oder Schädigungen der DNA (vgl. auch Comet-Assay)

Hohe Mutationshäufigkeiten und Mutationsspektren, die denen ähnlich sind, die von reaktiven Sauerstoffspezies induziert werden, wurden in einer Studie von Yang et al. (1996) in CHO K1 Zellen bei cytotoxischen Konzentrationen gefunden. Es wird u.a. beschrieben, dass Blei über eine Inhibition der Aminolevulinsäuredehydratase zu einer Akkumulation von Aminolevulinsäure führte mit einer daraus folgenden Generierung von ROS und oxidativen

DNA-Schäden (Beyersmann and Hartwig, 2008; IARC, 2006). Zhang et al. berichten die ROS-bedingten DNA Strangbrüche als einen abgesicherten Mechanismus (Zhang et al., 2014).

Eine neuere Studie betrachtete speziell die Möglichkeit oxidativer DNA-Schäden (Hernández-Franco et al., 2011). Menschliche Embryo-Leberzellen (WRL-68-Zelllinie) wurden mit 5 und 30  $\mu\text{M}$  Bleiacetat für 1 Monat behandelt. Die Expositionshöhe wurde so gewählt, dass sie in vivo-Belastungen vergleichbar sein sollte. Die Lebensfähigkeit der Zellen war (erst in der dritten Woche in der höheren Konzentration) wenig beeinträchtigt. Gegenüber der Kontrolle zeigte sich in beiden Konzentrationen eine signifikant erhöhte ROS-Produktion. Katalase- und Superoxiddismutaseaktivitäten waren entsprechend erhöht, veränderten sich aber mit der Expositionsdauer. Membranlipidperoxidation wurde ebenfalls bei beiden Konzentrationen gefunden, war mit zunehmender Expositionsdauer jedoch nicht mehr erkennbar. DNA-Schäden im Comet-Assay wurden in der vierten Woche (und nur in dieser) signifikant gefunden. Die Autoren sehen direkte oxidative Veränderungen in den ersten Wochen induziert durch Bleiexposition, die dann teilweise durch antioxidative Mechanismen korrigiert werden, wobei der oxidative Status dann relevant und möglicherweise problematisch sei, wenn andere externe Stimuli zugleich bestehen oder wenn die antioxidativen Barrieren nicht ihre volle Wirkung entfalten (Hernández-Franco et al., 2011).

### 6.1.3 Mikronuklei

Bonacker et al. (2005) prüften das Auftreten von Mikronuklei in V79-Zellen nach Exposition gegenüber Bleichlorid und Bleiacetat in niedrigen Konzentrationen. Bei Bleiacetat war bereits ab 50 nM eine deutliche Erhöhung gegenüber der Kontrolle zu finden, bei Bleichlorid ab 1,1  $\mu\text{M}$ . Es wurde gezeigt, dass diese Mikronuklei im wesentlichen Folge eines aneugenen Effekts der Bleisalze ist (CREST-Analyse). Trotz unterschiedlicher Potenz zur Bildung von Mikronuklei und unterschiedlicher Dosis-Wirkungs-Beziehung führten Bleiacetat, Bleichlorid und Bleinitrat erst ab etwas höheren (und identischen) Konzentrationen (ca. 10  $\mu\text{M}$ ) zur Inhibition der Mikrotubulifunktion. Auch die Zytotoxizität von Bleichlorid und Bleiacetat auf die V79-Zellen war nahezu identisch.

### 6.1.4 Chromosomenaberrationen

Asakura et al. (2009) fanden keine dosisabhängigen chromosomalen Aberrationen auch bei hohen Konzentrationen in kultivierten Säugerzellen (7 % bzw. 4 % bei 500 bzw. 1000  $\mu\text{g/ml}$  bei +S9Mix).

Chromosomenaberrationen (achromatische Läsionen, Chromosomenfragmente) wurden nach Behandlung von menschlichen Leukozyten mit Bleiacetat beobachtet. Andere Studien erbrachten aber auch negative Befunde (Garcia-Lestón et al., 2010).

Wozniak und Blasiak (2003) fanden Einzel- und Doppelstrangbrüche und DNA-Protein cross-links nach Applikation von 1 bis 10  $\mu\text{M}$  Bleiacetat. Im Comet-Assay mit Humanlymphozyten war allerdings bei Konzentrationen von 100  $\mu\text{M}$  eine deutliche Verkürzung der Schweiflänge (auch gegenüber der Kontrolle) zu sehen. Die Autoren deuten dies so, dass möglicherweise bei 100  $\mu\text{M}$  DNA-crosslinks ausgebildet wurden, die dann nicht zur Schweifbildung führen. Erstaunlicherweise konnte kein Hinweis auf oxidative DNA-Schäden gefunden werden. Die Autoren diskutieren, ob eventuell die Reparaturenzyme durch die Bleiexposition geschädigt seien und auf diese Weise die beobachteten Strangbrüche entstanden. Interessanterweise bestätigen Zhang et al. (2014) in neueren Untersuchungen, dass die Cross-links in vitro erst



bei Konzentrationen von 100 µM Pb<sup>2+</sup> auftreten, während andere Befunde im Comet-Assay bereits bei 1-10 µM erkennbar seien.

#### **6.1.5 Störungen der DNA-Reparatur**

Blei hemmt alle wesentlichen Reparatursysteme (Gastaldo et al., 2007; Hartwig, 1994; Hartwig et al., 1990; McNeill et al., 2007). Eine Hemmung der Nukleotid-Exzisionsreparatur (NER) wurde 1990 beschrieben, dies ging einher mit einer deutlichen komutagenen Wirkung in Kombination mit UVC-Strahlung (Hartwig et al., 1990). Die Substanz induziert in Zellen mit reduzierter Reparaturenzymkapazität (NER-defizienten Zellen) Mutationen (Li et al., 2008; Lin et al., 2003). McNeill et al. zeigten eine Störung des „Base Excision Repair“ (BER) in niedrigen mikromolaren Konzentrationen. Gastaldo et al. berichten von spät auftretenden Doppelstrangbrüchen nach Applikation von Bleinitrat und Störungen bei der Reparatur („non-homologous end-joining repair process“). Zhang et al. berichten Störung der NER und der BER durch Blei als abgesicherte Mechanismen (Zhang et al., 2014).

#### **6.1.6 Comet-Assay**

Menschliche Embryo-Leberzellen (WRL-68-Zelllinie) wurden mit 5 und 30 µM Bleiacetat für 1 Monat behandelt. DNA-Schäden im Comet-Assay wurden in der vierten Woche (und nur in dieser) signifikant gefunden. Die Autoren sehen direkte oxidative Veränderungen in den ersten Wochen induziert durch Bleiexposition, die dann teilweise durch antioxidative Mechanismen korrigiert werden, wobei der oxidative Status dann relevant und möglicherweise problematisch sei, wenn andere externe Stimuli zugleich bestehen oder wenn die antioxidativen Barrieren nicht ihre volle Wirkung entfalten (Hernández-Franco et al., 2011).

#### **6.1.7 Kompetitive Verdrängung von Zink**

Ein molekularer Wirkungsmechanismus besteht in der Verdrängung von Zink aus sogenannten Zinkfingerstrukturen (Beyersmann and Hartwig, 2008; Zawia, 2004; Zhang et al., 2014)

## **6.2 in vivo**

Zytogenetische Veränderungen (Chromosomenaberrationen, erhöhte Schwesterchromatid-austausche, Mikronuklei und Veränderungen im Comet-Assay) wurden in zahlreichen, nicht in allen, Studien im Tierversuch und mit Batteriearbeitern beobachtet (Garcia-Lestón et al., 2010; SCOEL, 2002).

#### **6.2.1 Mutationen**

70 männliche gegenüber Blei exponierte Arbeitnehmer aus der Blei-Säure-Batteriefabrikation und Glaschipsherstellung in Portugal wurden mit 38 gesunden Kontrollen verglichen (García-Lestón et al., 2011). T-Zell-Rezeptor-Mutationen (und Lymphozytenuntergruppen; siehe Immuntoxizität) wurden untersucht. Es zeigten sich signifikant erhöhte T-Zell-Rezeptor Mutationen (TCR-Mf). Der Mittelwert der

Blutbleikonzentration lag bei  $3,53 \pm 0,43 \mu\text{g}/\text{dl}$  (Kontrolle, Nichtraucher;  $n=31$ ),  $5,71 \pm 1,95 \mu\text{g}/\text{dl}$  (Kontrolle, Raucher,  $n=7$ ) gegenüber  $31,22 \pm 2,14 \mu\text{g}/\text{dl}$  (nichtrauchende Exponierte;  $n=45$ ) und  $32,78 \pm 14,44 \mu\text{g}/\text{dl}$  (Rauchende Exponierte;  $n=25$ ). TCR-Mf lag bei den Nichtrauchern bei  $10,65 \pm 2,5$  (Kontrolle) gegenüber  $19,02 \pm 2,71$  (Exponierte) bzw.  $17,78 \pm 6,64$  (Kontrolle, Raucher) gegenüber  $21,75 \pm 17,63$  (Raucher). Für die Gruppe der Nichtraucher und die gesamten Exponierten waren die Ergebnisse signifikant, für das Kollektiv der Raucher war der Unterschied nicht signifikant. Zwischen Rauchern und Nichtrauchern war der Unterschied wiederum nicht signifikant. Gleichzeitig wurde auch ein Comet-Assay durchgeführt, das bei diesem Kollektiv keine signifikante Veränderung zeigte. Die Autoren schlussfolgern, dass das Comet-Assay eher die akute Exposition widerspiegeln und einfach zu reparierende Schäden, während das TCR-Mf-Assay eher ernst zu nehmende Langzeiteffekte abbilden würde.

In einer weiteren Untersuchung (García-Lestón et al., 2012b) wurde die oben beschriebene Studie erweitert und vertieft. Bei 148 Exponierten und 107 Kontrollen zeigten sich wiederum bei den Pb-Exponierten eine erhöhte TCR-Mf-Häufigkeit, vermehrt Mikronuklei und DNA-Schäden. Es gab keine Hinweise auf oxidativ bedingte Schädigungen des Erbguts. Die Blutbleibelastung lag beim exponierten Kollektiv bei  $32,00 \pm 1,09 \mu\text{g}/\text{dl}$  und bei der Kontrolle bei  $3,65 \pm 0,41 \mu\text{g}/\text{dl}$ . Die Kontrollgruppe hatte bei diesem Kollektiv eine niedrigere TCR-Mf-Häufigkeit ( $6,86 \pm 0,97$ ) und die Exponierten zeigten  $21,06 \pm 1,85$  ( $p \leq 0,01$ ). Zwar wurden oxidative Schäden gefunden, jedoch ohne Auswirkung auf das genetische Material. Polymorphismen beeinflussten das Ergebnis signifikant.

### 6.2.2 Schwesterchromatidaustausch

Eine Studie berichtet eindeutig positive Schwesterchromatidaustauscherhöhung (SCE) in Knochenmarkszellen von Mäusen nach intraperitonealer Verabreichung von Bleiacetat (Tapisso et al., 2009). Zahlreiche Humandaten zeigen ebenfalls einen Anstieg der SCE nach beruflicher Bleiexposition, wobei teilweise positive Korrelationen zwischen Blutbleiwerten und SCE bestanden (García-Lestón et al., 2010). Qualifizierte Angaben zu Effektkonzentrationen im Blut konnten nicht ermittelt werden. Hinsichtlich chromosomaler Effekte und verändertem Schwesterchromatidaustausch gibt es Hinweise, dass diese sekundär zu einer durch Blei bedingten Störung in der Reparaturkapazität eingetreten sein könnten (García-Lestón et al., 2010; García et al., 2009; Hartwig et al., 1990).

### 6.2.3 Mikronuklei

Verschiedene tierexperimentelle Studien mit Verabreichung von Bleiacetat an Nager zeigten das Auftreten von Mikronuklei.

Celik et al. (2005) zeigten in Ratten nach Verabreichung von Bleiacetat mit Schlundsondenapplikation über 10 Wochen (1x/Woche), dass signifikant vermehrt Mikronuklei auftraten. Die Dosierungen waren mit  $140\text{-}500 \text{ mg}/\text{kg} \times \text{d}$  jedoch zytotoxisch. Die Autoren diskutieren, dass möglicherweise oxidativer Stress für die Klastogenität verantwortlich sein könnte (Celik et al., 2006).<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Weitere Studie mit pos. In vivo Befund zu Mikronuklei bei der Ratte (hier nicht berichtet): Alghazal et al., 2006: <http://kfzfbp.uniag.sk/konferencie/rfch/proceeding%20book/zbornik2006.pdf>

Auch epidemiologische Beobachtungen stützen einen solchen Zusammenhang, ebenfalls teilweise in Korrelation zwischen Blutbleiwerten und Mikrokernerhöhung (Garcia-Lestón et al., 2010; Minozzo et al., 2004).

Vaglenov et al. (2001) untersuchten 103 bleiexponierte Arbeitnehmer und 78 angepasste Kontrollen. Es wurde die Anzahl der zweikernigen Zellen mit Mikrokernen (BNMN) in den peripheren Lymphozyten erfasst und eine Zuordnung zum Blutbleiwert vorgenommen. Dabei wurde ein klarer Zusammenhang zwischen den Bleikonzentrationen im Blut und BNMN gefunden ( $r=0,497$ ;  $p<0,001$ ). Zwischen den einzelnen Gruppen, differenziert nach Blutbleigehalt, wurden signifikante Differenzen gefunden. Bereits ab eine Konzentration von  $> 1,2 \mu\text{M/l}$  ( $25 \mu\text{g/dl}$ ) muss danach mit einer Erhöhung der Mikrokerne gerechnet werden. Es ist zu beachten, dass die Kontrollen (interne, externe) hier sehr hohe Belastungswerte mit Blei aufwiesen, was dazu führen würde, dass diese Personen heute als „exponiert“ gelten müssten. Die Autoren greifen diesen Punkt in der Diskussion auf und verweisen auf ähnlich hohe Blutbleiwerte, wie sie zum Teil aus Südamerika auch bei nichtberuflicher Exposition gefunden wurden. Sie sehen dies als Vorteil an, da somit auch Werte zur möglichen Schädigung in der Kontrollgruppe geliefert wurden.

Stoia et al. (2010) berichten von 12 Arbeitern aus Rumänien, die eine hohe Bleiexposition (teilweise mit Bleivergiftung; Saturnismus) aufwiesen. Die Blutbleikonzentration lag bei den Exponierten mit Saturnismus bei  $63 \pm 3,41 \mu\text{g/dl}$  ( $n=7$ ), ohne Saturnismus bei  $42,48 \pm 12,09 \mu\text{g/dl}$  ( $n=5$ ). Der Mikronukleus-„Score“ lag bei den Personen mit Saturnismus bei  $7,43 (\pm 2,44)$  Promille, Exponierte ohne Saturnismus bei  $6,40 (\pm 1,67)$  Promille und bei der Kontrolle bei  $2,70 \pm 0,98$  Promille<sup>3</sup>. Die Luftkonzentration (individuelles Monitoring) lag bei im Mittel  $0,48 \pm 0,1 \text{ mg/m}^3$  (keine Differenzierung in die Expositionsgruppen).

Kasubar et al. (2010) untersuchten 15 männliche Beschäftigte aus der Batterieherstellung auf Blutblei, Mikronuklei und verschiedene weitere Biomarker. Die Blutbleiwerte lagen im Mittel bei  $4,582 (\pm 2,708) \mu\text{g/dl}$  in der Kontrolle bzw. bei  $43,547 (\pm 18,785) \mu\text{g/dl}$  im Exponiertenkollektiv. Die Anzahl der zweikernigen Zellen mit Mikronuklei / 1000 Zellen war bei den Exponierten mit  $21,6 \pm 14,65$  signifikant erhöht gegenüber der Kontrolle mit  $9,2 \pm 5,48$  ( $p=0,0058$ ). Jedoch wurde kein signifikanter Zusammenhang mit der Höhe des Blutbleiwerts und dem Ausmaß der Mikrokernbildung gezeigt. ALAD war im Exponiertenkollektiv hochsignifikant reduziert ( $p=0,000046$ ), jedoch ebenfalls nicht in Korrelation mit der Höhe des Blutbleiwerts. Kein signifikanter Unterschied konnte im mitotischen Index (NDI) gefunden werden. Der Einfluss des Raucherverhaltens muss näher analysiert werden.

Die gleiche Autorengruppe wertete auch Daten zu einer Gruppe von Töpfereiglasurarbeitern aus ( $n=30$ ), die angepassten Kontrollen gegenübergestellt wurden. Die Blutbleiwerte lagen bei  $22,04 \pm 1,775 \mu\text{g/dl}$  (Exponierte) gegenüber  $3,057 \pm 0,245 \mu\text{g/dl}$  (Kontrolle). Gentoxische Effekte wurden im Comet-Assay erfasst, sowie im DNA-Diffusionstest und im Mikronukeustest in peripheren Lymphozyten. Zugleich wurden u.a. die ALAD-Werte bestimmt. Bei den Bleibelasteten Personen gab es erhöhte Werte in der Schweifintensität des Comet-Assay, in der Häufigkeit von apoptotischen und nekrotischen Zellen und in der Häufigkeit von Mikronuklei. Die Aktivität von ALAD war signifikant herabgesetzt. Die Ergebnisse des Comet-Assay zeigten keinen Zusammenhang mit der Höhe des Blutbleiwerts, jedoch mit der Dauer der Exposition gegenüber Blei. Der Diffusionstest und der

---

<sup>3</sup> Der Wert für die Kontrolle wurde einer früheren Fassung der Publikation (2009) entnommen.

Mikronukleustest demonstrierten zusätzlich einen Zusammenhang mit der Höhe der Blutbleikonzentration und waren insofern sensitiver (Kasuba et al., 2012).

Eine Studie mit Malern in Indien untersuchte zytogenetische Veränderungen in Mundschleimhautzellen der Arbeiter. Die Blutbleiwerte lagen bei 2,84 ( $\pm 0,96$ )  $\mu\text{g}/\text{dl}$  bei der Kontrolle (n=30) und bei 21,56  $\pm 6,43$  im Exponiertenkollektiv (n=30). Mikronuklei und verschiedene andere nukleare Veränderungen wurden bei den Exponierten signifikant erhöht gefunden (Khan et al., 2010).

Wang et al. (2011) berichten bei einem Kollektiv von 48 gegenüber Blei exponierten Elektronikschrottreycling-Arbeitern von Blutbleiwerten zwischen 9,35 (erstes Quartil) und 14,41 (drittes Quartil)  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Es wurden gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht binukleäre Zellen mit Mikronuklei (MNBNCs) gefunden. Wegen Mischexposition und der kleinen Kollektivgröße verweisen die Autoren jedoch auf relevante Unsicherheiten des Ergebnisses.

In einer Biomonitoring-Studie wurden Blei-exponierte Arbeiter auf genetische Schäden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht. Die Exposition war hoch (24-fach höhere Blutbleigehalte als in der Kontrollgruppe) und die Häufigkeit der Mikronuklei war hochsignifikant erhöht ( $Z=7,9583$ ;  $p>0,0001$ ), aber eine Korrelation mit dem Blutbleiwert war nicht feststellbar (Minozzo et al., 2010). Die Studie liegt uns nicht im Original vor<sup>4</sup>.

#### 6.2.4 Chromosomenaberrationen

Ahmed et al. (2012) berichten von einer Studie mit männlichen Neuseeland-Kaninchen, die gegenüber 0; 15; 20 oder 30 mg/kg x d Bleiacetat über 12 Wochen (5d/Woche) oral exponiert wurden (5 Tiere je Gruppe). Knochenmarksmetaphasen wurden auf chromosomale Aberrationen hin untersucht. Die Anzahl abnormaler Metaphasen lag bei  $2,2\pm 0,56$  bzw.  $7,8\pm 0,68$  bzw.  $9,6 \pm 0,65$  bzw.  $13,2 \pm 0,78$  ohne Gaps bei den vier Gruppen ( $p<0,01$  in allen exponierten Gruppen gegenüber Kontrolle). Gaps dominierten, jedoch lagen auch Fragmentierungen, Brüche, Deletionen, und zentrische Fusionen vor; auch Polyploidien wurden beobachtet. In der gleichen Studie wurden auch Spermienabnormalitäten beobachtet.

Karakaya et al. (2005) untersuchten das Blut von Batteriearbeitern (n=23) und 23 Kontrollen auf Chromosomenaberrationen. Die Häufigkeit von Chromosomenaberrationen waren in einem Provokationsassay mit Röntgenchallenge signifikant gegenüber der Kontrolle erhöht ( $p>0,05$ ). Die Blutbleiwerte lagen hoch, im Mittel bei  $72,66 \pm 34,14$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  in der Exponiertengruppe und bei  $4,41\pm 2,07$  im Kontrollkollektiv. Es wurden Gruppen gebildet mit Blutbleiwerten von  $<40$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  (n=6), 41-80 $\mu\text{g}/\text{dl}$  (n=7), 81-120 $\mu\text{g}/\text{dl}$  (n=8) und  $>120$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  (n=2). Die Chromosomenaberrationen per Metaphase lagen bei  $0,107 \pm 0,032$ ;  $0,106\pm 0,02$ ;  $0,116\pm 0,04$ ;  $0,190\pm 0,028$  bzw. beim Exponiertenkollektiv (n=23) bei  $0,118\pm 0,038$  gegenüber Kontrolle (n=23) mit  $0,093\pm 0,023$ . In einem parallel durchgeführten klassischen Chromosomenaberrationstest waren die Befunde (Exponierte vs. Kontrolle insgesamt) nicht signifikant.

