

Aus dem Institut und der Poliklinik
für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

**Entwicklung und Anwendung analytischer Methoden
zum Nachweis von Spurenelementen am Arbeitsplatz
und in der Umwelt**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Arbeits- und Umweltmedizin

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Stefan Rakete

2025

Inhaltsverzeichnis

1. Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet	3
2. Bedeutung und Nachweis von Spurenelementen in Human- und Umweltproben	5
3. Nachweis von Spurenelementen in arbeits- und umweltmedizinischen Studien	6
3.1. Quecksilber und andere toxische Metalle im informellen Goldbergbau	6
3.2. Blei als Umweltbelastung in Deutschland.....	9
3.3. Arsen und Quecksilber als Konservierungsmittel in musealen Einrichtungen.....	12
3.4. Nachweis von Platin als Surrogatmarker für den Nachweis von Platin-Zytostatika im Gesundheitswesen.....	14
3.5. Bestimmung ausgewählter Spurenelemente in Urinproben der irischen EuroMOTOR-Kohorte	15
3.6. Beryllium und Berylliose.....	16
4. Microsampling als alternatives Probenahmeverfahren zum Nachweis von Spurenelementen in Blut	18
4.1. Anwendung von Microsampling für das Quecksilberbiomonitoring.....	19
4.2. Entwicklung einer Multimethode zum Nachweis ausgewählter Spurenelemente in Microsampling-Proben.....	20
5. Fazit	22
6. Literaturverzeichnis	23

1. Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet

Die Exposition gegenüber gesundheitsgefährdenden Substanzen ist im arbeits- und umweltmedizinischen Kontext von großer Bedeutung. Dabei nehmen Spurenelemente und insbesondere toxische Metalle, wie z.B. Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber, eine Sonderstellung ein, da sie ubiquitär vorhanden sind und im weitesten Sinne unveränderlich sind, d.h. für immer in der Umwelt vorkommen werden. Daher ist der Mensch stets gegenüber Spurenelementen exponiert. Die Höhe der Exposition und die damit verbundenen gesundheitlichen Auswirkungen hängen sehr stark von den Bedingungen am Arbeitsplatz oder in der Umwelt ab. Für die Beurteilung der Exposition ist die quantitative Bestimmung von Spurenelementen in Human- und Umweltproben sehr wichtig, um einerseits belastete Personen zu identifizieren und andererseits Zusammenhänge zwischen der Belastung und deren möglichen Ursachen sowie gesundheitlichen Folgen zu untersuchen.

Im vorliegenden Habitationsprojekt wurden Spurenelemente in Studien mit unterschiedlichen arbeits- und umweltmedizinischen Hintergründen bestimmt. Es konnte z.B. gezeigt werden, dass die Verwendung von Quecksilber im kleinskaligem Goldbergbau zu Belastungen im gesundheitsgefährdenden Bereich führen kann und dass dies von persönlichen Risikofaktoren abhängt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es durch den Abbau von Gold zusätzlich zu einer Exposition durch andere toxische Metalle (Arsen, Blei, Cadmium) kommen kann.

Obwohl die Exposition gegenüber Blei in Deutschland in den letzten Jahrzehnten deutlich abgenommen hat, konnte in einer Studie des Habitationsprojekts mit über 3.000 Personen nachgewiesen werden, dass insbesondere ältere Personen auch heute eine vergleichsweise hohe innere Belastung aufweisen, welche möglicherweise in Zusammenhang mit dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen steht. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass vor allem Kinder in sogenannten Hot Spots vergangener Bergbauaktivitäten erhöhte Bleiwerte im Blut aufweisen.

Arsen und Quecksilber sind historisch eingesetzte Konservierungsmittel für museale Objekte, z.B. Tierpräparate. Aufgrund ihrer Persistenz stellen sie auch heute eine Herausforderung für das Personal dar. In einer Studie in einem naturhistorischen Museum wiesen die Mitarbeitenden z.T. höhere Werte als die Allgemeinbevölkerung auf, was wiederum auf individuelle Faktoren am Arbeitsplatz zurückgeführt werden konnte.