---

<sup>4</sup> Renato Minozzo, Luiz Irineu Deimling, Renato Santos-Mello, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, Volume 697, Issue 1, Pages 24-32, 2010

### 6.2.5 DNA-Reparatur

In der bereits berichteten Studie von Karakaya et al. (2005) (vgl. zu Chromosomenaberrationen) wurde auch die Störung der DNA-Reparatur geprüft. Die Blutbleiwerte lagen hoch, im Mittel bei  $72,66 \pm 34,14 \mu\text{g}/\text{dl}$  in der Exponiertengruppe und bei  $4,41 \pm 2,07$  im Kontrollkollektiv. Es wurden Gruppen gebildet mit Blutbleiwerten von  $<40 \mu\text{g}/\text{dl}$  ( $n=6$ ),  $41-80 \mu\text{g}/\text{dl}$  ( $n=7$ ),  $81-120 \mu\text{g}/\text{dl}$  ( $n=8$ ) und  $>120 \mu\text{g}/\text{dl}$  ( $n=2$ ). Die DNA-Reparaturkapazität betrug 91 % bzw. 94 % bzw. 82 % bzw. 52 %, war jedoch mit 85 % (Exponierte) gegenüber 100 % (angenommen, Kontrolle) nicht signifikant. Es ist möglich, dass die Chromosomenaberrationen (oben berichtet) sekundär zur eingeschränkten Reparaturkapazität stehen.

### 6.2.6 Comet-Assay

Comet-Assays (tierexperimentelle und Humandaten) zeigten positive Zusammenhänge zwischen Bleiexposition und DNA-Schäden. Die Korrelationen zum Blutbleiwert waren uneinheitlich.

#### 6.2.6.1 Tierexperimentelle Daten

Ein in vivo- Comet-Assay mit Bleinitrat mit Hämozyten von *Drosophila Melanogaster* zeigte dosisabhängig DNA-Schäden (millimolarer Bereich; 2,4, und 8 mM). Bleichlorid war in diesem Test negativ (Carmona et al., 2011).

Valverde und Mitarbeiter konnten bei der Maus auch nach Inhalation einer einzelnen Konzentration ( $6,8 \text{ mg}/\text{m}^3$  Bleiacetat entsprechend ca.  $4,3 \text{ mg Pb}/\text{m}^3$ ; zweimal die Woche für je 60 Minuten) in der Lunge und in der Leber DNA-Schäden im Comet-Assay beobachten (Valverde et al., 2002). Ein indirekter Mechanismus über oxidativen Stress wird dabei diskutiert (Garcia-Lestón et al., 2010; Valverde et al., 2001).

#### 6.2.6.2 Humandaten

Manikantan et al. (2010) fanden bei beruflich gegenüber Blei exponierten Personen (Batterieherstellung und -recycling) DNA-Schäden im Comet-Assay in Lymphozyten. Die Blutbleiwerte lagen bei  $5,28 \pm 0,25 \mu\text{g}/\text{dl}$  (Exponierte) bzw.  $3,28 \mu\text{g}/\text{dl}$  (Kontrolle), die Anzahl der Exponierten und der Kontrolle lag jeweils bei  $n=30$ . Das Rauchen verstärkte die DNA-Schäden synergistisch.

In einer Biomonitoring-Studie wurden Blei-exponierte Arbeiter auf genetische Schäden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht. Die Exposition war hoch (24-fach höhere Blutbleigehalte als in der Kontrollgruppe) und im Comet-Assay wurden hochsignifikante Unterschiede ermittelt (DF:  $Z=7,7056$ ;  $p<0,0001$ ; DI:  $Z=7,4749$ ;  $p<0,0001$ ), aber eine Korrelation mit dem Blutbleiwert war nicht feststellbar (Minozzo et al., 2010). Die Studie liegt uns nicht im Original vor<sup>5</sup>.

Olevinska et al., (2010) untersuchten ein polnisches Kollektiv von Metallarbeitern ( $n=62$ ) und stellten die Ergebnisse den Daten von 26 Büroarbeitern gegenüber. Beim bleibelasteten Kollektiv zeigte sich im Comet-Assay ein erhöhtes Risiko für DNA-Schäden. Die Befunde korrelierten mit der Dauer der Bleibelastung, waren jedoch nur mäßig ausgeprägt und eine Korrelation mit der Höhe der Bleibelastung nach Werten zur Schweiflänge lag nicht vor. Allerdings erläutern die Autoren, dass ein solcher Zusammenhang häufig nicht beobachtet

---

<sup>5</sup> Renato Minozzo, Luiz Irineu Deimling, Renato Santos-Mello, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, Volume 697, Issue 1, Pages 24-32, 2010

würde („tail increases in intensity but not in length as the dose of damage increases“). Die Bleibelastung lag im 2-Jahresdurchschnitt bei den Exponierten bei 43,17 µg/dl PbB (SD: 7,89) und bei der Kontrolle bei 5,41 µg/dl (SD: 2,27) und war sehr ähnlich zur aktuellen Belastung. Kayaalti et al. (2015) untersuchten bei 61 Arbeitern in der Türkei (Bleigussfirma in Ankara) einen möglichen Zusammenhang zwischen Blutbleibelastung und DNA Schäden anhand von peripheren Lymphozyten. Beim Comet-Assay wurden „Tail Intensity“, „Tail Moment“ und „DNA tail“ erfasst. Es wurde je ein signifikanter Zusammenhang zu den Blutbleiwerten hergestellt ( $p < 0,01$ ). Beim Rauchen wurde ein „davon unabhängiger“ DNA-schädigender Effekt ausgemacht. Der Blutbleigehalt war bei Rauchern erhöht. Der Blutbleiwert lag bei den Arbeitern im Mittel bei 12,56 µg/dl (Min: 1,8; Max: 48,1). Es wurde nach „niedrig“ und „hoch“ in der Bleibelastung differenziert ( $< 10$  µg/dl oder  $> 10$  µg/dl) und entsprechend dieser Gruppierung die Signifikanz der unterschiedlichen Befunde im Comet-Assay geprüft. Die Bewertung von „Rauchereffekten“ und „Bleiexpositionsbedingen Effekten“ als unabhängige Wirkungen kann von uns nicht nachvollzogen werden, da bei den Nichtrauchern ( $n=26$ ) (als beruflich Blei exponierte Personen bewertet) der Blutbleiwert bei nur 4,77 µg/dl lag. Somit war ein isolierter zytogenetischer Effekt von Bleibelastung bei Nichtrauchern aufgrund von deren niedrigen Bleiexpositionshöhe nicht möglich. Die Abgrenzung von raucherbedingten und bleibedingten Änderungen im Comet-Assay wurde nicht differenziert gezeigt.

### **6.2.7 Mehrere zytogenetische Endpunkte in kombinierter Testung**

#### Hsu et al., 2009

In einer Batteriefabrik in Taiwan wurde die Samenqualität von Fabrikarbeitern untersucht (Hsu et al., 2009). 80 Exponierte wurden 87 Nichtexponierten gegenübergestellt. Der PbB-Mittelwert der Exponierten lag bei  $40,2 \pm 12,8$  µg/dl und wurde in drei Gruppen unterteilt mit  $n=14, 38, 28$  für PbB-Werte von 21,3 (10,5-24,9), 37,3 (26,9-45,0) und 53,3 (45,7-70,9; je min-max. Spanne). Morphologische Abnormalitäten und DNA-Instabilität wurden dosisabhängig in signifikantem Ausmaß gefunden, auch nach Adjustierung um das Rauchverhalten, was einen relevanten Einfluss auf diese Parameter hat. Das Ausmaß der DNA-Denaturierung war nach Adjustierung in Korrelation zur PbB-Konzentration signifikant erhöht ( $p=0,011$ ), zusätzlich war der Anteil der Spermien mit erhöhter Empfindlichkeit für eine DNA-Denaturierung signifikant erhöht ( $p=0,021$ ). Ferner traten morphologische Abnormalitäten der Spermien und Spermienkopfabnormalitäten hochsignifikant gehäuft auf ( $p < 0,0001$ ).

#### Grover et al., 2010

Eine neuere Studie berichtet von gentoxischen Effekten von Blei bei Arbeitnehmer aus einer Batteriefabrik in Indien, die hauptsächlich damit beschäftigt waren, alte Batterien zu verschrotten (Grover et al., 2010). Die Raumluftexposition lag bei  $4,5$  µg Pb /m<sup>3</sup>. 90 Arbeitnehmer wurden ausgewählt, im Hinblick auf die Exposition, Lebensstil sowie medizinische und demographische Daten befragt und einer Kontrollgruppe aus der Allgemeinbevölkerung ohne bekannter Exposition gegenüber Blei, anderen Schwermetallen oder sonstigen gentoxischen Substanzen mit gleicher Altersgruppe und sozioökonomischem Status gegenübergestellt. Das Durchschnittsalter der Exponierten lag bei 34 Jahren (19-46 Jahre, das der Kontrollgruppe bei 31 Jahren (18-41 Jahre). Die Verteilungen (%  $< 30, \geq 30$ )

unterschieden sich (49 vs. 51 % bei der Kontrolle; 20 vs. 80 % beim Exponiertenkollektiv). In der Kontrollgruppe waren 42 % Raucher, im Exponiertenkollektiv 62 %. 53 % der Kontrollgruppe und 69 % der Exponierten tranken Alkohol. Es wurden verschiedene Tests auf Genotoxizität durchgeführt:

- Comet Assay, DNA Schäden waren im exponierten Kollektiv erhöht: Schweiflänge  $8,15 \pm 0,63 \mu\text{m}$  (Kontrolle;  $\pm$  SD) vs.  $17,86 \pm 0,88 \mu\text{m}$  (Exponierte), jedoch war nach Anwendung einer multiplen linearen Regression nur der Zusammenhang mit dem Alter signifikant.
- Die Mikronukleihäufigkeit in Mundschleimhautzellen war im Exponiertenkollektiv erhöht ( $2,97$  Promille  $\pm 0,98$ , Kontrolle;  $4,66 \pm 0,85$ , Exponierte). Der Effekt korrelierte hochsignifikant mit der täglichen Expositionsdauer ( $p < 0,0001$ ), weniger deutlich auch mit dem Alter. Die Korrelation mit der Gesamtexpositionsdauer („Years of exposure“) war negativ.
- Die Superoxiddismutaseaktivität (SOD) und die anderer anderer antioxidativen Enzyme unterschied sich signifikant (für SOD:  $4,07 \pm 0,60$ , Kontrolle vs.  $1,83 \pm 0,15$ , Exponierte).
- Die ALA-Aktivität im Urin war beim Exponiertenkollektiv erhöht ( $8,78 \pm 0,48$  vs.  $7,94 \pm 0,62$  Kontrolle; mg/g Kreatinin), während die ALAD-Konzentration in den Erythrozyten herabgesetzt war ( $13,51 \pm 0,46$ , Exponierte vs.  $17,1 \pm 1,00$ , Kontrolle;  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{L RBC}$ ).

Die Blutbleikonzentration lag beim Exponiertenkollektiv bei  $30,3 \pm 2,085 \mu\text{g}/\text{dl}$  und bei der Kontrolle bei  $3,211 \pm 0,263 \mu\text{g}/\text{dl}$ . Es ist davon auszugehen, dass früher höhere Blutbleikonzentrationen vorgelegen hatten.

#### Garcia-Lestón et al. (2012)

Garcia-Lestón et al. (2012b) zeigten in der oben bereits erwähnten Studie bei 148 Exponierten mit einem Blutbleigehalt von  $32 (\pm 1,09) \mu\text{g}/\text{dl}$  im Vergleich zu 107 Personen der Kontrollgruppe ( $3,65 \pm 0,41 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) signifikant ( $p \leq 0,01$ ) reduzierte ALAD (Units)  $41,40 \pm 2,28$  (gegenüber Kontrolle:  $91,19 \pm 4,63$ , hier liegen nur Werte zu 37 Personen vor), TCR-Mf ( $21,06 \pm 1,85$  vs.  $6,86 \pm 0,97$ ; siehe oben), Mikronuklei ( $19,77 \pm 0,28$  vs.  $17,80 \pm 0,32$  %) und DNAT (DNA im Comet-Schweif;  $5,72 \pm 1,85$  vs.  $3,75 \pm 0,19$  %). Die Hinweise auf oxidative Schädigungen waren nicht signifikant verändert gegenüber der Kontrolle. Es wurde ein deutlicher Einfluss von Polymorphismen bei Genen, die bei der DNA-Reparatur beteiligt sind, auf die Biomarker beobachtet.

#### Chinde et al. (2014)

Die indische Arbeitsgruppe um Grover (siehe oben) führte eine Studie auf gentoxische Effekte bei Bleibatteriearbeitern durch, bei denen periphere Lymphozyten auf Mikronuklei, Chromosomenaberrationen und im Comet-Assay getestet wurden. Spezifisch wurden auch Hinweise auf oxidative Schädigungen untersucht. Es wurden Korrelationen zum Blutbleiwert beschrieben. 200 Exponierte und Kontrollen wurden je erfasst. Die Exponierten waren zwischen 22 und 56 Jahre alt und waren zwischen 5 und 20 Jahren gegenüber Blei exponiert. Es lagen jeweils auch Symptome einer höheren Bleiexposition vor (einschließlich Gastritis, Erbrechen, Lethargie, Schwindel, schlechter Appetit, oder Kopfschmerz). Die tägliche Expositionsdauer war (nur) 6 Stunden und die Belastung lag hoch (bei  $114, 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Rauch-

und Alkoholgenuss unterschieden sich relevant zur Kontrollgruppe. Die Blutbleiwerte lagen bei  $30,1 \pm 4,13 \mu\text{g/dl}$  (Exponierte) gegenüber  $6,71 \pm 0,97 \mu\text{g/dl}$  (Kontrolle). Die % Schweiflänge bei DNA in  $\mu\text{m}$  betrug  $12,97 \pm 2,33$  gegenüber  $4,8 \pm 2,57$ . Die Mikronukleihäufigkeit war in den Lymphozyten (sowie in zusätzlich erfassten Zellen der Mundhöhle) signifikant ( $p < 0,01$ ) erhöht, die Chromosomenaberrationen (%/200 Metaphasen) ebenfalls. Ein relevanter Einfluss oxidativer Veränderungen wurde festgestellt. Es wurde ein relevanter Einfluss des Rauchens auf die Blutbleikonzentrationen ausgemacht.

#### Januzzi und Alpertung (2015)

Die Autoren betrachteten den Einfluss von Blei auf DNA Schäden und DNA Reparaturkapazität bei beruflicher Exposition in der Türkei. Die Exponiertengruppe bestand aus 25 Personen, die in einem Bleibatterielager arbeiteten, im Alter zwischen 22 und 55 Jahren. Eine Vergleichsgruppe, ebenfalls 25 Personen, mit gleicher Altersstruktur, gleichem Rauchverhalten (56% Raucher, 44% Nichtraucher), ähnlichem Alkoholkonsum (ca. 80% Nichttrinkende, 20% Trinkende) waren gewählt worden. Die Blutkonzentration der Exponierten lag bei  $28,58 \pm 3,78 \mu\text{g/dl}$  gegenüber der Kontrolle ( $3,58 \pm 0,08 \mu\text{g/dl}$ ). Die Werte im Comet-Assay (PBL moment DNA<sub>T</sub>%)  $\pm$ SE lagen bei  $9,95 \pm 0,03$  gegenüber der Kontrolle mit  $7,56 \pm 0,61$  ( $p \leq 0,05$ ) und im Provokationstest zur Auslösung von DNA Reparatur (DNA% Repair Capacity)  $\pm$  SE bei  $24,96 \pm 3,82$  im Vergleich zur Kontrolle mit  $48,22 \pm 4,41$  ( $p \leq 0,01$ ). Ähnlich wie bei Grover et al. (2010) wurde kein relevanter Einfluss des Rauchens ausgemacht.

### 6.3 Schlussfolgerungen zur Gentoxizität

Es sind derzeit keine eindeutigen Aussagen zur Frage möglich, welchen Einfluss das Rauchen auf den Blutbleiwert und auf die DNA-Schädigungen hat, da hierzu divergierende Aussagen vorliegen (vgl. z.B. Diskussion bei Chinde et al., 2014). Auch die Relevanz eines oxidativen Mechanismus wird kontrovers diskutiert und die Datenlage zur Rolle von Chromosomenaberrationen erscheint widersprüchlich. Aus den oben berichteten Studien wird jedoch ein Zusammenhang zwischen Blutbleikonzentration und zytogenetischen Effekten deutlich. Auf die Unsicherheiten und die unterschiedliche Qualität der Einzelstudien wird hingewiesen.

**Tabelle 4: Auswahl von in vivo-Befunden zu Gentoxizität bei beruflicher Exposition und zugeordnete Blutbleikonzentration als LOAEC**

Studie	Blutbleikonzentration ( $\geq$ LOAEC)	Endpunkt(e)
Vaglenov et al., 2001	25 $\mu\text{g/dl}$	Mikrokerne (BNMN)
Olevinska et al., 2010	43,17 $\mu\text{g/dl}$	Comet-Assay
Garcia-Lestón et al., 2012b	32 $\mu\text{g/dl}$	Reduzierte ALAD, T-Zell-Rezeptor-Mutationen, Mikronuklei, DNAT (Comet-



		Assay), Polymorphismus, DNA-Reparatur
Chinde et al., 2014	30,1 µg/dl	Comet-Assay; Mikronuklei Lymphozyten und Mundhöhle
Januzzi undAlpertunga, 2015	28,58 µg/dl	Comet-Assay; DNA-Reparatur

Bei heterogenen Einzelergebnissen und Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der jeweiligen Befunde sind zytogenetische Effekte bei Blutbleikonzentrationen von 30 µg/dl wahrscheinlich. Dies ist in Übereinstimmung mit neuerlichen internationalen Bewertungen (EPA, 2013; Safe Work Australia, 2014), wobei „Safe Work Australia“ Effektkonzentrationen bei 20-30 µg/dl ermittelt.

## 7 KANZEROGENITÄT

### 7.1 Tierexperimentelle Daten

#### 7.1.1 inhalativ

Mit inhalativer Exposition gegenüber Bleiverbindungen von Versuchstieren liegt nur eine einzelne Studie mit Bleioxid vor. Diese Studie wurde mit 50 männlichen Sprague-Dawley Ratten durchgeführt. Exposition bestand gegenüber  $5,3 \pm 1,7 \text{ mg/m}^3$  über 1 Jahr (5d/w; 6h/d; mittlere Partikelgröße 0,69 µm; MMAD 5,1 µm; Ganzkörperexposition). Es wurden keine Lungentumoren beobachtet und nur 1 Nierentumor. Auch bei Modifikation des Protokolls (Gabe von Tumorpromotoren oder Neutronenexposition durch nahebei befindlichen Reaktor) erhöhte die Tumorrare im Vergleich zu einer großen Kontrollgruppe nicht (Monchaux et al., 1997).

#### 7.1.2 oral

Einen Überblick über die vorliegenden Studien mit oraler Applikation liefert die folgende Tabelle 5. Teilweise konnten die Daten nur Sekundärveröffentlichungen (EPA, 1989) entnommen werden. Die meisten Studien genügen nicht den heutigen Standards und sind für quantitative Bewertungen nicht heranzuziehen. Auffällig ist, dass bei der überwiegenden Anzahl der Experimente Adenome und/oder Karzinome der Niere auftraten, in den Untersuchungen von Waalkes et al. (1995) auch in nicht zytotoxischen Dosierungen. Ferner ist bei der Untersuchung von Zawirska und Medras (1968) hervorzuheben, dass auch zahlreiche andere Tumorlokalisationen gefunden wurden. Einige Studien berichten z.B. von Gliomen, was wegen der seltenen Spontaninzidenz nach Greim (2007) bemerkenswert ist. Ferner ist auf das Auftreten einer Leukämie beim Affen und in einer der Rattenstudien zu verweisen, wobei die myeloische Leukämie in nicht humanen Primaten selten beobachtet wird (Greim, 2007).

**Tabelle 5: Studien zur kanzerogenen Wirkung von Blei bei oraler Verabreichung an Ratten**

Spezies, Stamm, Verabreichung, Dauer (inkl. Nachbeobachtung)	Dosis, Geschlecht und Anzahl/ Gruppe	Dosis in mg/ kg · d	Pb-Gesamt-dosis (g) <sup>6</sup>	Tumor-lokalisierung (Typ)	Tumorinzidenz (%) <sup>1</sup>	Bemerkung	Quelle
<b>Blei(II)acetat</b>							
Ratte, k. A. Futter, 2 Jahre	5: 100 ♂, 100 ♀ 5: 20 ♂, 20 ♀ 18 ppm: 50 ♂, 50 ♀ 62 ppm: 50 ♂, 50 ♀ 141 ppm: 50 ♂, 50 ♀ 548 ppm: 50 ♂, 50 ♀ 1130 ppm: 20 ♂, 20 ♀ 2102 ppm: 20 ♂, 20 ♀	0,225 <sup>2</sup> 0,39 1,40 4,78 10,88 42,27 79,65 162	0,06 0,06 0,2 0,8 2 7 14 26	Niere (meist Adenome, auch Karzinome)	0/200 0/40 0/100 0/100 5/50 (10 %) ♂, 0/50 ♀ 10/20 ♂ (50 %), 0/20 ♀ 16/20 ♂ (80 %), 7/20 (35 %) ♀	Erhöhte Letalität bei 500 bis 2000 ppm (nur ♂). Unveröffentlichte Studie, Originaldaten auf Nachfrage der EPA nicht auffindbar. Keine Angaben zu Körpergewicht, Futteraufnahme, Alter beim ersten auftretenden Tumor u. Zahl überlebender Tiere	Azar et al. 1973
Ratte, CD, Futter, 22 Monate	0 ppm: 50 ♂, 50 ♀ 10 ppm: 50 ♂, 50 ♀ 50 ppm: 50 ♂, 50 ♀ 100 ppm: 50		0 0,1 12	Noduläre und adenomatöse Tubulushyperplasien	0 0 1 ♂ 4/14 ♂ 7/15 ♂, 3/15 ♀	Auswertung nicht-neoplastischer Effekte; Neoplasien im kortikalen Epithel berichtet, aber keine Angaben zur	API, 1971

Spezies, Stamm,  Verab- reichung, Dauer (inkl. Nachbeob- achtung)	Dosis, Geschlecht und Anzahl/ Gruppe	Dosis in mg/ kg · d	Pb- Ge- samt dosis (g) <sup>6</sup>	Tumor- lokali- sation (Typ)	Tumorinzidenz (%) <sup>1</sup>	Bemerkung	Quelle
	♂, 50 ♀  1000 ppm: 50 ♂, 50 ♀					Inzidenz	
Ratte, Wistar  Futter, 1 Jahr (bis zu 629 d)	10 000 ppm: 20 ♂		34	Niere (1 Ade- nom, 14 Karzi- nome)	15/16 (94 %)	Keine Kontrollgruppe,  6 Monate: 4/20 Tiere †, Nierenschäden  Nach 6 Monaten: Alle Tiere mit chronischer zystischer Nephritis	Boylan d et al., 1962
Ratte, Wistar, Trink- wasser, 31 Wochen	0, 1, 100 mg/l: je 4-8 ♂ mit 0,2 % oder 4 % Calcium im Futter			Niere	100 mg/l, 4 % Ca:  3/5 ♂ mit Übergangsepithel hyperplasie,  2/5 ♂ mit invasivem Karzinom	Geringe Tierzahl, Effekt nur bei Ca- Hochdosis, die zur Nephrocalcinose führte	Bogden et al., 1991
Ratte, F344, Futter, bis 725 d	0: 213 ♂ , 214 ♀  500 ppm: 24 ♂ , 24 ♀  2000 ppm: 24 ♂ , 24 ♀  8000 ppm: 24 ♂, 24 ♀			Niere (nur maligne Tumore n)	0  0  11/24 ♂ 1/24 ♀  19/24 ♂ 4/24 ♀	Keine Wechselwirkung mit bekannten Kanzerogenen in weiteren untersuchten Gruppen	Fears et al., 1989

Spezies, Stamm, Verabreichung, Dauer (inkl. Nachbeobachtung)	Dosis, Geschlecht und Anzahl/ Gruppe	Dosis in mg/ kg · d	Pb-Gesamt-dosis (g) <sup>6</sup>	Tumor-lokalisierung (Typ)	Tumorinzidenz (%) <sup>1</sup>	Bemerkung	Quelle
Ratte, Fischer, Trinkwasser, bis zu 2 Jahren	0 ppm: 80 ♂ 50 ppm: 80 ♂ 250 ppm: 80 ♂ 1000 ppm: 80 ♂	0 2 10 40		Niere (Adenome und Karzinome)	0/55 (Aden. u. Carcin.) 0/42 5/52 (Aden.), 5/52 (Carcin.) 22/41 (Aden.), 24/41 (Carc.)	Erste Tumoren nach 18 Monaten	Fowler und Lipsky, 1999
Ratte, Wistar Futter, 24 Wochen	0 ppm: 10 ♂ 5000 ppm: 12 ♂ 10 000 ppm: 10 ♂		0 9 17	Niere	0/10 0/12 2/10 (basophile Tumoren) + 7/10 (chromophobe Tumoren)	Kurze Expositionszeit	Nogueira, 1987
Ratte, F344 Futter, 16, 24, 36, 52 Wochen	0 ppm: 50 ♂ 10 000 ppm: 50 ♂		63	Niere	1/5 ♂ nach 52 Wochen	Kontrolle: ohne Tumor Nur 5 o. 10 ♂ Expositionszeitraum	Tanner und Lipsky, 1984
Ratte, Wistar Futter, 18 Monate (bis Tod, längstens 26 Monate)	0: 19 ♂ 13 ♀ 3 - 4 mg/d: 94 ♂ 32 ♀	0 8,6 (60 d) 11,4 (ab 60. d) <sup>2, 5</sup>	1	Niere (Adenome u. Karzinome), Hirn, Hoden, endokrine Organe	Niere: 58/94 ♂ (46 %), 14/32 ♀ (38 %) Nebenniere: 23/94 ♂ 9/32 ♀ Hoden: 23/94 ♂ Prostata: 22/94 ♂	Auch 3 Gliome (Inzidenz nicht signifikant) Kontrolle: bis auf 2 Mammatumoren keine Tumoren	Zawirsk a und Medras , 1968

Spezies, Stamm, Verabreichung, Dauer (inkl. Nachbeobachtung)	Dosis, Geschlecht und Anzahl/ Gruppe	Dosis in mg/ kg · d	Pb-Gesamt-dosis (g) <sup>6</sup>	Tumoralokalisation (Typ)	Tumorinzidenz (%) <sup>1</sup>	Bemerkung	Quelle
Ratte, Wistar Futter Mehrere Gruppen: 60/162/307/504 d (bis zum Tod nach 60 – 572 d)	0: 47 ♂, 47 ♀ 3 mg/d	0 8,6 <sup>2</sup>	0,1 – 0,8	Niere, Lunge, Hypophyse, Hirn, Schilddrüse, Prostata, Brust, Nebenniere	109 Tumoren in 94 Tieren  Niere 12/94; Lunge: 15/94  Hypophyse: 17/94, Hirn, Gliome: 10/94, Schilddrüse: 11/94, Prostata: 11/94  Brust: 8/94, Nebenniere: 13/94	Fast nur Adenome, keine Karzinome.  Kontrolle (Alter bis 800 d): keine pathophysiologischen Veränderungen, keine Tumoren	Zawirska und Medras, 1972; Zawirska, 1981
Ratte, Long-Evans Trinkwasser, Lebenszeit	0 mg/l: 50 ♂ 50 ♀ 5 mg/l: 50 ♂ 50 ♀		0,1	Niere	0 0	Lebenszeit verkürzt, auch Inzidenz anderer Tumoren nicht erhöht	Kanisawa und Schroeder, 1969
Ratte, Sprague-Dawley, Trinkwasser, 76 Wochen	0: 16 ♂ 26 mg/l: 16 ♂ 2600 mg/l: 16 ♂	0 k. A. 195 <sup>2</sup>	0,4 38	Niere (Karzinome)	0 0 13/16 (81 %)	Niedrige Dosis: Kombinationsbehandlung mit Ethylharnstoff und NaNO <sub>2</sub>	Koller et al., 1985

Spezies, Stamm, Verabreichung, Dauer (inkl. Nachbeobachtung)	Dosis, Geschlecht und Anzahl/ Gruppe	Dosis in mg/ kg · d	Pb-Gesamt-dosis (g) <sup>6</sup>	Tumorkalisation (Typ)	Tumorinzidenz (%) <sup>1</sup>	Bemerkung	Quelle
Maus, Swiss, Trinkwasser, 280 d	0: 50 ♀ 50 ppm: 50 ♀ 1000 ppm: 50 ♀		0 0,1 1,4	Lymphozytäre Leukämie	24/50 34/50 38/50	Möglicher Hinweis auf immun-suppressiven Effekt von Blei	Blakley et al., 1987
Maus, B6C3F1, Trinkwasser, in utero bis 112. Woche	0: 25 – 35 ♂ u. ♀ 500 ppm: 25–35 ♂u. ♀ 750 ppm: 25–35 ♂u. ♀ 1000 ppm: 25–35 ♂u♀			Alle Tumoren	♂ u. ♀: Inzidenz von Nierentumoren dosisabhängig erhöht	Auch Hyperplasien des Tubulusepithels, andere Tumoren nicht vermehrt	Waalke et al., 1995
Maus, Wildtyp (MT+), Trinkwasser, 104 Wochen	0: 25 ♂ 1000 ppm: 25 ♂ 2000 ppm: 25 ♂ 4000 ppm: 25 ♂			Niere (Adenome und Karzinome)	0: 0 1000 ppm: 0 2000 ppm: 0 4000 ppm: 1/24	Metallothionein bildende Mäuse, Bildung von Pb-Ein-schlusskörpern in Nierenzellen, Inzidenz an Lebertumoren bei Pb-Exposition vermindert, andere unverändert	Waalke et al., 2004
Maus, MT-knockout, Trinkwasser, 104 Wochen	0: 25 ♂ 1000 ppm: 25 ♂ 2000 ppm: 25			Niere (Adenome und Karzinome)	0: 0 1000 ppm: 2/25 2000 ppm: 4 /25	Metallothionein-Knockout-Mäuse, Tubulushyperplasie häufiger als im Wildtyp,	

Spezies, Stamm, Verabreichung, Dauer (inkl. Nachbeobachtung)	Dosis, Geschlecht und Anzahl/ Gruppe	Dosis in mg/ kg · d	Pb-Gesamt-dosis (g) <sup>6</sup>	Tumor-lokalisierung (Typ)	Tumorinzidenz (%) <sup>1</sup>	Bemerkung	Quelle
	♂ 4000 ppm: 25 ♂				4000 ppm: 5/25	keine Bildung von Pb-Ein-schlusskörpern, Inzidenz an Lebertumoren bei Pb-Exposition vermindert, andere unverändert	
<b>Blei(II)subacetat</b>							
Ratte, Wistar, Futter, 24 Monate (hohe) bzw. 29 Monate (niedrige Dosis)	0: 14 ♂, 15 ♀ 1000 ppm: 16 ♂, 16 ♀ 0: 13 ♂, 13 ♀ 10000 ppm: 13 ♂, 11 ♀		10 97	Niere (Adenome und Karzinome)	0 5/13 ♂, 6/13 ♀ 0 6/7 ♂, 7/9 ♀	Mortalität in der hohen Dosis erhöht	van Esch et al., 1962
Maus, Swiss, Futter, 2 a	0 ppm: 25 ♂, 25 ♀ 1000 ppm: 25 ♂, 25 ♀ 10000/ 5000 ppm: 25 ♂, 25 ♀		0 2 22	Niere (Adenome und Karzinome)	0 6/25 ♂, 2/25 ♀ ♀ 1 Karzinom	Letalität (♂ca. 90 %, ♀> 60 %) in der Hochdosis trotz Dosisreduktion zu hoch für Auswertung	van Esch und Kroes, 1969

Spezies, Stamm,  Verab- reichung, Dauer (inkl. Nachbeob- achtung)	Dosis, Geschlecht und Anzahl/ Gruppe	Dosis in mg/ kg · d	Pb- Ge- samt dosis (g) <sup>6</sup>	Tumor- lokali- sation (Typ)	Tumorinzidenz (%) <sup>1</sup>	Bemerkung	Quelle
Ratte, bWistar, Futter, 20 Wochen (32 Woche n)	0: 24 ♂  1000 ppm: 24 ♂		2	Niere (Ade- nome und Karzi- no- me)	0  0	Erhöhte Tumorinzidenz durch 1000 ppm Pb-subacetat nach vorheriger Induktion durch EHEN <sup>3</sup>	Hiasa et al., 1983
Ratte, Sprague- Dawley, Futter, 79 Wochen	0: 30 ♂  10000 ppm: 30 ♂		73	Niere (Ade- nome und Karzi- no- me)	0  13/29 (45 %)	Gleichzeitige Gabe von Calciumacetat im Futter erhöht die Tumorinzidenz	Kasprz ak et al., 1985
Ratte, Wistar, Futter, Lebenszeit	0: 20 ♂  10 000 ppm: 40 ♂		97	Niere (Ade- nome und Karzi- no- me)	0  31/34 (91 %)		Mao und Molnar, 1967
Ratte, Wistar, Futter, 35 Wochen	1000 ppm: 25 ♂		3	Niere (Ade- nome und Karzi- no- me)	0, bei 6/25 jedoch präneoplastische Veränderungen	Erhöhte Tumorinzidenz durch Pb nach vorheriger Induktion durch EHEN <sup>3</sup>	Shirai et al., 1984
<b>Blei(II)nitrat</b>							
Ratte, Long- Evans, Trink- wasser, ab Geburt bis	0: 52 ♂  25 mg/l: 25 ♂		0,5	Alle sichtba- ren Tumore n	0: 10/50  25 mg/l: 7/43	Keine erhöhte Inzidenz insgesamt, keine Histopathologie durchgeführt	Schroe- der et al., 1970



Spezies, Stamm, Verabreichung, Dauer (inkl. Nachbeobachtung)	Dosis, Geschlecht und Anzahl/ Gruppe	Dosis in mg/ kg · d	Pb-Gesamt dosis (g) <sup>6</sup>	Tumorkon- lokali- sation (Typ)	Tumorinzidenz (%) <sup>1</sup>	Bemerkung	Quelle
Tod							
<b>Blei(II)dimethyldithiocarbamat</b>							
Ratte, F344, Futter, 2 a	0: 20 ♂, 20 ♀ 25 ppm: 50 ♂, 50 ♀ 50 ppm: 25 ♂, 25 ♀		0 0,2 0,4	Alle Tumoren	0 1 ♂Gliom 1 ♂, 1 ♀Gliom	Tumorraten nicht signifikant erhöht; keine Nierentumoren, MTD nicht erreicht	NCI, 1979
Maus, B6C3F1, Futter, 2 a	0: 25 ♂, 25 ♀ 25 ppm: 25 ♂, 25 ♀ 50 ppm: 25 ♂, 25 ♀		0 0,04 0,08	Alle Tumoren		Tumorraten nicht signifikant erhöht; keine Nierentumoren, MTD <sup>4</sup> nicht erreicht	NCI, 1979
Maus, B6C3F1 und B6AKF1, Futter, 18 Monate	0: 146 ♂, 171 ♀ 130 ppm		0,2	Retikulum- zellsarkome	B6C3F1: 0: 12/146 ♂ B63F1: 130 ppm: 5/16 ♂	Andere Tumorraten nicht signifikant erhöht; MTD <sup>4</sup> nicht erreicht	BRL, 1968

1: nur Tumoren mit statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) erhöhter Inzidenz; 2: als mg Pb/kg KG · d, unter Berücksichtigung des Pb-Gehalts der Basaldiät, nach Angaben in Cal EPA, 1997 und 2002, daher Abweichungen von der Abschätzung der täglichen Dosis gegenüber LDAI (2008); 3: EHEN: N-Ethyl-N-Hydroxyethylnitrosamin; 4: MTD: Maximum tolerated dose; 5: Dosiserhöhung nach 2 Monaten, Umrechnung nach EPA, 1989; 6: nach Angaben in EPA (1989).

### 7.1.3 dermal

Nur zu Bleinaphthenat ist eine tierexperimentelle Studie mit Applikation von Blei auf die (geschorene) Haut bekannt. Diese Studie zeigte neben lokalen Papillomen auch Nierenkarzinome und Adenome in der Maus (IARC, 2006). Uns sind keine weiteren Studien mit dermalen Exposition zur Prüfung der krebserzeugenden Wirkung von Blei und Verbindungen bekannt. Wegen der geringen perkutanen Aufnahme steht dieser Expositionspfad auch nicht im Vordergrund.

### 7.1.4 andere Applikationspfade

Es liegen einige tierexperimentelle Studien mit intratrachealer, subkutaner, intraperitonealer, intramuskulärer, interpleuraler und interbronchialer Applikation vor, die jedoch für eine Risikoquantifizierung nicht geeignet sind. Ergebnisse sind in IARC (2006) dokumentiert.

## 7.2 Humandaten

Die IARC (IARC 2006) sieht insgesamt begrenzte Hinweise („limited evidence“) im Menschen auf eine krebserzeugende Wirkung von anorganischen Bleiverbindungen, jedoch ausreichende Hinweise in experimentellen Tierstudien für anorganische Bleiverbindungen, insbesondere für Bleiacetat, Bleisubacetat und Bleiphosphat. Die Evidenz aus Tierstudien für Bleioxid und Bleipuder wird als inadäquat eingestuft (ebenso bei Bleiarsenat; hier ebenfalls nicht einbezogen. Wir klammern zudem die Bewertungen zu organischen Bleiverbindungen aus). Auf diesem Hintergrund können die bis zum Jahre 2004 (Auswertungsstand von IARC, 2006) erstellten epidemiologischen Studien wegen der nur begrenzten Aussagekraft für sich keine Basis für die Ableitung einer ERB darstellen, da sie offensichtlich alle mit zu vielen Unsicherheiten – für die Einstufung überhaupt, und damit für eine quantitative Betrachtung – verknüpft sind. In einer neueren Analyse für die IARC (Muhle and Steenland 2010) wurde cursorisch die neuere Datenlage geprüft und eine orientierende Schlussfolgerung gezogen, nach der sich kein wesentlich neueres Bild im Vergleich zu der Bewertung der IARC (2006) ergeben habe. Auch die Einbeziehung von neueren Studien, welche nach der jüngsten IARC-Analyse publiziert wurden (Bhatti et al., 2009; Bhatti et al., 2011; Boffetta et al., 2011; Gomes et al., 2011; Ilychova and Zaridze, 2012; Liao et al., 2016; McElvenny et al., 2015; Pukkala et al., 2009; Samkange-Zeeb et al., 2010; Santibañez et al., 2008; Southard et al., 2012; van Bommel et al., 2011a) verändert diese Einschätzung nicht. Erhöhte Risiken werden in manchen Studien für die Entitäten Lunge, Niere und Hirn beobachtet. Diese Risikoerhöhungen sind jedoch nicht konsistent. Konkurrierende berufliche Expositionen gegenüber Arsen, Cadmium sowie Chrom- und Nickel-Verbindungen, aber auch die eingeschränkte Möglichkeit, Lebensstilfaktoren insbesondere in Kohortenstudien angemessen berücksichtigen zu können, dürften zu teilweise nicht unerheblichen Verzerrungen geführt haben, so dass eine valide Ermittlung der allein aus der Bleiexposition resultierenden Gesundheitsrisiken oftmals nicht möglich ist.

### 7.3 Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

Es ist wahrscheinlich, dass Blei und seine anorganischen Verbindungen eine Genotoxizität besitzen und dass diese bei der Kanzerogenese eine Rolle spielt. Der exakte Mechanismus der Kanzerogenität von Blei ist jedoch nicht verstanden. Eine primäre Genotoxizität scheint nicht im Vordergrund zu stehen. Es ist jedoch von Interesse, dass in reparaturdefizienten Zellen (reduzierte NER) Mutationen durch Bleiacetat gezeigt werden konnten (Li et al., 2008; Lin et al., 2003). Ferner berichten García-Lestón et al. (2011) von Mutationen in T-Zell-Rezeptor Zellen in vivo bei beruflicher Exposition gegenüber Blei.

Sekundäre Mechanismen, wie die Störung der DNA-Synthese und der Reparatur (Beyersmann and Hartwig, 2008) und eine Interaktion mit DNA-bindenden Proteinen und Tumor-Suppressorproteinen (Beyersmann and Hartwig, 2008; Garcia-Lestón et al., 2010; NTP, 2011) sowie Entzündungsmechanismen (Chou et al., 2011) haben eine wichtige Bedeutung. Oxidative Schäden können zwar auftreten, sind jedoch bei niedrigen Konzentrationen und längerer Expositionsdauer sowohl in vitro (Hernández-Franco et al., 2011) wie in vivo (García-Lestón et al., 2012b) nicht notwendigerweise mit DNA-Schäden verbunden. Genexpressionen für antioxidante Enzyme in Blutzellen waren bei beruflicher Bleibelastung signifikant verändert (Kasperczyk et al., 2012). Auch im Gehirn konnten im Tierexperiment Schädigungen der antioxidativen Kapazität durch Blei festgestellt werden (Wang and Wang, 2011). Maligne Gliome, aber auch andere kanzerogene Effekte, werden auch mit immuntoxikologischen Mechanismen (Curran and Bertics, 2012; García-Lestón et al., 2012a; LaBreche et al., 2011) von Blei in Verbindung gebracht.

Der Prozess der oxidativen Schädigung kann jedoch auch indirekt laufen, zum Beispiel über die Inhibition der ALAD mit Folgewirkungen, die dann für die Generierung von ROS verantwortlich sind (Abd El-Monem and Ahmed Foaad, 2012; Haleagrahara et al., 2011). Es gibt ferner Hinweise, dass Polymorphismen bei der Ausprägung der Effekte bedeutsam sind (García-Lestón et al., 2012b; Shaik and Jamil, 2008; 2009).

Daneben kann Blei möglicherweise co-mutagen wirken (McNeill et al., 2007) und einen mitogenen Stimulus besitzen (Beyersmann and Hartwig, 2008; Greim, 2004).

Zusammenfassend schlussfolgern Garcia-Leston und Mitarbeiter (2010): „Although evidence of a genetic risk associated with lead exposure actually exists, there are still conflicting data on the conditions under which its genotoxicity becomes apparent.“

Dabei wird keine *prinzipielle* Unterscheidung zwischen metallischem Blei, Bleioxid und den verschiedenen anorganischen Bleiverbindungen getroffen, auch wenn die konkrete Evidenz (z.B. aus dem Tierexperiment) unterschiedlich ist. Die MAK-Kommission erkennt:

„Da bei allen Bleiformen die Freisetzung des Blei-Ions für die toxischen Wirkungen verantwortlich ist und die Genotoxizität sowohl für metallisches Blei als auch für seine anorganischen Verbindungen nachgewiesen wurde [Verweis auf Greim (2004)], ist von einer kanzerogenen Wirksamkeit auch von Blei selbst und seinen anderen anorganischen Verbindungen auszugehen“ (Greim, 2007).

Relevant ist, dass die zytogenetischen Effekte bei beruflicher Expositionshöhe nicht ausgeschlossen werden können. Viele epidemiologische Studien zu zytogenetischen Veränderungen basieren auf beruflichen Kollektiven, bei denen Blutbleiwerte um 20 - 40 µg/dl zu entsprechenden Veränderungen führten (vgl. Abschnitt 6.3).

In vitro-Studien bei niedriger Konzentration und entsprechend beobachteter Gentoxizität legen nahe, dass auch sekundär induzierte Kanzerogenese nicht als Hochdosisphänomen einzuordnen ist.

## 8 ABLEITUNG EINES AGW ODER EINES AGW-ANALOGEN WERTES

Weil nach Leitfaden (AGS, 2013) nur für eindeutig als Humankanzerogen eingestufte Substanzen (Kanz. Kat. 1A, 1B nach CLP) eine ERB maßgeblich ist, erhalten die Betrachtungen zur Kanzerogenität nur den Charakter von Plausibilitätsbetrachtungen und helfen bei der Interpretation, ob bei einem auf Basis nichtkanzero gener Wirkungen abgeleiteten Arbeitsplatzgrenzwert noch mit einem relevanten Krebsrisiko zu rechnen ist. Zur Quantifizierung kanzerogener Effekte verweisen wir auf Abschnitt 9.2.

Neurotoxizität wurde als relevanter Endpunkt für adverse Effekte nach beruflicher Exposition gegenüber Blei identifiziert. Andere Endpunkte (wie Immuntoxizität, kardiovaskuläre Effekte, Reproduktionstoxizität, und Nephrotoxizität) werden zum Teil bei ähnlichen Blutbleikonzentrationen gefunden wie Neurotoxizität. Die Ableitungen sind jedoch mit größeren Unsicherheiten verbunden, so dass es ausreicht, einen AGW auf Basis der eindeutig anerkannten neurotoxischen Effekte abzuleiten. Im Falle von Blei erhalten die beobachteten Effekte sekundärer Gentoxizität zusätzlich Bedeutung. Neben den klassischen „nichtkanzerogenen Endpunkten“ erhalten diese Wirkungen eine „Zwischenstellung“. Auch ohne sie quantitativ und qualitativ dem Krebsgeschehen in ausreichendem Maße zuordnen zu können, ist eine Erhöhung von DNA-Schäden oder die Beeinträchtigung der DNA-Reparaturfähigkeit ein adverser Effekt, vor dem ein AGW schützen sollte. Es wurde deshalb der Endpunkt gentoxischer Effekte einbezogen.

Schließlich wurde kein AGW als Luftgrenzwert abgeleitet, sondern ein BGW vorgeschlagen.

### 8.1 Gentoxizität

Wir gehen im Folgenden nach den Schlussfolgerungen aus Abschnitt 6.3 von einer LOAEC von 30 µg/dl für gentoxische Effekte aus. Dieser Orientierungswert wird durch verschiedene, in IARC (2006), in Garcia-Leston et al (2010) oder in dem vorliegenden Bericht genannte Studien unterstützt (García-Lestón et al., 2012b; Grover et al., 2010; Kasuba et al., 2012; Khan et al., 2010). Weitere Publikationen verweisen auf niedrigere Effektkonzentrationen (Manikantan et al., 2010; Pinto et al., 2000), bedürfen jedoch für eine quantitativ repräsentative und kausale Bewertung noch zusätzlicher Stützung. Es ist darauf zu verweisen, dass bei Kindern weitere Daten vorliegen, die bei geringeren Blutbleiwerten genetische Schäden dokumentieren; vgl. z.B. Kapka et al. (2007).

Als Unsicherheit ist festzuhalten, dass a) erhebliche individuelle Variabilität in der Zuordnung von gentoxischen Effekten und Blutbleiwert anzunehmen ist und dass b) alle vorliegenden Studien darunter leiden, dass die gemessenen Blutbleikonzentrationen nicht hinreichend die chronische Expositionshöhe widerspiegeln, so dass mit dem Parameter „Blutblei“ grundsätzlich nicht der ideale Parameter zur Belastungserfassung zur Verfügung steht.

## 8.2 Neurotoxizität:

### 8.2.1 LOAEC auf Basis der Tibia-Konzentration

Die oben angegebene Tibia-Bleikonzentration von 30 - 60 µg/g entspricht zugleich etwa der LOAEC für neurotoxische Effekte bei beruflicher Belastung. Dieser Wert lässt sich in einen Blutbleiwert von ca. 15 - 30 µg/dl übertragen (vgl. Abschnitte 4.1 und 0).

### 8.2.2 LOAEC auf Basis der Blutbleikonzentrationen

Die in Abschnitt 5.2 referierten Blutbleikonzentrationen müssen mit relevanten Unsicherheiten verbunden sein. Dabei ist von zentraler Bedeutung, dass der einfache, gemessene (oder auch für begrenzte Zeitperioden gemittelte) Blutbleiwert die chronische Belastungssituation nicht gut widerspiegelt und insofern ein unbefriedigendes Behelfsmaß zur Bewertung der chronischen Neurotoxizität ist. Erst wenn die Blutbleikonzentration aus dem CBLI berechnet wird (unter Zugrundelegen einer Expositionsdauer von 40 Jahren für das hier betrachtete Szenario), kann dieser Wert eine angemessene Information für die anzunehmende Expositionshöhe bei chronischer Bleibelastung am Arbeitsplatz darstellen.

Der konkret berichtete PbB- Wert aus einer Studie ist insbesondere dann nicht aussagekräftig, wenn:

- starke Veränderungen über die Zeit (frühere Belastung, aktuelle Belastung) anzunehmen sind,
- die Exposition zurückliegt, also zum Beispiel Effekte bei verrenteten Personen gefunden und bewertet werden sollen (Khalil et al., 2009a; Seo et al., 2014) ,
- parallel zur beruflichen Belastung sehr hohe (frühere) außerberufliche Bleibelastungen einzubeziehen sind,
- die Expositionsdauer kurz ist, so dass der Blutbleiwert im Wesentlichen nur die akute Bleibelastung widerspiegelt.

Die vorgenommenen neurologischen Verhaltenstests spiegeln andererseits (mit unterschiedlichem Gewicht) beides wider: sie sind Ergebnis chronischer und akuter Bleischädigung; jedoch korrelieren die chronischen Effekte besser entweder mit der *kumulierten* gewichteten Blutbleikonzentration oder aber mit der Konzentration von Blei im Knochen (Khalil et al., 2009a; Khalil et al., 2009b).

Bei hoher akuter Bleibelastung scheinen die Akuteffekte so zu dominieren, dass sich oftmals befriedigende Korrelationen in den Verhaltenstests ergeben. Bei niedrigeren aktuellen Blutbleiwerten können die Korrelationen schlechter sein, weil diese PbB- Werte für die kumulative Bleiexposition oft nicht ausreichend repräsentativ sind.

Shih et al. sprechen von einer *Maskierung der chronischen Effekte* bei hohen akuten Blutbleikonzentrationen im neurologischen Verhaltenstest (Shih et al., 2007).

Deshalb sind alle genannten Effektkonzentrationen, die direkt auf der Bewertung von Blutbleiwerten am Arbeitsplatz beruhen, sehr unsicher, führen zu widersprüchlichen LOAEC-Angaben und werden entsprechend kontrovers diskutiert.

Dies trifft auch auf die neuen Referenzwerte der EPA oder NTP zu, die Effektkonzentrationen ausschließlich mit der Blutbleikonzentration assoziieren, da hier am meisten Daten vorliegen, obwohl auch diese Fachgremien bestätigen, dass die entscheidenden neurotoxischen Effekte besser mit der kumulierten Exposition korrelieren.

Der Ausweis von Blutbleiwerten beinhaltet also zwangsläufig die genannte Unsicherheit. Wenn wir dennoch im Einklang zu bestehenden Bewertungsansätzen auch Studien heranziehen, in denen nur Blutbleiwerte ausgewiesen sind, so ist dieser grundsätzliche Mangel zu beachten.

Auf Basis einer umfassenden Auswertung von Studien zu neurologischen Effekten in Abhängigkeit von Blutbleiwerten des Erwachsenen nennt EPA (2006) einen Wert von 20 µg/dl für kognitive Beeinträchtigung und 15 µg/dl für motorische Beeinträchtigung (Haltungsschwankungen; „postural sway“), jeweils als LOAEC. 30 µg/dl werden als LOAEC für periphere neurologische Beeinträchtigungen genannt. Auch WHO (2000) berichten von Reduktionen in der Nervenleitgeschwindigkeit bei 30 µg/dl Blutblei bei beruflich Exponierten.

Angesichts der Unsicherheiten und der zugleich vorliegenden Daten zur Blutbleikonzentration ergeben sich keine großen Abweichungen, wenn die LOAEC nicht aus den Tibia-Bleiwerten, sondern aus den Blutbleiwerten direkt abgelesen wird. Hier kann eine LOAEC ≤ 30 µg/dl aus den Studien in Abschnitt 5.1 abgelesen werden. Angesichts der Heterogenität der Datensätze und der schwierigen Effekt- und Expositionserfassung wird mit Bezug sowohl auf die Knochenbleiwerte wie auf die Blutbleiwerte in Verbindung zu Effektdatenerfassung von beruflicher Neurotoxizität ein LOAEC von 30 µg/dl festgelegt.

### **8.2.3 Ableitung einer Konzentration ohne adverse neurotoxische Effekte durch Blei**

Es ist abzuwägen, welcher Extrapolationsfaktor für die LOAEC/NAEC-Extrapolation herangezogen werden sollte. Die ECHA-Guidance empfiehlt einen Faktor von mindestens 3: „When the starting point for the DNEL calculation is a LOAEL, it is suggested to use an

assessment factor between 3 (as minimum/majority of the cases) and 10 (as maximum/exceptional cases) (ECHA; R.8; 2013).

Die Wahl des schließlich verwendeten Extrapolationsfaktors kann über zwei Ansätze erfolgen:

1) direkt auf Basis der Blutbleikonzentration

Wenn unterstellt wird, dass ein Defaultfaktor von 3 auch bei einem Blutbleiwert mit LOAEC von 30 µg/dl zur Extrapolation vom LOAEC auf einen NAEC gilt, dann ist ein kleinerer Faktor gerechtfertigt, wenn die Hinweise zur Reduktion des Defaultfaktors als ausreichend angesehen werden. Dies ist nach Einschätzung einiger Fachleute der Fall; wegen einer nur schwachen Ausprägung der Effekte bei 30 µg/dl (LOAEC) wird ein Extrapolationsfaktor von 2 als angemessen betrachtet.

2) indirekt auf Basis der Korrelation von Luftbleikonzentration zu Blutbleikonzentration

Hierbei wird auf Luftkonzentrationen abgehoben, die im Falle von Blei nicht ausgewiesen sind. Nach OEHHA besteht jedoch zwischen Blutbleiwert und Luftbleiwert eine nichtlineare Beziehung (vgl. Tabelle 2). Der übliche Extrapolationsfaktor von einem LOAEC auf einen NAEC von 3 bei Luftwerten entspricht bei Blei somit wegen der Nichtlinearität einem Faktor 2 im Blut. Aus diesem Grunde kann der LOAEC im Blut durch einen Faktor 2 dividiert werden, um den NAEC abzuschätzen.

Es ergibt sich ein NAEC von 15 µg/dl unabhängig davon, welcher Begründungslinie der Vorzug gegeben wird.

## 9 EXPOSITION – RISIKO – BEZIEHUNG BEI KREBSERZEUGENDER WIRKUNG

### 9.1 Krebslokalisation mit Humanrelevanz und quantifizierbaren Krebsinzidenzen

IARC (2006) sieht insgesamt begrenzte Hinweise („limited evidence“) im Menschen auf eine krebserzeugende Wirkung von anorganischen Bleiverbindungen, jedoch ausreichende Hinweise in experimentellen Tierstudien für anorganische Bleiverbindungen, insbesondere für Bleiacetat, Bleisubacetat und Bleiphosphat (zusätzlich Bleichromat; diese Verbindung ist in der vorliegenden Bewertung jedoch ausgeklammert). Die Evidenz aus Tierstudien für Bleioxid und Bleipuder wird als inadäquat eingestuft (ebenso bei Bleiarsenat; hier ebenfalls nicht einbezogen). Wir klammern zudem die Bewertungen zu organischen Bleiverbindungen aus). Auf diesem Hintergrund können die bis zum Jahre 2004 (Auswertungsstand von IARC, 2006) erstellten epidemiologischen Studien wegen der nur begrenzten Aussagekraft für sich keine Basis für die Ableitung einer ERB darstellen, da sie offensichtlich alle mit zu vielen Unsicherheiten – für die Einstufung überhaupt, und damit für eine quantitative Betrachtung – verknüpft sind.

In einer neueren Analyse für die IARC (Muhle and Steenland, 2010) wurde cursorisch die neuere Datenlage geprüft und eine orientierende Schlussfolgerung gezogen, nach der sich kein wesentlich neueres Bild im Vergleich zu der Bewertung der IARC (2006) ergeben habe.

Dabei wurden einige neue Studien einbezogen, nicht jedoch die Ergebnisse von Boffetta et al. (2011), Liao et al., (2014), Santibanez et al.,(2008), Southard et al. (2012), Bhatti et al. (2009; 2011), Ilychova und Zaridze (2012), Samkange-Zeeb et al., (2010), Taha et al., (2015) und die Schlussfolgerungen aus NHANES III (van Bemmelen et al., 2011b) und Gomes et al. (2011).

### 9.2 Quantifizierung einer ERB

#### 9.2.1 Tierexperiment

Die kanzerogene Potenz wird häufig anhand des Unit Risks quantifiziert. Von der EPA (2006) wurde wie in früheren Bewertungen kein Unit Risk abgeleitet, da die Datenbasis dafür aus mehreren Gründen als zu unsicher angesehen wird (Übertragbarkeit der Befunde von Hochdosisgruppen im Tierversuch, toxikokinetische Unterschiede in der Resorption von Blei bei Versuchstieren und beim Menschen, insbesondere bei Berücksichtigung altersabhängiger Unterschiede beim Menschen; bei Pfad-zu-Pfad-Übertragung zur Berechnung eines Unit Risks für inhalative Exposition außerdem Unsicherheiten im Hinblick auf die inhalative Resorption luftgetragener Bleiverbindungen).

Als einzige Organisation hat die kalifornische Umweltbehörde Unit-Risk-Berechnungen vorgenommen (Cal EPA, 1996, 1997, 2002). Die Risikoquantifizierungen stützen sich auf Untersuchungen an Ratten und die dort beobachtete erhöhte Inzidenz von Nierentumoren.



In der ersten Risikoquantifizierung (Cal EPA, 1996, 1997) wurden die Daten von Azar et al. (1973) verwendet (siehe Tabelle 6).

### **Cal EPA (1996, 1997)**

Die Studie liegt nur als zusammenfassender Bericht in einem Tagungsband vor und lässt einige Angaben zur Methodik und Auswertung offen. Daher kann nach Angaben der US EPA (1989) die Tumorzinzidenz nur auf die Zahl der anfänglich eingesetzten Tiere bezogen werden. In dieser Studie wurde eine ausreichende Anzahl von Dosisgruppen pro Dosis verwendet und die Tiere wurden ausreichend lange Zeit oral mit dem Futter exponiert. In den drei höchsten Dosierungen entsprachen die Tierzahlen mit je 20 Männchen und Weibchen/Dosis allerdings nicht den heutigen Anforderungen an eine Kanzerogenitätsstudie.

Es zeigte sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, deren Verlauf für einen nicht-linearen Zusammenhang spricht. Bei niedrigen Dosen traten in diesem wie auch in mehreren anderen Versuchen (Tabelle 6) keine Nierentumoren auf. In den höchsten drei Dosierungen, in denen bei männlichen Tieren Tumoren auftraten, war die Mortalität erhöht (50 – 80 % im Vergleich zu durchschnittlich 36 % in den übrigen Gruppen mit Ausnahme einer zweiten Kontrollgruppe).

Aus der Bleidosis im Futter wurden mittels Standardannahmen zu Futterraufnahme und Körpergewicht der Tiere oral zugeführte Körperdosen ermittelt, die mittels allometrischem Scaling (Basis: Körperoberfläche) in humanäquivalente Körperdosen (HED) umgerechnet wurden.

Die Berechnung des Unit Risk erfolgte auf Basis der Tumorzinzidenzen an männlichen Tieren mit einem linearisierten Multistage-Modell. Die Anpassung (Polynom dritten Grades) ergab als MLE (Maximum Likelihood Estimate) für den "Slope Factor" den Wert von 0 und als UCL ("Upper 95 % Confidence Limit") des "Slope factors" einen Wert von  $8,5 \cdot 10^{-3}/(\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{d})$ .

Mit zusätzlichen Standardannahmen für Körpergewicht (70 kg) und Atemrate (20 m<sup>3</sup>/d), der Annahme gleicher oraler Resorptionsraten bei Ratten und erwachsenen Menschen sowie einer gegenüber der oralen Resorption fünffach höheren Resorption bei Inhalation von Bleiverbindungen ergab sich aus dem UCL als Obergrenze zur Abschätzung des Krebsrisikos ein Unit Risk bei inhalativer Aufnahme von  $1,2 \cdot 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$  (Cal EPA, 1996, 1997).

Die Unsicherheit der Abschätzung ergibt sich aus der erhöhten Mortalität in den Dosierungen, bei denen Tumoren festgestellt wurden, sowie wegen fehlender Informationen zur kanzerogenen Wirkung über den inhalativen Pfad. Darüber hinaus beinhaltet die Pfad-zu-Pfad-Übertragung erhebliche Unsicherheiten im Hinblick auf toxikokinetische Unterschiede zwischen oraler und inhalativer Aufnahme. Dazu kommen Hinweise auf eine starke Nichtlinearität der Dosis-Wirkungs-Kurve mit fraglicher kanzerogener Wirkung im Niedrigdosisbereich und Hinweise darauf, dass sekundär gentoxische sowie epigenetische Wirkungen erheblich zu der insgesamt schwachen gentoxischen Wirkung von Blei beitragen. Diese beiden Faktoren sprechen zwar für sich genommen nicht gegen eine Unit-Risk-Berechnung, erhöhen aber zusammen mit den anderen genannten Faktoren weiter die Unsicherheit in der Bewertung.

Für die Unit-Risk-Ableitung der **Cal EPA (2002)** wurden außer den genannten Befunden an männlichen Ratten aus der Studie von Azar et al. (1973) weitere Daten herangezogen (Tabelle 6). Mit einer entsprechenden Berechnung des UCL wie oben wurde aus diesen Daten ein Unit Risk von  $0,047/(\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{d})$  als geometrisches Mittel berechnet. Eine Pfad-zu-Übertragung erfolgte in diesem Fall nicht, da das Unit Risk zur Ableitung eines NSRL (No Significant Risk Level) für die orale Aufnahme herangezogen wurde.

**Tabelle 6: Abschätzung der kanzerogenen Potenz q für Versuchstiere und Menschen auf Basis der Inzidenz von Nierentumoren nach oraler Verabreichung von Blei(II)acetat oder -subacetat.**

Studie <sup>a</sup>	Spezies/ Geschlecht	Kanzerogene Potenz q (mg Pb/kg · d) <sup>-1</sup>	
		q <sub>Versuchstier</sub>	q <sub>human</sub>
Azar et al., 1973	Ratte, männlich	<b>0,0029</b>	<b>0,015<sup>b</sup></b>
	Ratte, weiblich	<b>0,00044</b>	<b>0,0026</b>
Fowler und Lipsky, 1999	Ratte, männlich	<b>0,015</b>	<b>0,085</b>
van Esch et al., 1962, niedrige Dosis	Ratte, männlich	<b>0,048</b>	<b>0,25</b>
	Ratte, weiblich	<b>0,048</b>	<b>0,28</b>
van Esch et al., 1962, hohe Dosis	Ratte, männlich	0,0079	0,041
	Ratte, weiblich	0,01	0,058

• a: nähere Angaben siehe Tabelle 2-1;

b: die fett gedruckten Werte wurden zur Berechnung eines geometrischen Mittels der kanzerogenen Potenz beim Menschen von  $0,047 (\text{mg Pb}/\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$  herangezogen.

Die Studie von Azar et al. (1973) ist bereits oben bewertet worden. Die Studie von Fowler und Lipsky (1999) liegt nicht im Original, sondern nur als Zusammenfassung der Cal EPA (2002) vor und kann daher nur eingeschränkt bewertet werden. Nach Angaben der Cal EPA (2002) wurde in der Studie die Zahl der Tiere, die auf Tumoren hin untersucht wurden, nicht ausdrücklich angegeben und konnte nur aus anderen Angaben erschlossen werden. Aus der Studie von van Esch et al. (1962) wurden nur die Daten der Niedrigdosisgruppe in die Berechnung des mittleren Unit-Risks einbezogen; somit beruht diese Berechnung auf nur einer Dosis.

Auf Basis der Studie von Azar et al. (1973) leiten wir ein Risiko für Nierenkrebs ab, wobei hier eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation vorzunehmen ist. Die Studie von Azar et al. stellt zwar nicht die Basis dar, bei der die höchste Inzidenz im Tierversuch vorgefunden wurde, ist aber die Studie, die am meisten Daten zum Niedrigexpositionsbereich einschließt. Aus diesem Grund kann die Sublinearität der Dosis-Wirkungsbeziehung durch Wahl einer niedrigeren POD einbezogen werden. Über die Anwendung der Benchmarkmethode (Multistage Cancer

Model) ergibt sich eine  $BMD_{01}$  von 12 mg/kg x d (zugeführte Dosis). Wir unterstellen, dass die Resorption über den oralen Pfad etwa identisch ist zu der Resorption über den Inhalationspfad, so dass die Umrechnung auf eine resorbierte Dosis entfallen kann. Die genannte Dosis in der Ratte ist über allometrisches Scaling in eine humanäquivalente Dosis umzurechnen:  $HBMD_{01} = 3 \text{ mg/kg x d}$  und für eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung (Arbeitsplatz-szenario) zu transformieren:  $(\cdot 70/10; \cdot 7/5; \cdot 52/48; \cdot 75/40) = 60 \text{ mg/m}^3$ .

Daraus ergeben sich bei linearer Extrapolation Risiken in Höhe von:

- Toleranzrisiko (4:1000) 24 mg/m<sup>3</sup>
- Akzeptanzrisiko (4:10000) 2,4 mg/m<sup>3</sup>
- Akzeptanzrisiko >2013 (4:100000) 240 µg/m<sup>3</sup>

Nach dieser Berechnung würde bei den derzeit diskutierten Arbeitsplatzgrenzwerten trotz linearer Extrapolation kein relevant erhöhtes Krebsrisiko mehr zu befürchten sein.

Eine Abschätzung anhand von Daten zu Mäusen (Nierenkrebs) bestätigte diese Quantifizierung: Auf Basis der Untersuchungen von Waalkes et al. (1995; 2004) wurde eine Modellierung des Nierenkrebsrisikos für erwachsene Mäuse über Lebenszeit vorgenommen, wobei alle renalen proliferativen Läsionen (RPL) zu Grunde gelegt wurden. Es ergab sich ein Extra Risk von 5 % bei einer Dosierung von 190 mg/kg BW/d bei Anwendung des Multistage Krebsmodells (BMDS-software, Version 1.4.1c). Diese Berechnung wurde in der Sekundärliteratur dokumentiert (Healey, 2009). Vermutlich wurde hierbei die BMDL berechnet und nicht, wie in der ERB-Methodik vorgesehen, die BMD. Damit würden sich höhere Werte bei Verwendung der BMD ergeben. Für die überschlägige Rechnung wurde jedoch der dokumentierte POD übernommen. Es ergab sich:

5 % Risiko Maus: 190 mg/kg x d

Scaling: Maus/ Mensch: Faktor 7 :  $190/7 = 27 \text{ mg/kg x d}$

Umrechnung in Luftkonzentration ( $10 \text{ m}^3 / 70 \text{ kg Körpergewicht}$ ):  $190 \text{ mg/m}^3$

Unterstellung identischer Resorption oral und inhalativ (keine Korrektur)

Arbeitsplatzszenario –Anpassung:  $\cdot 75/40; 52/48, 7/5 = 540 \text{ mg/m}^3$

Lineare Umrechnung von 5 % auf 4 %:  $432 \text{ mg/m}^3 = 4\%$ ;

$43 \text{ mg/m}^3 = 4 \text{ Promille}$ ,

$0,4 \text{ mg/m}^3 = 4:100000$

Diese Berechnung bestätigt die mittels der Daten von Azar et al. (1973) abgeschätzte Größenordnung für das Krebsrisiko. Wir verweisen auf die besonders vorsichtigen Annahmen (BMDL statt BMD und alle RPL statt nur Adenome/Karzinome).

### 9.2.2 Epidemiologische Daten

Die Humandaten ergeben zwar einen Hinweis auf ein mögliches Nierenkrebsrisiko bei beruflicher Exposition gegenüber Blei. Sie lassen jedoch keine hinreichend sichere Quantifizierung zu. Wegen der ungenauen Expositionsdaten, dem unklaren quantitativen

Zusammenhang zwischen zytogenetischen Effekten und Tumorigenität und wegen der unzureichend begründbaren Widersprüche der vorliegenden Humandaten sind die Mindestkriterien nach Leitfaden (ERB) nicht erfüllt.

## 10 ERB / RISIKOQUANTIFIZIERUNGEN UND OEL ANDERER ORGANISATIONEN

### 10.1 WHO (WHO, 2000)

Die Weltgesundheitsorganisation („Air Quality Guidelines“) schlagen 10 µg PbB /dl als kritische Konzentration vor, deren Unterschreitung vor allem zum Schutz von Kindern erforderlich sei, was jedoch auch ausreichenden Schutz für Erwachsene bieten könne. Nach einer Umrechnung von Luftblei in Blutblei assoziieren die Autoren, dass 1 µg/m<sup>3</sup> mit einem Beitrag von 5 µg/dl PbB zu verknüpfen sei. Dabei wurden jedoch auch indirekte Quellen der Bleiaufnahme (Luft/Deposition/ orale Bleiaufnahme) einbezogen. Wegen dieses indirekten Beitrags und der bestehenden Hintergrundbelastung von 1-3 µg/dl PbB wird Jahresmittelwert von 0,5 µg/m<sup>3</sup> als Luftqualitätskriterium benannt. Direkt sieht die WHO bei 1 µg/m<sup>3</sup> Pb in der Luft einen Beitrag von ca. 1,6 µg/dl PbB. Diese Werte gelten für den Niedrigkonzentrationsbereich. Die Kanzerogenität wird aus der Bewertung ausgeklammert. Adverse Effekte beim Erwachsenen (einschließlich beruflich exponierter Kollektive) sieht die WHO bei 15-30 µg PbB/dl (als Effektkonzentration).

Im Global Health Report der WHO (2009)<sup>6</sup> wird in Annex A Bleiexposition als zentrales Problem aufgelistet. Auf die Effekte beim Erwachsenen (Blutdruckveränderung) wird ausdrücklich verwiesen. Die Adversität kleiner Änderungen auf den Blutdruck wird in der Veröffentlichung kritischer gesehen als in früheren Bewertungen, nachdem hier keine Wirkungsschwelle bis hin zu Blutdruck von 115/75 (mm Hg) in einer umfassenden Metaanalyse gefunden wurde. Ein Blutbleiwert von weniger als 1 µg/dl wird als „ideal“ bezeichnet, jedoch sei eine Begrenzung auf 5 µg/dl PbB konsistent mit der derzeitigen epidemiologischen Evidenz.

### 10.2 EU (LDAI, 2008)

In einem freiwilligen Risk Assessment Report durch die „Lead Risk Assessment Working Group) wurde 2008 eine Bewertung (u.a.) zur Humantoxizität von Blei bei der EU vorgelegt. Hinsichtlich wiederholter Exposition beim Arbeitnehmer wurden zusammenfassend als NOAEL bewertet (Abschnitt 4.1.3.2.4 des Reports):

Niereneffekte NOAEL 60 µg/dl

Hämatologische Effekte NOAEL 50 µg/dl

Effekte auf das Nervensystem NAOEL 40 µg/dl

Auf dieser Basis wurden 40 µg/dl für die „repeated dose toxicity“ als Bewertungsmaßstab herangezogen.

Hinsichtlich Reproduktionstoxizität wurden folgende NOAEL abgeschätzt (Abschnitt 4.1.3.2.7 des Reports):

Männliche Erwachsene, Reproduktion, NOAEL, 45 µg/dl

Weibliche Erwachsene, Reproduktion, NOAEL, 30 µg/dl

---

<sup>6</sup> [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_Front.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_Front.pdf)

Nervensystem, Fetale Effekte während der Schwangerschaft, NOAEL, 10 µg/dl.

Der Endpunkt der Mutagenität wurde zusammenfassend als nicht relevant eingeordnet: „*do not present a concern for mutagenicity (conclusion ii)*“, (vgl. Abschnitt 4.1.3.2.5 des Reports).

Zum Endpunkt der Kanzerogenität (vgl. Abschnitt 4.1.3.2.6 des Reports) wird zunächst darauf verwiesen, dass die Evidenz aus Humanstudien bei Expositionshöhen, wie sie am Arbeitsplatz auftreten, im Allgemeinen negativ seien. Die Erkenntnisse aus dem Tierversuch für lösliche Bleiverbindungen habe allerdings Kanzerogenität gezeigt. Für Nierenkrebs (wie er in Nagern gefunden wurde) und für Magenkrebs (Verdachtsmoment beim Menschen) wird die Argumentation vertieft geführt:

Bei Nierenkrebs wird ausgeführt, dass hier krebserzeugende Wirkungen unwahrscheinlich seien, ohne dass zuvor nephrotoxische (nichtkanzerogene) Effekte gefunden würden. Diese tauchten jedoch erst bei oder über 65 µg/dl PbB auf, so dass keine Arbeitsplatzrelevanz bestehe, wenn denn überhaupt die im Tier beobachteten kanzerogenen Effekte übertragbar seien. Schlussfolgerung „*There is no concern for kidney cancer in workers (conclusion ii)*.“

Für Magenkrebs wird insgesamt keine ausreichende Evidenz gesehen: „*There is inadequate evidence of excess cancer risk in the occupational setting and this results in a conclusion (i) finding for this endpoint.*“

Die vorliegende Bewertung kommt zu nichtkanzerogenen und kanzerogenen Endpunkten zu abweichenden quantitativen und qualitativen Ergebnissen und (damit zu) anderen Schlussfolgerungen. Es ist zu beachten, dass zahlreiche neuere Arbeiten seit der Auswertung von LDAI vorliegen. Wo maßgeblich, wurden abweichende Interpretationen der Datenlage bei der jeweiligen Thematik diskutiert.

### 10.3 RAC/SEAC (2011)

RAC/SEAC (2011) schlagen Beschränkungen für Blei im Juwelierbereich vor. Eine Bewertung des Risikos am Arbeitsplatz wird nicht vorgenommen. Als kritischer Endpunkt wird die Entwicklungsneurotoxizität bei Kindern angesehen. Weil nach RAC/SEAC kein sicherer Schwellenwert für diesen Wirkungsendpunkt angegeben werden kann, wird statt eines DNEL ein DMEL abgeschätzt, der (bei chronischer Belastung) bei 0,16-9,22 µg/kg x d (je nach Alter des Kindes) anzusiedeln sei und der der kleinsten messbaren Veränderung in der Blutbleikonzentration gegenüber 5 µg/dl entsprechen soll. Um einen ausreichenden Sicherheitsabstand (MoE) gegenüber belegten Effektkonzentrationen zu gewährleisten, wird die Meinung der EFSA (2010, siehe unten) übernommen, dass eine Dosis von 50 ng Blei/kg x d ausreichend niedrig sei, um mit einem nicht mehr nennenswerten Zusatzrisiko („sufficiently low to ensure no appreciable risk“) zu rechnen. RAC/SEAC berichten die Einstufungen und Bewertungen von Bleiverbindungen nach IARC (2006) und LDAI (2008) zur Kanzerogenität, machen jedoch keine abschließende Aussage zu dem Endpunkt. Hinsichtlich der Gentoxizität verweisen sie auf widersprüchliche Befunde und benennen sekundäre gentoxische Effekte (Störung der DNA Reparatur) als Hintergrund für erhöhte DNA-Schäden nach Exposition gegenüber Blei.

#### 10.4 EFSA (2010)

In einer neueren Bewertung der EFSA wurde für verschiedene nichtkanzerogene Endpunkte die maximal tolerierbare Belastung von Blei in Nahrungsmitteln abgeschätzt. Dabei wurden für Erwachsene insbesondere die Endpunkte Kardiovaskuläre Erkrankungen/ Blutdruckveränderung und Nierentoxizität (chronische Nierenerkrankung als Folge) erfasst.

Für die Bewertung von Blutdruckveränderungen wurde eine Benchmark-Kalkulation eines 1 % Inzidenzniveaus als BMDL durchgeführt. Es ergab sich eine BMDL<sub>01</sub> von 3,6 µg/dl. Dabei ist zu beachten, dass auch Daten zur beruflichen Exposition eingingen: Eine Studie von Glenn et al. (2003) führte zu einer BMDL<sub>01</sub> von 7,8 µg/dl (oder als BMD 13,3 µg/dl), also nicht zu relevanten Abweichungen bei diesem Kollektiv.

Bei Niereneffekte wurde eine BMDL<sub>10</sub> (Default für quantale Daten) als Basis errechnet. Diese lag bei 1,5 µg/dl nach Adjustierung um Cadmiumbelastungen.

#### 10.5 SCOEL (2002)

Das SCOEL (2002) erstellte eine Empfehlung für einen Arbeitsplatzgrenzwert für Blei und seine anorganischen Verbindungen. Dieser Wert wird derzeit (2015) überarbeitet und die Begründung ist nicht mehr als maßgeblich zu betrachten.

#### 10.6 ACGIH (2001)

Der TLV-TWA zu Blei (elementares Blei, gilt auch für anorganische Bleiverbindungen) wurde von ACGIH 2001 veröffentlicht und beträgt 50 µg/m<sup>3</sup> und wurde bereits 1993 in dieser Höhe vorgeschlagen. Er basiert auf dem Biologischen Expositionsindex (BEI) und wurde auf eine Luftkonzentration umgerechnet. ACGIH geht davon aus, dass bereits die Einhaltung von Konzentrationen von bis zu 40 µg Blei/ dl Blut eine Minimierung adverser Effekte bedeutet und wollen mit der Luftkonzentration von 50 µg/m<sup>3</sup> Konzentrationen im Blut von bis zu 30 µg Pb/dl einhalten (BEI). Der Wert soll gesundheitlich nachteilige Effekte minimieren, die auf Blutveränderungen, reduzierter Nervenleitgeschwindigkeit, peripherer Neuropathie, möglichen Nierendysfunktionen, Störungen der Spermatogenese, Beeinträchtigungen der intellektuellen Entwicklung bei Kindern, die während der Schwangerschaft exponiert waren. Für die krebserzeugende Wirkung wird speziell auf lösliche Bleiverbindungen Bezug genommen. Eine quantitative Einordnung des Krebsrisikos erfolgt dabei nicht. Die Autoren verweisen darauf, dass zur Einhaltung des BEI nicht nur die Luftkonzentration eingehalten werden müsse, sondern zugleich Begleitmaßnahmen zur Begrenzung anderweitiger Bleiexposition erfolgen müssten. Als Korrelation zwischen Blutblei und Luftbleikonzentration wurde (bei Betonung der Unsicherheiten) angenommen, dass 0,19 µg Pb/dl Blut pro µg Pb/m<sup>3</sup> als Steigungsmaß heranzuziehen sei (50 µg/m<sup>3</sup> würden danach alleine 9,5 µg Pb/dl beitragen, die weiteren Beiträge zum BEI kämen aus anderen Quellen; eine weitere Absenkung, etwa auf 25 µg/m<sup>3</sup> würde mit einer nur geringfügigen weiteren Reduktion der Bleibelastung assoziiert).

### 10.7 U.S.EPA (IRIS)

Die EPA (2004) schlussfolgert aus der Datenlage, es sei nicht angemessen, eine RfD (orale Applikation) festzulegen, da Veränderungen bei einigen Blutenzymen und Aspekte bei der frühkindlichen Neurotoxizität bei so niedrigen Blutbleikonzentrationen auftreten könnten, dass kein Schwellenwert anzugeben sei („*essentially without a threshold*“). Ein RfC für Blei ist nicht verfügbar. Die Kanzerogenität wird ebenfalls nicht nach Wirkstärke bewertet, sondern nur die Klassifizierung als „probable human carcinogen“ ausgewiesen und die Übereinstimmung mit der (ebenfalls nur qualitativen) NTP-Bewertung erwähnt. Die Humandaten werden zu dem Zeitpunkt der Bewertung (1993) als inadäquat für eine Einstufung angesehen, die Tierdaten als „*sufficient evidence*“. Von einer Risikoquantifizierung wird abgeraten. Hinweise auf neuere Ansätze zur Bewertung der kanzerogenen Wirkstärke sind mit Stand von 2004 ergänzt. Die neue NTP-Bewertung (NTP, 2012) ist noch nicht in IRIS berücksichtigt.

### 10.8 U.S.EPA (National Ambient Air Quality Standards) 2008

EPA (2008) verweist auf die initiierten Neubewertungen in beauftragten Gremien (EPA, 2006) und erwähnt, dass der „primary standard“ für Blei auf eine Luftkonzentration von 0,15 µg/m<sup>3</sup> abgesenkt werden solle, in Zusammenhang mit einem Bleiwert für „total suspended matter“. Die Kanzerogenität wird in diesem Zusammenhang nicht quantitativ berücksichtigt. Die Ableitung des NAAQS basiert insbesondere auf IQ-Verschlechterung durch Bleiexposition von Kindern.

### 10.9 U.S.EPA (Integrated Science Assessment) 2013

Es liegt eine neuere Bewertung der EPA (2013) vor, in der differenziert nach Endpunkt, Ausmaß der (Un-) Sicherheit und assoziiertem Blut- oder Knochenbleiwert eine Zuordnung von Wirkungen und Effekten von Blei vorgenommen wird. Zwar steht die Allgemeinbevölkerung im Fokus der Betrachtung, die Ergebnisse sind jedoch auch für den Arbeitsplatz relevant. Im Folgenden werden die Befunde dokumentiert, denen hohe Wahrscheinlichkeit qualitativ und quantitativ aus Sicht der EPA zugeordnet wurde (Tabelle 7):

**Tabelle 7: Toxikologische Endpunkte und zugeordnete Blutbleikonzentrationen nach EPA (2013)**

Toxikologischer Endpunkt	Einordnung der Evidenz	Angaben zu Blutwerten beim Erwachsenen (Effektlevel)
Kognitive Funktionseinschränkungen	wahrscheinlich kausaler Zusammenhang	11-26 µg/g TibiaPb 3-31 µg/dl PbB (BLL)
Psychopathologische Effekte	wahrscheinlich kausaler Zusammenhang	22 µg/g TibiaPb 2,11-6 µg/dl PbB (BLL)
Herz-Kreislauf-Effekte, Bluthochdruck	Kausaler Zusammenhang	>2-20µg/dl PbB (BLL)
Herz-Kreislauf-Effekte, Effekte	Kausaler Zusammenhang	>23 µg/g KnochenPb



auf Herzkranzgefäße		>4-5 µg/dl PbB (BLL)
Immunsystem, Atopische und Entzündungsprozesse	wahrscheinlich kausaler Zusammenhang	≥20 µg/dl PbB (BLL)
Immunsystem, Reduktion körpereigener Abwehrkräfte	wahrscheinlich kausaler Zusammenhang	≥20 µg/dl PbB (BLL)
Hämatotoxizität, rote Blutzellen und Hämsynthese	Kausaler Zusammenhang	≥20 µg/dl PbB (BLL)
Männliche Reproduktionsfunktion	Kausaler Zusammenhang	≥25 µg/dl PbB (BLL)

Es zeigt sich, dass bei allen hier vorgestellten Endpunkten die angenommene Effektkonzentration niedriger liegt als dies beim Ansatz für Arbeitnehmer im vorliegenden Bericht erfolgte.

EPA (2013) wertet die Kanzerogenität von Blei als „likely causal“ und führt zusammenfassend aus: *„Overall, the consistent and strong body of evidence from toxicological studies on tumor incidence and potential modes of action but inconsistent epidemiologic evidence is sufficient to conclude that a causal relationship is likely to exist between Pb exposure and cancer.“* Es wird kein Krebsrisiko quantifiziert.

### 10.10 Safe Work Australien, 2014

Von „Safe Work Australia“ wurde eine neuere Bewertung der gesundheitlichen Effekte von Blei am Arbeitsplatz in Auftrag gegeben (Safe Work Australia, 2014). Es wird kein absoluter Schwellenwert errechnet, sondern das Ziel der „Minimierung potentiell adverser Effekte“ vertreten. Es werden ein „blood lead removal level“ (BLRL) und ein Zielniveau („Target PbB“) für den Arbeitsplatz genannt, die lauten

Option A: BLRL 20 µg/dL

Option B: Target PbB 20 µg/dL und BLRL von 30 µg/dL

Um eine Exposition in Höhe des BLRL zu erreichen, wird eine Luftkonzentration am Arbeitsplatz von 50 µg/m<sup>3</sup> genannt und zugleich empfohlen, gute Arbeitshygienemaßnahmen zu etablieren. Diese Bewertung ist demnach vom Zielniveau nicht mit dem „gesundheitlich basierten“ Arbeitsplatzgrenzwert (etwa in Deutschland) vergleichbar. Safe Work Australia (2014; vgl. Tabelle 4.1 dort) berichtet für berufliche Kollektive im Bereich 20-30 µg/dl PbB von adversen Effekten aus epidemiologischen Studien (unter anderem Chromosomenaberrationen, Mikronuklei und erhöhter Schwesterchromatidaustausch sowie Blutdruckveränderungen und Herzrhythmusveränderungen, Veränderung immunologischer Parameter und reduzierte Spermienqualität). Veränderte Effekte in neurologischen Verhaltenstests werden im Bereich über 30µg/dl gesehen ebenso wie endokrine Effekte, Nierendysfunktion und andere Endpunkte. Die Datenbasis dieser Auswertung ist sehr beschränkt (vgl. auch deren Tabelle 4.3 mit nur drei epidemiologischen Studien zu neurologischen Effekten bei beruflicher Exposition, die hervorgehoben werden).

Die Korrelation zwischen Blutblei und Luftblei wird in dieser australischen Publikation über eine aggregierte Auswertung älterer Studien mit entsprechenden Messwerten beider Parameter bei damals hoher Hintergrundbelastung gewonnen. Es werden entsprechende Mittelwerte gebildet und eine Erhöhung des Blutbleispiegels um 0,42 µg/dl mit der Erhöhung der Luftbleikonzentration um 1 µg/m<sup>3</sup> assoziiert, wobei dieser Rechnung relevante Hintergrundbelastungshöhen (zwischen 9,9 und 23 µg/dl) zugrunde lagen. Die PBPK-Modellierungen der OEHHA werden zwar erwähnt, jedoch nicht in die Berechnung einbezogen und keine differenzierte Analyse vorgenommen. Es wird nur eingeordnet, dass sich daraus dramatische Absenkungen der tolerierten Luft- und Blutbleikonzentration ergeben würden.

Safe Work Australien (2014) betrachtet auch die kanzerogenen Effekte und verweist darauf, dass bei 28-80 µg/dl, in vielen Fällen über 50 µg/dl, entsprechende Verdachtsmomente aus epidemiologischen Studien existieren. Eine Reduktion des Blutbleiwerts von 50 auf 30 µg/dl würde zu einer Reduktion des Krebsrisikos führen, aber eine nähere Risikoabschätzung sei nicht möglich. Aus der Studie von Gwini et al. (Gwini et al., 2012) ein erhöhtes Risiko für Magenkrebs bei Expositionshöhen über 30 µg/dl abgeleitet, wobei der Studie nur die Qualität eines Verdachtsmoments zugeordnet wird. Es wird auf die schwächere Potenz kanzerogener Effekte verwiesen, wenn Tierversuche zugrunde gelegt werden, und es wird von einem Schwellenwertkanzerogen ausgegangen. Die Thematik beobachteter gentoxischer Effekte bei 20-30 µg/dl (vgl. Tabelle 4.1 in Safe Work Australia, 2014) wird nicht in Verbindung mit der quantitativen Krebsdiskussion angesprochen.

#### **10.11 Kanada, Ministry of the Environment (2008)**

In den Ambient Air Quality Criteria des Ministry of Environment für Kanada wird keine Krebsrisikobewertung vorgenommen. Es wurde ein Luftqualitätswert von 0,5 µg/m<sup>3</sup> beschlossen, der auf einer Übernahme einer Bewertung der WHO beruht und der im kanadischen Dokument mit einem korrespondierenden Blutbleiwert bei Kindern (10 µg/dl) begründet ist (JACOS, 2010).

#### **10.12 Schweden (Skerfving, 2005)**

Schweden aktualisierte im Jahr 2005 seine Begründung für einen Arbeitsplatzgrenzwert für Blei. Auf Basis einer aktualisierten Literaturlauswertung wurden 1,5 µmol/l /ca. 30 µg/dl PbB als LOAEL bei Exposition am Arbeitsplatz gewertet, wobei diese Einschätzung insbesondere auf Werten zu leichten Niereneffekten, Neurotoxizität und Reproduktionstoxizität beim Mann beruhte. Effekte auf den Blutdruck wurden in noch niedrigeren Konzentrationen gefunden. Je nach Löslichkeit der Verbindung wird ausgesagt, dass mit einer Luftkonzentration von 200 µg/m<sup>3</sup> (schlecht lösliche Bleiverbindungen) bzw. 30 µg/m<sup>3</sup> (gut lösliche Bleiverbindungen) die genannten 1,5 µmol/l knapp unterschritten würden. Diese Werte stimmen jedoch nicht mit den in IFA (2016) genannten schwedischen Arbeitsplatzgrenzwerten für Blei und anorganische Verbindungen (150 µg/m<sup>3</sup> einatembare Fraktion bzw. 100 µg/m<sup>3</sup> alveolargängige Fraktion, ohne Differenzierung der Löslichkeit)

überein. Kanzerogenitätsdaten werden zwar berichtet, jedoch in der Bewertung nicht eingeschlossen.

### **10.13 Kalifornien (Cal/EPA, 2009; California Department of Public Health, 2010; OEHHA, 2002)**

Das California Department of Public Health sieht für den Arbeitsplatz vor, dass eine Exposition am Arbeitsplatz dann unterbunden werden soll, wenn ein einzelner Blutbleiwert über 30 µg/dl liegt oder wenn zwei aufeinanderfolgende Blutbleiwerte im zwei-Wochen-Abstand einen Wert von 20 µg/dl überschreiten.

Als Empfehlung wird ein Wert von unter 10 µg/dl PbB genannt („*Proposed Changes to the General Industry Lead Standard*“).

Eine Überwachung der Belastung solle dann stattfinden, wenn die Luftmessung Werte über 30 µg/m<sup>3</sup> („action level“) anzeige. Diese Luftkonzentration wird an möglichen reproduktionstoxischen Effekten („reproductive capacity“) festgemacht. Diese könnten bei weiblichen Exponierten mit einer Blutbleikonzentration von 5 µg/dl oder darüber verknüpft werden. Die Thematik kanzerogener Effekte nach Bleiexposition am Arbeitsplatz wird in dem Dokument nicht diskutiert (California Department of Public Health, 2010).

In einer älteren Publikation (Cal/EPA, 2009)<sup>7</sup> wurde ein unit risk in einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation aus der tierexperimentellen Studie von Azar et al. (1973) berechnet. Dabei wurde ein Scaling durchgeführt mit einem Faktor 5,85 [(= 70/0,35)<sup>1/3</sup>]. Es ergab sich ein unit risk von 1,2 x 10<sup>-5</sup> / µg/m<sup>3</sup> unter Zugrundelegen des 95 % upper confidence limit und einer Resorption (oral) von 10 % bzw. inhalativ von 50 %. Wird dieses unit risk umgerechnet auf den Arbeitsplatz (\*75/40; \*52/48; \*20/10; \*7/5) und wird zudem ein Scalingfaktor 4 statt 5 verwendet (\*1,25) und der zentrale Schätzwert statt dem 95% UCL (\*3,5), dann ergibt sich ein Risiko von 4 x 10<sup>-5</sup> bei 82 µg/m<sup>3</sup>. Wird weiterhin die gleiche Resorption (inhalativ/oral) angenommen, liegt das Risiko 4 x 10<sup>-5</sup> bei 0,4 mg/m<sup>3</sup>.

OEHHA publizierte 2002 eine Risikoabschätzung zur oralen Aufnahme von Blei. Die Autoren sehen es als nicht angemessen, die Wasserlöslichkeit der Verbindungen für eine differenzierte Resorptionsabschätzung heranzuziehen, da keine ausreichende Korrelation bestehe. Sie weisen eine „human cancer potency“ (oral) von 0,047 pro mg/ kg x d aus. Diese Abschätzung basiert auf einem Mittelwert aus tierexperimentellen Potenzangaben aus drei Studien: Azar et al. (1973) , Fowler und Lipsky (1999) und van Esch et al. (1962). Durch diese Basis kamen die Autoren zu einem slope factor von 4,7 x 10<sup>-3</sup> / mg/kg KG x d statt 8,5 x 10<sup>-3</sup> / mg/kg KG x d, wenn die Studie von Azar et al. alleine verwendet worden wäre. Im Vergleich zu der oben beschriebenen Datenbasis der kalifornischen EPA (Cal/EPA, 2009) ergibt sich somit nur eine geringfügige Veränderung (ca. Faktor 2) in der quantitativen Datenbasis.

---

<sup>7</sup> Hier wurde eine ältere Bewertung der OEHHA von 1999 nochmals dokumentiert, auch wenn die Publikation neueren Datums ist

In der neuesten Bewertung durch OEHHA (2013) wird der in Abschnitt 3.2 berichtete Zusammenhang für den Arbeitsplatz etabliert und auf Basis des 95-Perzentil ausdrücklich nochmals hervorgehoben, dass z.B.  $3,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$  mit  $15 \mu\text{g}/\text{dl}$  Blutblei korrelieren. Das „California Department of Public Health“ empfiehlt einen

8-Stunden Mittelwert (TWA) für den Arbeitsplatz in Höhe von  $0,5\text{-}2,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

#### 10.14 NTP, 2012

Eine neuerliche NTP-Bewertung von 2012 kam zum Ergebnis, dass ausreichende Evidenz dafür vorliege, dass Blutkonzentrationen von  $< 10 \mu\text{g}/\text{dl}$  und  $< 5 \mu\text{g}/\text{dl}$  mit adversen Effekten für Kinder und Erwachsene verknüpft seien (NTP, 2012). Nephrotoxizität (herabgesetzte glomeruläre Filtrationsrate), Bluthochdruck und neurologische Symptome („essential Tremor“) werden beim Erwachsenen bereits bei Blutbleikonzentrationen  $< 10 \mu\text{g}/\text{dl}$  festgestellt. Die Thematik von Gentoxizität und krebserzeugender Wirkung werden bei der Bewertung ausgeklammert.

Die folgende Tabelle fasst die Bewertung für Erwachsene zusammen (nur „sufficient“ oder „limited evidence“, nicht „inadequate“ hier aufgelistet).

Endpunkt	NTP-Evidenz	Effekt	Blutblei-Evidenz (Knochenbleievidenz)
Neurologische Effekte	„sufficient“	Essentieller Tremor	Ja, $< 10 \mu\text{g}/\text{dL}$ (keine Daten)
	„limited“	Psychiatrische Effekte, herabgesetzte Hörfunktion, Kognitive Einschränkungen; amyotrophische laterale Sclerose (ALS)	Ja, $< 10 \mu\text{g}/\text{dL}$ (Assoziation zwischen KnochenPb und Kognitiven Einschränkungen ist konsistenter als mit Blutblei)
Kardiovaskuläre Effekte	„sufficient“	Erhöhter Blutdruck und erhöhtes Risiko von Hypertonie	Ja, $< 10 \mu\text{g}/\text{dL}$ (Assoziation zwischen KnochenPb

	„limited“	Erhöhte kardiovaskulär-bedingte Mortalität und EKG Abnormalität	und kardiovaskulären Effekten ist konsistenter als mit Blutblei)
Niereneffekte	„sufficient“	Herabgesetzte glomeruläre Filtrationsrate	Ja, < 5 µg/dL; nur 1 Studie
Reproduktionstoxizität (Frau)	„sufficient“	Reduziertes Fetenwachstum	Ja, < 5 µg/dL (Mit maternalem TibiaPb assoziiert)
	„limited“	Spontane Aborte und vorzeitige Niederkunft	Ja, < 10 µg/dL
Reproduktionstoxizität (Mann)	„sufficient“	Spermienschäden, längere Dauer bis zur Befruchtung	Ja, ≥ 15-20 µg/dL
	„limited“	Herabgesetzte Fertilität; erhöhte Spontanabortrate	Ja, ≥ 10 µg/dL (Fertilität); > 31 µg/dl (Spontanabort)

### 10.15 DFG (Greim, 2000; 2002; 2004; 2007)

Die MAK-Kommission hatte für den Arbeitsplatz bei Blei und seine anorganischen Verbindungen (außer Bleichromat und Bleiarsenat) bereits im Jahr 2000 die Krebsverdachtskategorie (3B) vorgesehen, einen Luftgrenzwert von 100 µg/m<sup>3</sup> und einen BAT-Wert von 40 mg/dl (bei Frauen unter 45 Jahren: 30 µg/dl). Der Wert von 100 µg/m<sup>3</sup> für Blei in der Luft am Arbeitsplatz ergab sich bereits 1978 im Wesentlichen durch eine veränderte Bewertung der Korrelation zu Blutbleiwerten (Henschler, 1978). Danach lagen bei 100 µg/m<sup>3</sup> 51 % der Blutbleiwerte unter 40 µg/dl (und 50 µg/m<sup>3</sup> entsprachen zu 90 % 50 µg/dl). Neurotoxizität wurde im Vergleich zu hämatologischen Effekten eindeutigere adverse Wirkung zugeordnet.

Dies änderte sich im Jahr 2002 nicht, jedoch wurde zusätzlich eine Kurzzeitkategorie für Überschreitungen vorgesehen.

Im Jahr 2004 wurde die Kategorie „Keimzellenmutagen“ (Verdachtskategorie 3A) zusätzlich zugeordnet und der MAK-Wert ausgesetzt. Ein NOAEL für die gentoxischen Effekte könne nicht ausgewiesen werden. Der BAT-Wert für Frauen < 45 Jahre wurde auf 10 µg/dl abgesenkt und eine weitere Überprüfung des BAT-Werts vermerkt.

Im Jahre 2007 wurde die Krebseinstufung von Kategorie 3B in 2 geändert. Andere Änderungen im Ergebnis erfolgten nicht. Jedoch wurde der neuen Krebskategorisierung eine Metaanalyse vorliegender Kanzerogenitätsbewertungen beigefügt, die die Umstufung inhaltlich begründete. Danach liefern die vorliegenden epidemiologischen Studien Hinweise auf ein Krebsrisiko für den Menschen, werden jedoch nicht als ausreichend eingestuft, um auf dieser Basis die Zuordnung in Gruppe 1 vorzunehmen.

Der BAT-Wert von 40 bzw. 10 µg/dl PbB mit Begründung von 2003 wurde 2006 ausgesetzt (Drexler and Greim, 2006), eine Neufestsetzung als EKA-Wert ist uns nicht bekannt.

Eine Krebsrisikobewertung seitens der MAK-Kommission zu Blei liegt nicht vor.

#### **10.16 Human-Biomonitoring-Kommission**

In einer Bewertung der Human-Biomonitoring Kommission von 1996 (WaBoLu, 1996) wurde eine mögliche krebserzeugende Wirkung von Blei nicht bewertet. Für Erwachsene (nicht: Kinder oder Mädchen/Frauen im gebärfähigen Alter) wurden HBM I-Werte von 15 µg/dl und HBM II-Werte von 25 µg/dl vorgesehen. Die Höhe der Werte orientierte sich an den zum damaligen Zeitpunkt in der Literatur dokumentierten Effektkonzentrationen. 2009 vertritt die HBM-Kommission die Auffassung, dass *„jedwede Festlegung einer ‚Wirkschwelle‘ zum Blutbleigehalt willkürlich und nicht begründbar ist“*. Die HBM-Werte wurden vor dem Hintergrund auch des krebserzeugenden Potenzials ausgesetzt. Belastungen oberhalb der Referenzwerte (Männer: 9 µg/dl Frauen 7 µg/dl) werden als unerwünscht eingeordnet. (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2009; Wilhelm et al., 2010).

Eine neuere Bewertung der Europäischen Lebensmittelbehörde (EFSA) verwendete verschiedene Benchmarkmodellierungen für Pb-relevante Endpunkte. Dabei wurde auf Basis neurotoxischer Effekte eine BMDL<sub>01</sub> für Kinder, Schwangere sowie Frauen im gebärfähigen Alter in Höhe von 1,2 µg/dL abgeleitet und für männliche Erwachsene sowie Frauen nach der Menopause eine BMDL in Höhe von 3,6 µg/dl vorgeschlagen. Hier waren Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem ausschlaggebend. Auf einer Sitzung der HBM-Kommission wurde dieser Wert zur Anwendung vorgeschlagen. Bei Unterschreiten sei nicht mit wesentlichen gesundheitlichen Auswirkungen von Blei auf exponierte Personen zu rechnen (Joosten et al., 2011).

## 11 SCHLUSSFOLGERUNG

Risiko	Konzentration
„Point of Departure“: 30 µg/dl PbB als LOAEC hier als „weight of evidence“ aus mehreren Studien	<b>30 µg/dl PbB</b>
<b>Extrapolierter Wert (NAEC) für Neurotoxizität und niedrigem Risiko für sekundäre Genotoxizität</b>	<b>15 µg/dl PbB</b>

**Der Wert ist als BGW (Grenzwert im biologischen Material) zu interpretieren.**

Dem Biomonitoring kommt im Falle von Blei demnach eine besonders wichtige Bedeutung zu, da kein Luftgrenzwert etabliert wird. Die Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz darf nicht zu einer Überschreitung des oben genannten BGW führen.

Die Frage der Gültigkeit des genannten Blutbleiwerts für berufstätige Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangere ist nicht Gegenstand des vorliegenden Dokuments.

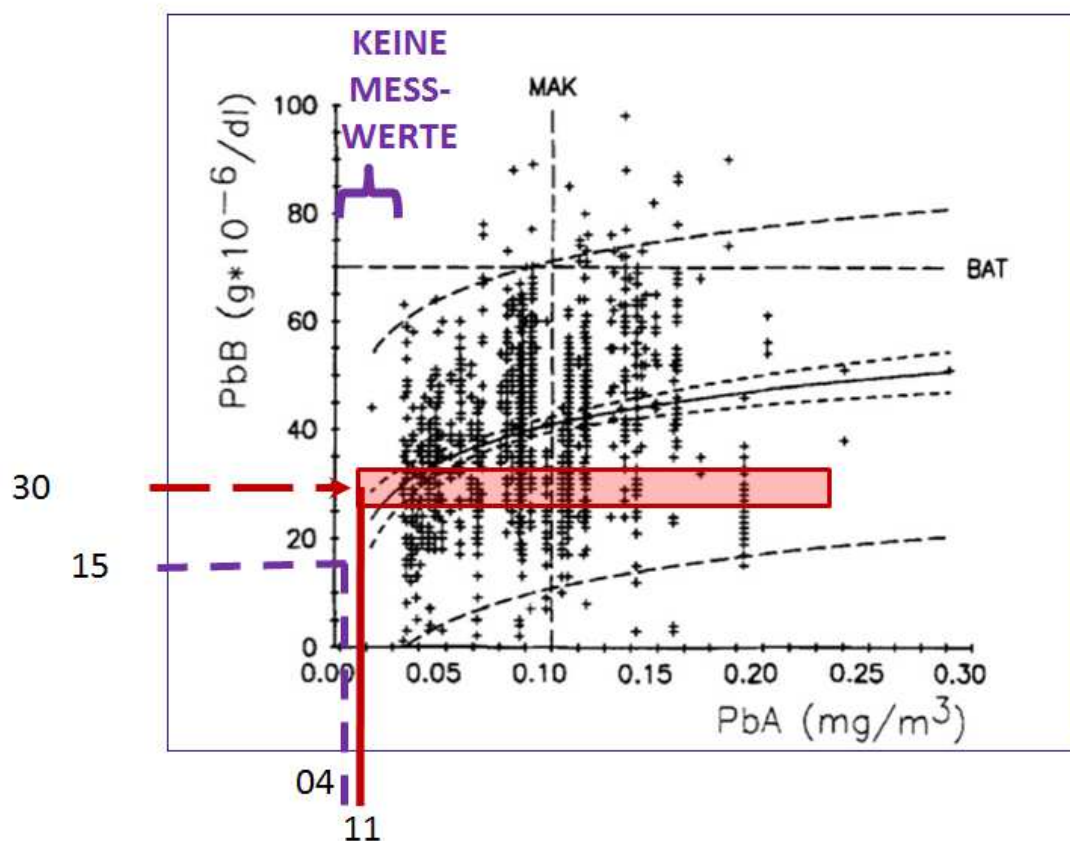
Diskussion:

### a) Luftgrenzwert

Der UAIll bewertet die Unsicherheiten bei der Angabe einer Luftbleikonzentration als so relevant, dass eine wissenschaftlich ausreichende Qualität nicht gewährleistet angesehen wird.

Tabelle 2 aus Abschnitt 4.2 zeigt die Ergebnisse der Umrechnung nach OEHHA (2013). Bei dem abgeleiteten Blutbleiwert von 30 µg/dl als LOAEC oder 15 µg/dl als NAEC lässt sich danach die bei dieser Modellierung korrespondierende Luftkonzentration ablesen. Allerdings hängt das Ergebnis auch davon ab, ob das 50-, 90- oder 95-Perzentil bei der Modellierung zugrunde gelegt wird. Während das OEHHA-Modell eine gute Vorhersage des Blutbleiwerts aus Luftbleiwerten liefern kann, gibt es in der Praxis jedoch große Unsicherheiten, da die Modellannahmen verletzt sind bzw. zwischen den Personen erhebliche Unterschiede bestehen (z.B. Höhe der oralen Belastung, frühere Belastung). Dies führt dazu, dass bei Einhaltung einer bestimmten Luftkonzentration dennoch eine Bandbreite von Blutbleikonzentrationen beobachtet werden kann. Der noch aussagekräftigere Kumulierte Bleibleiindex (CBLI) kann jedoch für das Biomonitoring nicht herangezogen werden, so dass

das beste Maß zur Abbildung der Belastung zur Bewertung der Exposition in der Praxis demnach die aktuelle Blutbleikonzentration ist; der Luftbleiwert alleine ist nicht aussagekräftig. Die dabei zu beachtende Unsicherheit lässt sich an einer älteren Datenanalyse verdeutlichen (vgl. auch Abbildung 1 aus Abschnitt 4.2 und unten). Kentner und Fischer (1994) zeigen dort, dass a) im Bereich  $< \text{ca. } 30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  keine Blutmesswerte vorliegen, b) einer Konzentration von  $30 \mu\text{g Pb}$  pro Deziliter Blut Luftkonzentrationen zwischen  $\text{ca. } 10$  und  $220 \mu\text{g}/\text{m}^3$  zugeordnet sein können, c) dass eine nichtlineare Korrelation vorliegt, mit geringerer Zunahme des Blutbleiwerts bei hoher Belastung und stärkerer Zunahme der Blutbelastung bei niedriger (Luftblei-) Expositionshöhe. Ferner zeigt die Abbildung anhand alter und neuer möglicher Eckpunkte bei der Umrechnung sehr deutlich die Entwicklung eines Luftgrenzwerts nach MAK ( $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in Korrelation zu einem Blutbleiwert von  $70 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) zu den aufgrund des OEHHA-Modells diskutierten möglichen Umrechnungen ( $30 \mu\text{g}/\text{dl}$  in Korrelation zu  $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$  oder  $15 \mu\text{g}/\text{dl}$  in Korrelation zu  $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Die Unsicherheiten der Extrapolation und der Beziehung zwischen Blut- und Luftbleiwerten in der Praxis sind aus der Abbildung gut erkennbar.





## b) Einordnung des Blutbleiwerts

Nach übereinstimmender Meinung aus aktuellen Bewertungen kann für den Umweltbereich (Exposition des Menschen über die Umwelt) derzeit keine Effektschwelle für Blei gefunden werden (EPA, 2013; Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2009; NTP, 2012). Auch wenn keine genotoxische Wirkung bei Einhaltung des ausgewiesenen Blutbleiwerts von 15 µg/dl erwartet wird, ist darauf hinzuweisen, dass keine qualifizierte Methode vorliegt, um auf Basis zytogenetischer Effekte bei ca. 30 µg PbB/dl eine eindeutige Effektschwelle zu extrapolieren. Aus diesen Gründen ist eine deutliche Unterschreitung des genannten Blutbleiwerts von 15 µg/dl (BGW) anzustreben. Es ist insbesondere unsicher, ob der „margin of safety“ für entwicklungstoxische Effekte ausreicht.

Aufgrund der kumulativen Belastung, der langen Halbwertszeit von Blei im Knochen und einer gewissen Remobilisierung kann es durchaus vorkommen, dass (toxikologisch relevante) Blutbleiwerte von > 15 µg/dl auftreten, obwohl die gegenwärtige Exposition am Arbeitsplatz gegenüber Blei unbedenklich wäre. Dies ist bei der Interpretation der Werte im biologischen Material zu beachten.

## 12 LITERATUR

- Abd El-Monem, D.D.; Ahmed Foaad, M. (2012)  
The protective effect of melatonin against lead acetate toxicity  
*Journal of American Science*, 8, 478-485
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001)  
Lead and Inorganic Compounds  
In: ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Ed., 2011,
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2013)  
Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013  
Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS.  
<http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>
- Ahmed, Y.F.; Mahmoud, K.G.H.M.; Farghaly, A.A.; Abo-Zeid, M.A.; Ismail, E.M. (2012)  
Some studies on the toxic effects of prolonged lead exposure in male rabbits: chromosomal and testicular alterations  
*Global Veterinaria*, 8, 360-366
- API, American Petroleum Institute (1971)  
The Chronic Toxicity of Lead. API 26-60096  
Medical Research Report #EA7102, Washington, DC
- Araki, S.; Honma, T. (1976)  
Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers  
*Scandinavian Journal of Work, Environment and 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  
*American Journal of Industrial Medicine*, 21, 539-547
- Asakura, K.; Satoh, H.; Chiba, M.; Okamoto, M.; Serizawa, K.; Nakano, M.; Omae, K. (2009)  
Genotoxicity studies of heavy metals: lead, bismuth, indium, silver and antimony  
*Journal of Occupational Health*, 51, 498-512
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2007)  
Toxicological Profile for Lead. Update  
U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service
- Azar, A.; Trochimowicz, H.J.; Maxfield, M.E. (1973)  
Review of lead studies in animals carried out at Haskell Laboratory: Two-year feeding study and response to hemorrhage study

In: Environmental health aspects of lead. In: Proceedings of an International Symposium, October 2–6, 1972 Amsterdam, 199-210, zitiert nach EPA, 1989

Behinaein, S.; Chettle, D.R.; Egden, L.M.; McNeill, F.E.; Norman, G.; Richard, N.; Stever, S. (2014)  
The estimation of the rates of lead exchange between body compartments of smelter employees  
*Environmental Science: Processes & Impacts*, 16, 1705-1715

Bellinger, D. (2011)

The protean toxicities of lead: new chapters in a familiar story  
*International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8, 2593-2628

Bergdahl, I.A.; Strömberg, U.; Gerhardsson, L.; Schütz, A.; Chettle, D.R.; Skerfving, S. (1998)  
Lead concentrations in tibial and calcaneal bone in relation to the history of occupational lead exposure  
*Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 24, 38-45

Beyersmann, D.; Hartwig, A. (2008)

Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms  
*Archives of Toxicology*, 82, 493-512

Bhatti, P.; Stewart, P.A.; Hutchinson, A.; Rothman, N.; Linet, M.S.; Inskip, P.D.; Rajaraman, P. (2009)  
Lead exposure, polymorphisms in genes related to oxidative stress, and risk of adult brain tumors  
*Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 18, 1841-1848

Bhatti, P.; Stewart, P.A.; Linet, M.S.; Blair, A.; Inskip, P.D.; Rajaraman, P. (2011)

Comparison of occupational exposure assessment methods in a case-control study of lead, genetic susceptibility and risk of adult brain tumours  
*Occupational and Environmental Medicine*, 68, 4-9

Blakley, B.R. (1987)

The effect of lead on chemical- and viral-induced tumor production in mice  
*Journal of Applied Toxicology*, 7, 167-172

Bleecker, M.L.; Ford, D.P.; Celio, M.A.; Vaughan, C.G.; Lindgren, K.N. (2007a)

Impact of cognitive reserve on the relationship of lead exposure and neurobehavioral performance  
*Neurology*, 69, 470-476

Bleecker, M.L.; Ford, D.P.; Vaughan, C.G.; Walsh, K.S.; Lindgren, K.N. (2007b)

The association of lead exposure and motor performance mediated by cerebral white matter change  
*Neurotoxicology*, 28, 318-323

Bleecker, M.L.; Lindgren, K.N.; Ford, D.P. (1997)

Differential contribution of current and cumulative indices of lead dose to neuropsychological performance by age  
*Neurology*, 48, 639-645, zitiert nach Shih et al., 2007

Böckelmann, I.; Pfister, E.; Darius, S. (2011)

Early effects of long-term neurotoxic lead exposure in copper works employees  
*J Toxicol*, 2011, 832519

Boffetta, P.; Fontana, L.; Stewart, P.; Zaridze, D.; Szeszenia-Dabrowska, N.; Janout, V.; Bencko, V.; Foretova, L.; Jinga, V.; Matveev, V.; Kollarova, H.; Ferro, G.; Chow, W.-H.; Rothman, N.; van Bemmelen, D.; Karami, S.; Brennan, P.; Moore, L.E. (2011)

Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case-control study from Central and Eastern Europe  
*Occupational and Environmental Medicine*, 68, 723-728

Bogden, J.D.; Gertner, S.B.; Kemp, F.W.; McLeod, R.; Bruening, K.S.; Chung, H.R. (1991)

Dietary lead and calcium: effects on blood pressure and renal neoplasia in Wistar rats  
*Journal of Nutrition*, 121, 718-728

Bonacker, D.; Stoiber, T.; Böhm, K.J.; Prots, I.; Wang, M.; Unger, E.; Thier, R.; Bolt, H.M.; Degen, G.H. (2005)

Genotoxicity of inorganic lead salts and disturbance of microtubule function  
*Environmental and Molecular Mutagenesis*, 45, 346-353

Boyland, E.; Dukes, C.E.; Grover, P.L.; Mitchley, B.C. (1962)

The induction of renal tumors by feeding lead acetate to rats  
*British Journal of Cancer*, 16, 283-288

BRL, Bionetics Research Labs, Inc. (1968)

Evaluation of carcinogenic, teratogenic, and mutagenic activities of selected pesticides and industrial chemical. Volume I. Carcinogenic Study. Report No. NCI-DCCP-CG-1973-1-1

Bionetics Research Labs, Inc., Bethesda, MD

Available from NTIS, Springfield, VA, PB 223 159

Cake, K.M.; Bowins, R.J.; Vaillancourt, C.; Gordon, C.L.; McNutt, R.H.; Laporte, R.; Webber, C.E.; Chettle, D.R. (1996)

Partition of circulating lead between serum and red cells is different for internal and external sources of lead

*American Journal of Industrial Medicine*, 29, 440-445

Cal/EPA, California Environmental Protection Agency (2009)

Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part II. Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors

OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment

California Department of Public Health (2010)

Summary of CDPH Proposed Changes to the General Industry Lead Standard

Occupational Lead Poisoning Prevention Program

<http://www.cdph.ca.gov/programs/olppp/Documents/LeadStdRecsSummary.pdf>

Carmona, E.R.; Creus, A.; Marcos, R. (2011)

Genotoxicity testing of two lead-compounds in somatic cells of *Drosophila melanogaster*  
*Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 724, 35-40

Çelik, A.; Öğenler, O.; Çömelekoğlu, Ü. (2005)

The evaluation of micronucleus frequency by acridine orange fluorescent staining in peripheral blood of rats treated with lead acetate

*Mutagenesis*, 20, 411-415

Chinde, S.; Kumari, M.; Devi, K.R.; Murty, U.S.; Rahman, M.F.; Kumari, S.I.; Mahboob, M.; Grover, P. (2014)

Assessment of genotoxic effects of lead in occupationally exposed workers

*Environmental Science and Pollution Research International*, 21, 11469-11480

Chou, Y.-H.; Woon, P.-Y.; Huang, W.-C.; Shiurba, R.; Tsai, Y.-T.; Wang, Y.-S.; Hsieh, T.-J.; Chang, W.-C.; Chuang, H.-Y. (2011)

Divalent lead cations induce *cyclooxygenase-2* gene expression by epidermal growth factor receptor/nuclear factor-kappa B signaling in A431 carcinoma cells

*Toxicology Letters*, 203, 147-153

Chuang, H.Y.; Chao, K.Y.; Tsai, S.Y. (2005)

Reversible neurobehavioral performance with reductions in blood lead levels - a prospective study on lead workers

*Neurotoxicology and Teratology*, 27, 497-504

Curran, C.S.; Bertics, P.J. (2012)

Eosinophils in glioblastoma biology

*J Neuroinflammation*, 9, 11

DGAUM, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (2007)

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.

Herzrhythmusanalyse in der Arbeitsmedizin

*Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin*, 42, 348-353

Dieter, M.P.; Matthews, H.B.; Jeffcoat, R.A.; Moseman, R.F. (1993)

Comparison of lead bioavailability in F344 rats fed lead acetate, lead oxide, lead sulfide, or lead ore concentrate from Skagway, Alaska

*Journal of Toxicology and Environmental Health*, 39, 79-93

Dorsey, C.D.; Lee, B.K.; Bolla, K.I.; Weaver, V.M.; Lee, S.S.; Lee, G.S.; Todd, A.C.; Shi, W.; Schwartz, B.S. (2006)

Comparison of patella lead with blood lead and tibia lead and their associations with neurobehavioral test scores

*Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 48, 489-496

Drexler, H.; Greim, H. (2006)

Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen

13. Lfg., DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Weinheim

EFSA, European Food Safety Authority (2010)

Scientific Opinion on Lead in Food, Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)

online: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1570.pdf>  
*The EFSA Journal*, 8, 1570ff

Ekinci, M.; Ceylan, E.; Cagatay, H.H.; Keles, S.; Altinkaynak, H.; Kartal, B.; Koban, Y.; Huseyinoglu, N. (2014)

Occupational exposure to lead decreases macular, choroidal, and retinal nerve fiber layer thickness in industrial battery workers

*Current Eye Research*, 39, 853-858

EPA, Environmental Protection Agency (1989)

Evaluation of the Potential Carcinogenicity of Lead and Lead Compounds: In Support of Reportable Quantity Adjustments Pursuant to CERCLA Section 102

U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC

<http://nepis.epa.gov/Exe/ZyPURL.cgi?Dockey=30001IGR.txt>

EPA, Environmental Protection Agency (2004)

Integrated Risk Information System (IRIS). Lead and compounds (inorganic)

<http://www.epa.gov/iris/subst/0277.htm>

EPA, Environmental Protection Agency (2006)

Air Quality Criteria for Lead. Volume I and II

U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Research Triangle Park, NC

<http://cfpub.epa.gov/ncea/CFM/recordisplay.cfm?deid=158823>

EPA, Environmental Protection Agency (2008)

National Ambient Air Quality Standards for Lead. 40 CFR Parts 50, 51, 53 and 58

*Federal Register*, 73, 66964-67062

EPA, Environmental Protection Agency (2013)

Integrated Science Assessment for Lead (Final Report). EPA/600/R-10/075F

U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

<http://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=255721>

Fears, T.R.; Elashoff, R.M.; Schneiderman, M.A. (1989)

The statistical analysis of a carcinogen mixture experiment. III. Carcinogens with different target systems, aflatoxin B<sub>1</sub>, N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine, lead acetate, and thiouracil

*Toxicology and Industrial Health*, 5, 1-23

Fleming, D.E.; Boulay, D.; Richard, N.S.; Robin, J.P.; Gordon, C.L.; Webber, C.E.; Chettle, D.R. (1997)

Accumulated body burden and endogenous release of lead in employees of a lead smelter

*Environmental Health Perspectives*, 105, 224-233

Fortin, M.C.; Cory-Slechta, D.A.; Ohman-Strickland, P.; Nwankwo, C.; Yanger, T.S.; Todd, A.C.;

Moynihhan, J.; Walton, J.; Brooks, A.; Fiedler, N. (2012)

Increased lead biomarker levels are associated with changes in hormonal response to stress in occupationally-exposed male participants

*Environmental Health Perspectives*, 120, 278-283

Fowler, B.A.; Lipsky, M.M. (1999)

Lead nephropathy and carcinogenesis: molecular mechanisms. Final report

Prepared for the U.S. Environmental Protection Agency, Cooperative Agreement No. CR-817827-01-0 and International Lead Zinc Research Organization, Inc., Grant No. LH-366E

García-Lestón, J.; Méndez, J.; Pásaro, E.; Laffon, B. (2010)

Genotoxic effects of lead: an updated review

*Environment International*, 36, 623-636

García-Lestón, J.; Roma-Torres, J.; Mayan, O.; Schroecksnadel, S.; Fuchs, D.; Moreira, A.O.; Pásaro, E.; Méndez, J.; Teixeira, J.P.; Laffon, B. (2012a)

Assessment of immunotoxicity parameters in individuals occupationally exposed to lead

*Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 75, 807-818

García-Lestón, J.; Roma-Torres, J.; Vilares, M.; Pinto, R.; Cunha, L.M.; Prista, J.; Teixeira, J.P.; Mayan, O.; Pásaro, E.; Méndez, J.; Laffon, B. (2011)

Biomonitoring of a population of Portuguese workers exposed to lead

*Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 721, 81-88

García-Lestón, J.; Roma-Torres, J.; Vilares, M.; Pinto, R.; Prista, J.; Teixeira, J.P.; Mayan, O.; Conde, J.E.; Pingarilho, M.; Gaspar, J.F.; Pásaro, E.; Méndez, J.; Laffon, B. (2012b)

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

García, M.A.; Alonso, J.; Melgar, M.J. (2009)

Lead in edible mushrooms: levels and bioaccumulation factors

*Journal of Hazardous materials*, 167, 777-783

Gastaldo, J.; Viau, M.; Bencokova, Z.; Joubert, A.; Charvet, A.M.; Balosso, J.; Foray, N. (2007)

Lead contamination results in late and slowly repairable DNA double-strand breaks and impacts upon the ATM-dependent signaling pathways

*Toxicology Letters*, 173, 201-214

Geiler, W.; Otto, J.; Schunk, W.; Zueckmantel, S. (1991)

Zur unterschiedlichen Toxizität oxidischer und silikatischer Bleiverbindungen

*Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin*, 26, 105-109

Glenn, B.S.; Bandeen-Roche, K.; Lee, B.K.; Weaver, V.M.; Todd, A.C.; Schwartz, B.S. (2006)

Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone

*Epidemiology*, 17, 538-544

Glenn, B.S.; Stewart, W.F.; Links, J.M.; Todd, A.C.; Schwartz, B.S. (2003)

The longitudinal association of lead with blood pressure

*Epidemiology*, 14, 30-36

Gomes, J.; Al Zayadi, A.; Guzman, A. (2011)

Occupational and environmental risk factors of adult primary brain cancers: a systematic review

*International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2, 82-111

Grashow, R.; Spiro, A.; Taylor, K.M.; Newton, K.; Shrairman, R.; Landau, A.; Sparrow, D.; Hu, H.; Weisskopf, M. (2013)

Cumulative lead exposure in community-dwelling adults and fine motor function: comparing standard and novel tasks in the VA normative aging study  
*Neurotoxicology*, 35, 154-161

Greim, H. (2000)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 31. Lfg  
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2002)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 34. Lfg  
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2004)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 38. Lfg  
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2007)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 43. Lfg  
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Griffin, T.B.; Coulston, F.; Wills, H.; Russell, J.C.; Knelson, J.H. (1975)

Clinical studies on men continuously exposed to airborne particulate lead  
In: Griffin, T.B.; Knelson, J.H., Lead, Academic Press New York, 221-240

Grover, P.; Rekhadevi, P.V.; Danadevi, K.; Vuyyuri, S.B.; Mahboob, M.; Rahman, M.F. (2010)

Genotoxicity evaluation in workers occupationally exposed to lead  
*International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 213, 99-106

Gwini, S.; MacFarlane, E.; Del Monaco, A.; McLean, D.; Pisaniello, D.; Benke, G.P.; Sim, M.R. (2012)

Cancer incidence, mortality, and blood lead levels among workers exposed to inorganic lead  
*Annals of Epidemiology*, 22, 270-276

Haleagrahara, N.; Jackie, T.; Chakravarthi, S.; Kulur, A.B. (2011)

Protective effect of alpha-lipoic acid against lead acetate-induced oxidative stress in the bone marrow of rats  
*International Journal of Pharmacology*, 7, 217-227

Hartwig, A. (1994)

Role of DNA repair inhibition in lead-and cadmium-induced genotoxicity: a review  
*Environmental Health Perspectives*, 102, Suppl. 3, 45

Hartwig, A.; Schlepegrell, R.; Beyersmann, D. (1990)



Indirect mechanism of lead-induced genotoxicity in cultured mammalian cells  
*Mutation Research*, 241, 75-82

Healey, N. (2009)

Lead toxicity, vulnerable subpopulations and emergency preparedness  
*Radiation Protection Dosimetry*, 134, 143-151

Healey, N.; Chettle, D.R.; McNeill, F.E.; Fleming, D.E.B. (2008)

Uncertainties in the relationship between tibia lead and cumulative blood lead index  
*Environmental Health Perspectives*, 116, A109-A109

Henschler, D. (1978)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 6. Lfg  
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft VCH Verlag Weinheim

Hernández-Franco, P.; Silva, M.; Valverde, M.; Rojas, E. (2011)

Induction of oxidative stress by low doses of lead in human hepatic cell line WRL-68  
*Biometals*, 24, 951-958

Hiasa, Y.; Ohshima, M.; Kitahori, Y.; Fujita, T.; Yuasa, T.; Miyashiro, A. (1983)

Basic lead acetate: promoting effect on the development of renal tubular cell tumors in rats treated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine  
*Journal of the National Cancer Institute*, 70, 761-765

Hsieh, T.J.; Chen, Y.C.; Li, C.W.; Liu, G.C.; Chiu, Y.W.; Chuang, H.Y. (2009a)

A proton magnetic resonance spectroscopy study of the chronic lead effect on the Basal ganglion and frontal and occipital lobes in middle-age adults  
*Environmental Health Perspectives*, 117, 941-945

Hsieh, T.J.; Chuang, H.Y.; Chen, Y.C.; Wang, C.L.; Lan, S.H.; Liu, G.C.; Ho, C.K.; Lin, W.C. (2009b)

Subclinical white matter integrity in subjects with cumulative lead exposure  
*Radiology*, 252, 509-517

Hsu, P.-C.; Chang, H.-Y.; Guo, Y.L.; Liu, Y.-C.; Shih, T.-S. (2009)

Effect of smoking on blood lead levels in workers and role of reactive oxygen species in lead-induced sperm chromatin DNA damage  
*Fertility and Sterility*, 91, 1096-1103

Hu, H.; Shih, R.; Rothenberg, S.; Schwartz, B.S. (2007)

The epidemiology of lead toxicity in adults: measuring dose and consideration of other methodologic issues  
*Environmental Health Perspectives*, 115, 455-462

Hwang, Y.-H.; Chang, C.-W.; Chao, K.-Y.; Hsiao, F.-T.; Chang, H.-L.; Han, H.-Z. (2002)

Using structural equation model to explore occupational lead exposure pathways  
*The Science of the Total Environment*, 284, 95-108

IARC, International Agency for Research on Cancer (2006)

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 87. Inorganic and Organic Lead Compounds

WHO World Health Organization Lyon France

Ibiebele, D.D. (1994)

Air and blood lead levels in a battery factory

*The Science of the Total Environment*, 152, 269-273

IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2016)

GESTIS-Stoffdatenbank. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

<http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp>

Ilychova, S.A.; Zaridze, D.G. (2012)

Cancer mortality among female and male workers occupationally exposed to inorganic lead in the printing industry

*Occupational and Environmental Medicine*, 69, 87-92

Iwata, T.; Yano, E.; Karita, K.; Dakeishi, M.; Murata, K. (2005)

Critical dose of lead affecting postural balance in workers

*American Journal of Industrial Medicine*, 48, 319-325

JACOS, Japan Canada Oil Sands Limited (2010)

Appendix 19A-6. Toxicological Profiles. JACOS Hangingstone Expansion Project

<http://www.jacos.com/Documents/eia/volume-2c/Appendix-19A/Appendix%2019A-6%20-%20JACOS%20Tox%20Profiles%20Compiled.pdf>

Jannuzzi, A.T.; Alpertunga, B. (2015)

Evaluation of DNA damage and DNA repair capacity in occupationally lead-exposed workers

*Toxicology and Industrial Health*, in press,

Joosten, J.; Rauchfuss, K.; Kraft, M. (2011)

Vorschlag für die Ableitung eines gesundheitsbasierten Blut-Bleiwertes

*Umweltmedizin in Forschung und Praxis*, 16, 348-349

Kanisawa, M.; Schroeder, H.A. (1969)

Life term studies on the effect of trace elements on spontaneous tumors in mice and rats

*Cancer Research*, 29, 892-895

Kapka, L.; Baumgartner, A.; Siwinska, E.; Knudsen, L.E.; Anderson, D.; Mielzynska, D. (2007)

Environmental lead exposure increases micronuclei in children

*Mutagenesis*, 22, 201-207

Karakaya, A.E.; Ozcagli, E.; Ertas, N.; Sardas, S. (2005)

Assessment of abnormal DNA repair responses and genotoxic effects in lead exposed workers

*American Journal of Industrial Medicine*, 47, 358-363

Kasperczyk, A.; Machnik, G.; Dobrakowski, M.; Sypniewski, D.; Birkner, E.; Kasperczyk, S. (2012)

Gene expression and activity of antioxidant enzymes in the blood cells of workers who were occupationally exposed to lead

*Toxicology*, 301, 79-84

Kasprzak, K.S.; Hoover, K.L.; Poirier, L.A. (1985)

Effects of dietary calcium acetate on lead subacetate carcinogenicity in kidneys of male Sprague-Dawley rats

*Carcinogenesis*, 6, 279-282

Kasuba, V.; Rozgaj, R.; Milic, M.; Zeljezic, D.; Kopjar, N.; Pizent, A.; Kljakovic-Gaspic, Z. (2010)

Evaluation of lead exposure in battery-manufacturing workers with focus on different biomarkers

*Journal of Applied Toxicology*, 30, 321-328

Kasuba, V.; Rozgaj, R.; Milic, M.; Zeljezic, D.; Kopjar, N.; Pizent, A.; Kljakovic-Gaspic, Z.; Jazbec, A. (2012)

Evaluation of genotoxic effects of lead in pottery-glaze workers using micronucleus assay, alkaline comet assay and DNA diffusion assay

*International Archives of Occupational and Environmental Health*, 85, 807-818

Kayaalti, Z.; Yavuz, I.; Söylemez, E.; Bacaksiz, A.; Tutkun, E.; Sayal, A.; Söylemezoglu, T. (2015)

Evaluation of DNA damage using 3 comet assay parameters in workers occupationally exposed to lead

*Archives of Environmental and Occupational Health*, 70, 120-125

Kentner, M.; Fischer, T. (1994)

Exposure to lead at work: significance of different biomonitoring parameters

*Occupational Hygiene*, 1, 219-240

Khalil, N.; Morrow, L.A.; Needleman, H.; Talbott, E.O.; Wilson, J.W.; Cauley, J.A. (2009a)

Association of cumulative lead and neurocognitive function in an occupational cohort

*Neuropsychology*, 23, 10-19

Khalil, N.; Wilson, J.W.; Talbott, E.O.; Morrow, L.A.; Hochberg, M.C.; Hillier, T.A.; Muldoon, S.B.; Cummings, S.R.; Cauley, J.A. (2009b)

Association of blood lead concentrations with mortality in older women: a prospective cohort study

*Environmental Health*, 8, 15

Khan, M.I.; Ahmad, I.; Mahdi, A.A.; Akhtar, M.J.; Islam, N.; Ashquin, M.; Venkatesh, T. (2010)

Elevated blood lead levels and cytogenetic markers in buccal epithelial cells of painters in India: genotoxicity in painters exposed to lead containing paints

*Environmental Science and Pollution Research*, 17, 1347-1354

Koller, L.D.; Kerkvliet, N.I.; Exon, J.H. (1985)

Neoplasia induced in male rats fed lead acetate, ethyl urea, and sodium nitrite

*Toxicologic Pathology*, 13, 50-57

Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (2009)

2. Addendum zur Stoffmonographie Blei. Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte der Kommission Human-Biomonitoring

*Bundesgesundheitsblatt*, 52, 983-986

Kovala, T.; Matikainen, E.; Mannelin, T.; Erkkila, J.; Riihimaki, V.; Hanninen, H.; Aitio, A. (1997)  
Effects of low level exposure to lead on neurophysiological functions among lead battery workers  
*Occupational and Environmental Medicine*, 54, 487-493

Krieg, E.F., Jr.; Chrislip, D.W.; Crespo, C.J.; Brightwell, W.S.; Ehrenberg, R.L.; Otto, D.A. (2005)  
The relationship between blood lead levels and neurobehavioral test performance in NHANES III and related occupational studies  
*Public Health Reports*, 120, 240-251

LaBreche, H.G.; Meadows, S.K.; Nevins, J.R.; Chute, J.P. (2011)  
Peripheral blood signatures of lead exposure  
*PLoS One*, 6, e23043

LDAI, Lead Development Association International (2008)  
Voluntary Risk Assessment Report on Lead and Some Inorganic Lead Compounds. Human Health  
Part. Final Draft, Status 4 March 2008  
Prepared by ILZRO, Research Triangle Park, NC, USA and EBRC Consulting GmbH, Hannover, Germany  
online: <http://echa.europa.eu/web/guest/voluntary-risk-assessment-reports-lead-and-lead-compounds>

Leggett, R.W. (1993)  
An age-specific kinetic model of lead metabolism in humans  
*Environmental Health Perspectives*, 101, 598

Li, J.-P.; Wang, C.-Y.; Tang, Y.-A.; Lin, Y.-W.; Yang, J.-L. (2008)  
Role of extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling in nucleotide excision repair and genotoxicity in response to As(III) and Pb(II)  
*Pure and Applied Chemistry*, 80, 2735-2750

Liao, L.M.; Friesen, M.C.; Xiang, Y.-B.; Cai, H.; Koh, D.-H.; Ji, B.-T.; Yang, G.; Li, H.-L.; Locke, S.J.; Rothman, N. (2016)  
Occupational lead exposure and associations with selected cancers: the Shanghai men's and women's health study cohorts  
*Environmental Health Perspectives*, 124, 97-103

Lin, Y.-W.; Chuang, S.-M.; Yang, J.-L. (2003)  
Persistent activation of ERK1/2 by lead acetate increases nucleotide excision repair synthesis and confers anti-cytotoxicity and anti-mutagenicity  
*Carcinogenesis*, 24, 53-61

Manikantan, P.; Balachandar, V.; Sasikala, K. (2010)  
DNA damage in workers occupationally exposed to lead, using comet assay  
*International Journal of Biology*, 2, 103-110

Mao, P.; Molnar, J.J. (1967)  
The fine structure and histochemistry of lead-induced renal tumors in rats  
*American Journal of Pathology*, 50, 571-603

McElvenny, D.M.; Miller, B.G.; MacCalman, L.A.; Sleenwenhoek, A.; van Tongeren, M.; Shepherd, K.; Darnton, A.J.; Cherrie, J.W. (2015)

Mortality of a cohort of workers in Great Britain with blood lead measurements  
*Occupational and Environmental Medicine*, 72, 625-632

McNeill, D.R.; Wong, H.K.; Narayana, A.; Wilson, D.M., 3rd (2007)

Lead promotes abasic site accumulation and co-mutagenesis in mammalian cells by inhibiting the major abasic endonuclease Ape1  
*Molecular Carcinogenesis*, 46, 91-99

Minozzo, R.; Deimling, L.I.; Gigante, L.P.; Santos-Mello, R. (2004)

Micronuclei in peripheral blood lymphocytes of workers exposed to lead  
*Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 565, 53-60

Monchaux, G.; Morin, M.; Olivier, M.F. (1997)

Long-term effects of combined exposure to fission neutrons and inhaled lead oxide particles in rats  
*Annals of Occupational Hygiene*, 42, Suppl. 1, 630-635

Morrow, L.; Needleman, H.L.; McFarland, C.; Metheny, K.; Tobin, M. (2007)

Past occupational exposure to lead: association between current blood lead and bone lead  
*Archives of Environmental & Occupational Health*, 62, 183-186

Muhle, H.; Steenland, K. (2010)

Lead and lead compounds

In: IARC, International Agency for Research on Cancer, IARC Technical Publication No. 42.

Identification of research needs to resolve the carcinogenicity of highpriority IARC carcinogens, Lyon, France, 12-16

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/techrep42/TR42-Full.pdf>

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?

*Journal of Occupational Health*, 51, 1-12

NCI, National Cancer Institute (1979)

Bioassay of Lead Dimethyldithiocarbamate for Possible Carcinogenicity. TR 151

National Cancer Institute Bethesda MD

Nie, H.; Sánchez, B.N.; Wilker, E.; Weisskopf, M.G.; Schwartz, J.; Sparrow, D.; Hu, H. (2009)

Bone lead and endogenous exposure in an environmentally exposed elderly population: the normative aging study

*Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 51, 848-857

Nogueira, E. (1987)

Rat renal carcinogenesis after chronic simultaneous exposure to lead acetate and N-nitrosodiethylamine

*Virchows Archiv B. Cell Pathology Zell-pathologie*, 53, 365-374

NTP, National Toxicology Program (2011)  
12th Report on Carcinogens (RoC). Lead and Lead Compounds  
U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service  
<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/profiles/Lead.pdf>

NTP, National Toxicology Program (2012)  
NTP Monograph on Health Effects of Low-level Lead  
U.S. Department of Health and Human Services  
<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=4F04B8EA-B187-9EF2-9F9413C68E76458E>

O'Flaherty, E.J. (1995)  
PBK modeling for metals. Examples with lead, uranium, and chromium  
*Toxicology Letters*, 82-83, 367-372

OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2002)  
No Significant Risk Levels (NSRLs) for the Proposition 65 Carcinogens Lead and Lead Compounds (Oral)  
California Environmental Protection Agency  
[http://oehha.ca.gov/prop65/CRNR\\_notices/pdf\\_zip/Lead%20compounds%20oral%20NSRLs%20Final.pdf](http://oehha.ca.gov/prop65/CRNR_notices/pdf_zip/Lead%20compounds%20oral%20NSRLs%20Final.pdf)

OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2013)  
Estimating Workplace Air and Worker Blood Lead Concentration using an Updated Physiologically-based Pharmacokinetic (PBPK) Model  
California Environmental Protection Agency  
<https://oehha.ca.gov/air/document/estimating-workplace-air-and-worker-blood-lead-concentration-using-updated-pbpk-model>

Olewinska, E.; Kasperczyk, A.; Kapka, L.; Kozłowska, A.; Pawlas, N.; Dobrakowski, M.; Birkner, E.; Kasperczyk, S. (2010)  
Level of DNA damage in lead-exposed workers  
*Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 17, 231-236

Pierre, F.; Vallayer, C.; Baruthio, F.; Peltier, A.; Pale, S.; Rouyer, J.; Goutet, P.; Aubrege, B.; Lecossois, C.; Guillemin, C.; Elcabache, J.-M.; Verelle, B.; Fabries, J.-F. (2002)  
Specific relationship between blood lead and air lead in the crystal industry  
*International Archives of Occupational and Environmental Health*, 75, 217-223

Pinto, T.J.; De Azevedo, J.C.; Cruz, A.S. (2000)  
Comparative study of epithelial and fibroblastic cell lines as an alternative cytotoxicity test to the Draize method  
*Journal of the AOAC International*, 83, 665-668

Popovic, M.; McNeill, F.E.; Chettle, D.R.; Webber, C.E.; Lee, C.V.; Kaye, W.E. (2005)  
Impact of occupational exposure on lead levels in women  
*Environmental Health Perspectives*, 113, 478-484

Power, M.C.; Korrick, S.; Tchetgen Tchetgen, E.J.; Nie, L.H.; Grodstein, F.; Hu, H.; Weuve, J.; Schwartz, J.; Weisskopf, M.G. (2014)

Lead exposure and rate of change in cognitive function in older women  
*Environmental Research*, 129, 69-75

Pukkala, E.; Martinsen, J.I.; Lyngge, E.; Gunnarsdottir, H.K.; Sparén, P.; Tryggvadottir, L.; Weiderpass, E.; Kjaerheim, K. (2009)  
Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries  
*Acta Oncologica*, 48, 646-790

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  
*Journal of Occupational Health*, 43, 271-277

RAC/SEAC, Committee for Risk Assessment, Committee for Socio-economic Analysis (2011)  
Background document to the opinions on the Annex XV dossier proposing restrictions on Lead and its compounds in jewellery. ECHA/RAC/RES-O-000001304-85-03/S1. ECHA/SEAC/RES-O-000001304-85-04/S1  
<http://www.echa.europa.eu/documents/10162/c9388bba-2660-4c0e-946b-c3bbe5539940>

Rhodes, D.; Spiro, A., 3rd; Aro, A.; Hu, H. (2003)  
Relationship of bone and blood lead levels to psychiatric symptoms: the normative aging study  
*Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45, 1144-1151

Rodrigues, E.G.; Virji, M.A.; McClean, M.D.; Weinberg, J.; Woskie, S.; Pepper, L.D. (2009)  
Personal exposure, behavior, and work site conditions as determinants of blood lead among bridge painters  
*Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 7, 80-87

Safe Work Australia (2014)  
Review of hazards and health effects of inorganic lead—implications for WHS regulatory policy  
*Canberra: Safe Work Australia*,

Sahani, M.; Ismail, N. H., (2005)  
Neurobehavioral performances among lead exposed workers in Malaysia: An early detection of lead toxicity  
*Journal of Occupational Safety and Health*, 2, 1-9

Salignac, P.; Leclerc, D. (2011)  
En finir avec le saturnisme professionnel : intérêt de la plombémie cumulée  
*Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 72, 256-260

Samkange-Zeeb, F.; Schlehofer, B.; Schüz, J.; Schlaefer, K.; Berg-Beckhoff, G.; Wahrendorf, J.; Blettner, M. (2010)  
Occupation and risk of glioma, meningioma and acoustic neuroma: Results from a German case-control study (Interphone Study Group, Germany)  
*Cancer Epidemiology*, 34, 55-61

Santibañez, M.; Vioque, J.; Alguacil, J.; Barber, X.; de la Hera, M.G.; Kauppinen, T.; PANESOES Study Group (2008)

Occupational exposures and risk of oesophageal cancer by historical type: a case control study in eastern Spain

*Occupational and Environmental Medicine*, 65, 774-781

Schroeder, H.A.; Mitchener, M.; Nason, A.P. (1970)

Zirconium, niobium, antimony, vanadium and lead in rats: life term studies

*Journal of Nutrition*, 100, 59-68

Schütz, A.; Olsson, M.; Jensen, A.; Gerhardsson, L.; Börjesson, J.; Mattsson, S.; Skerfving, S. (2005)  
Lead in finger bone, whole blood, plasma and urine in lead-smelter workers: extended exposure range

*International Archives of Occupational and Environmental Health*, 78, 35-43

Schwartz, B.S.; Hu, H. (2007)

Adult lead exposure: time for change

*Environmental Health Perspectives*, 115, 451-454

Schwartz, B.S.; Hu, H.; Rothenberg, S.J.; Todd, A.C. (2008)

Relationship between tibia lead and cumulative blood lead index: Schwartz et al. respond

*Environmental Health Perspectives*, 116, A109-A110

Schwartz, B.S.; Lee, B.K.; 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

Schwartz, B.S.; Stewart, W.F. (2007)

Lead and cognitive function in adults: a questions and answers approach to a review of the evidence for cause, treatment, and prevention

*International Review of Psychiatry*, 19, 671-692

SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2002)

Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for lead and its inorganic compounds. SCOEL/SUM/83. January 2002

European Commission; Employment, Social Affairs and Inclusion

Seo, J.; Lee, B.K.; Jin, S.U.; Park, J.W.; Kim, Y.T.; Ryeom, H.K.; Lee, J.; Suh, K.J.; Kim, S.H.; Park, S.J.; Jeong, K.S.; Ham, J.O.; Kim, Y.; Chang, Y. (2014)

Lead-induced impairments in the neural processes related to working memory function

*PLoS One*, 9, e105308

Seppäläinen, A.M.; Hernberg, S.; Kock, B. (1979)

Relationship between blood lead levels and nerve conduction

*Neurotoxicology*, 1, 313-332

Shaik, A.P.; Jamil, K. (2008)

A study on the ALAD gene polymorphisms associated with lead exposure

*Toxicology and Industrial Health*, 24, 501-506



Shaik, A.P.; Jamil, K. (2009)

Polymorphisms in MGP gene and their association with lead toxicity

*Toxicology Mechanisms and Methods*, 19, 209-213

Shih, R.A.; Hu, H.; Weisskopf, M.G.; Schwartz, B.S. (2007)

Cumulative lead dose and cognitive function in adults: a review of studies that measured both blood lead and bone lead

*Environmental Health Perspectives*, 115, 483-492

Shirai, T.; Ohshima, M.; Masuda, A.; Tamano, S.; Ito, N. (1984)

Promotion of 2-(ethylnitrosamino)ethanol-induced renal carcinogenesis in rats by nephrotoxic compounds: positive responses with folic acid, basic lead acetate, and N-(3,5-dichlorophenyl)succinimide but not with 2,3-dibromo-1-propanol phosphate

*Journal of the National Cancer Institute*, 72, 477-482

Skerfving, S. (2005)

Criteria Document for Swedish Occupational Standards. Inorganic lead. An update 1991–2004

Arbete och Hälsa 2005:3

[https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/4356/1/ah2005\\_03.pdf](https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/4356/1/ah2005_03.pdf)

Southard, E.B.; Roff, A.; Fortugno, T.; Richie, J.P.; Kaag, M.; Chinchilli, V.M.; Virtamo, J.; Albanes, D.; Weinstein, S.; Wilson, R.T. (2012)

Lead, calcium uptake, and related genetic variants in association with renal cell carcinoma risk in a cohort of male finnish smokers

*Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 21, 191-201

Stoia, M.; Oancea, S. (2010)

Individual susceptibility associated with enzymatic and cytogenetic biomarkers in occupational exposure to inorganic lead

*Romanian Journal of Legal Medicine*, 2, 141-148

Suckling, A.J.; Rumsby, M.G.; Bradbury, M.W.B. (1986)

The Blood-Brain Barrier in Health and Disease

VCH Verlagsgesellschaft Weinheim

Taha, M.M.; Gaber, O.A.E.A.; Sabbah, N.A.; Elazem, A. (2015)

Association between  $\delta$ -aminolevulinate dehydratase G177C polymorphism and blood lead levels in brain tumor patients

*Molecular and Clinical Oncology*, 3, 995-1000

Tanner, D.C.; Lipsky, M.M. (1984)

Effect of lead acetate on N-(4'-fluoro-4-biphenyl)acetamide-induced renal carcinogenesis in the rat

*Carcinogenesis*, 5, 1109-1113

Tapisso, J.T.; Marques, C.C.; Mathias, M.; Ramalhinho, M. (2009)

Induction of micronuclei and sister chromatid exchange in bone-marrow cells and abnormalities in sperm of Algerian mice (*Mus spretus*) exposed to cadmium, lead and zinc

*Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 678, 59-64

- Todd, A.C.; Lee, B.K.; Lee, G.S.; Ahn, K.D.; Moshier, E.L.; Schwartz, B.S. (2001)  
Predictors of DMSA chelatable lead, tibial lead, and blood lead in 802 Korean lead workers  
*Occupational and Environmental Medicine*, 58, 73-80
- Vaglenov, A.; Creus, A.; Laltchev, S.; Petkova, V.; Pavlova, S.; Marcos, R. (2001)  
Occupational exposure to lead and induction of genetic damage  
*Environmental Health Perspectives*, 109, 295-298
- Valverde, M.; Fortoul, T.I.; Díaz-Barriga, F.; Mejía, J.; del Castillo, E.R. (2002)  
Genotoxicity induced in CD-1 mice by inhaled lead: differential organ response  
*Mutagenesis*, 17, 55-61
- Valverde, M.; Trejo, C.; Rojas, E. (2001)  
Is the capacity of lead acetate and cadmium chloride to induce genotoxic damage due to direct DNA-metal interaction?  
*Mutagenesis*, 16, 265-270
- van Bommel, D.M.; Boffetta, P.; Liao, L.M.; Berndt, S.I.; Menashe, I.; Yeager, M.; Chanock, S.; Karami, S.; Zaridze, D.; Mattee, V.; Janout, V.; Kollarova, H.; Bencko, V.; Navratilova, M.; Szeszenia-Dabrowska, N.; Mates, D.; Slamova, A.; Rothman, N.; Han, S.S.; Rosenberg, P.S.; Brennan, P.; Chow, W.-H.; Moore, L.E. (2011a)  
Comprehensive analysis of 5-aminolevulinic acid dehydrogenase (ALAD) variants and renal cell carcinoma risk among individuals exposed to lead  
*PLoS One*, 6, e20432
- van Bommel, D.M.; Li, Y.; McLean, J.; Chang, M.H.; Dowling, N.F.; Graubard, B.; Rajaraman, P. (2011b)  
Blood lead levels, ALAD gene polymorphisms, and mortality  
*Epidemiology*, 22, 273-278
- van Esch, G.J.; Kroes, R. (1969)  
The induction of renal tumours by feeding basic lead acetate to mice and hamsters  
*British Journal of Cancer*, 23, 765-771
- van Esch, G.J.; van Genderen, H.; Vink, H.H. (1962)  
The induction of renal tumours by feeding of basic lead acetate to rats  
*British Journal of Cancer*, 16, 289-297
- Waalkes, M.P.; Diwan, B.A.; Ward, J.M.; Devor, D.E.; Goyer, R.A. (1995)  
Renal tubular tumors and atypical hyperplasias in B6C3F1 mice exposed to lead acetate during gestation and lactation occur with minimal chronic nephropathy  
*Cancer Research*, 55, 5265-5271
- Waalkes, M.P.; Liu, J.; Goyer, R.A.; Diwan, B.A. (2004)  
Metallothionein-I/II double knockout mice are hypersensitive to lead-induced kidney carcinogenesis: role of inclusion body formation  
*Cancer Research*, 64, 7766-7772
- WaBoLu, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes (1996)  
Stoffmonographie Blei - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM)

*Bundesgesundheitsblatt*, 39, 236-241

Walsh, K.S.; Celio, M.A.; Vaughan, C.G.; Lindgren, K.N.; Bleecker, M.L. (2010)  
Executive function modifies the relationship between occupational lead exposure and complex figure test performance  
*Occupational and Environmental Medicine*, 67, 673-678

Wang, Q.; He, A.M.; Gao, B.; Chen, L.; Yu, Q.Z.; Guo, H.; Shi, B.J.; Jiang, P.; Zhang, Z.Y.; Li, P.L.; Sheng, Y.G.; Fu, M.J.; Wu, C.T.; Chen, M.X.; Yuan, J. (2011)  
Increased levels of lead in the blood and frequencies of lymphocytic micronucleated binucleated cells among workers from an electronic-waste recycling site  
*Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 46, 669-676

Wang, Y.; Wang, S. (2011)  
Effects of lead exposure on histological structure and antioxidant capacity in the cerebellum of 30-day-old mice  
*Neural Regeneration Research*, 6, 1077-1081

Weisskopf, M.G.; Jain, N.; Nie, H.; Sparrow, D.; Vokonas, P.; Schwartz, J.; Hu, H. (2009)  
A prospective study of bone lead concentration and death from all causes, cardiovascular diseases, and cancer in the department of veterans affairs normative aging study  
*Circulation*, 120, 1056-1064

WHO, World Health Organization (2000)  
Air Quality Guidelines for Europe  
WHO Regional Publications, European Series, No. 91, 2nd ed., Regional Office for Europe, Copenhagen

Wilhelm, M.; Heinzow, B.; Angerer, J.; Schulz, C. (2010)  
Reassessment of critical lead effects by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and HBM II) for lead in blood of children and adults  
*International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 213, 265-269

Wozniak, K.; Blasiak, J. (2003)  
In vitro genotoxicity of lead acetate: induction of single and double DNA strand breaks and DNA-protein cross-links  
*Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 535, 127-139

Zawia, N.H. (2004)  
Molecular Neurotoxicology: Environmental Agents and Transcription-Transduction Coupling  
CRC Press Florida

Zawirska, B. (1981)  
The role of the kidneys in disorders of porphyrin metabolism during carcinogenesis induced with lead acetate  
*Environmental Research*, 24, 391-408

Zawirska, B.; Medras, K. (1968)

Tumors and disorders of porphyrin metabolism in rats with chronic experimental lead poisoning. I.  
Morphological studies

*Zentralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*, 111, 1-12

Zawirska, B.; Medras, K. (1972)

The role of the kidneys in disorders of porphyrin metabolism during carcinogenesis induced with lead acetate

*Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 20, 257-272

Zhang, H.; Wei, K.; Zhang, M.; Liu, R.; Chen, Y. (2014)

Assessing the mechanism of DNA damage induced by lead through direct and indirect interactions

*Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 136, 46-53