Platinhaltige Zytostatika werden seit Jahrzehnten erfolgreich in der Chemotherapie eingesetzt. Für eine gesunde Person stellen sie bei unbeabsichtigter Exposition jedoch ein Gesundheitsrisiko dar, z.B. während der Herstellung. In einer retrospektiven Studie, in der Wischproben aus über 20 Jahren ausgewertet wurden, konnte ein Rückgang der Belastung nachgewiesen werden. Weiterhin konnten kritische Stellen identifiziert werden, die besonders

häufig von einer Kontamination betroffen sind. In einer weiteren Studie wurden Wischproben erfolgreich zur Beurteilung der Arbeitsplatzbelastung während der HITOC, einer speziellen Chemotherapie, angewendet.

Die Exposition gegenüber toxischen Metallen wird als ein Faktor für die Entstehung von amyotropher Lateralsklerose (ALS) diskutiert. Im Rahmen des Habilitationsprojekts konnten in einer irischen Kohorte die Spurenelementkonzentrationen im Urin gemessen werden. Darauf aufbauend sollen Faktoren, die im Zusammenhang mit ALS stehen, identifiziert werden, in dem neben den Spurenelementkonzentration ALS-Marker bestimmt werden.

Durch die Bestimmung von Beryllium in Staubproben konnte nachgewiesen werden, dass in einem Betrieb eine höhere Belastung als an anderen Standorten vorlag. Dies könnte als eine Ursache für eine Häufung von Berylliose-Fällen in diesem Betrieb in Frage kommen.

Neben der Anwendung von Methoden zum Nachweis von Spurenelementen ist die Entwicklung sogenannter Microsampling-Verfahren als alternatives Probenahmemedium Bestandteil des Habilitationsprojekts. Anstelle der klassischen venösen Blutentnahme genügen weniger als 100 µl Blut aus Finger oder Ohrläppchen. In diesem Zusammenhang konnten zwei Methoden für Quecksilber entwickelt und validiert werden, die geeignet sind, Biomonitoring in entlegenen Gebieten zu ermöglichen. Basierend auf diesen Ergebnissen werden derzeit weitere Methoden für eine umfangreichere Spektrum an Spurenelementen entwickelt.

Das vorliegende Habilitationsprojekt zeigt die Bedeutung der quantitativen Spurenelementbestimmung in Human- und Umweltproben als essentieller Bestandteil der Expositionsbeurteilung. Dadurch können die Ergebnisse dieser Habilitationsschrift zur Reduktion der Belastung durch die Implementierung von Interventionsmaßnahmen beitragen. Im Folgenden werden für das Habilitationsprojekt relevante Studien vorgestellt und in den Kontext der aktuellen Forschung eingeordnet. Publikationen, an denen der Habilitand beteiligt ist, sind *kursiv* hervorgehoben.

2. Bedeutung und Nachweis von Spurenelementen in Human- und Umweltproben

Spurenelemente kommen im Gegensatz zu den organischen Grundelementen Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff sowie den Mengenelementen (u.a. Natrium und Kalium) nur in sehr geringen Mengen im menschlichen Körper vor. Einige dieser Elemente werden zur Aufrechterhaltung biologischer Funktionen benötigt, z.B. Eisen für die Bildung von Hämoglobin oder Iod als Bestandteil von Schilddrüsenhormonen. Diese sogenannten essentiellen Spurenelemente werden in der Regel in ausreichender Menge über die Ernährung aufgenommen. Jedoch können bei einer sehr hohen Aufnahme (z.B. Mangan) bzw. bei der Exposition bestimmter Spezies (z.B. sechswertiges Chrom) toxische Effekte auftreten.

Darüber hinaus gibt es sehr viele Spurenelemente, die keine biologische Bedeutung für den Menschen haben. Im Gegenteil gibt es eine Reihe von Spurenelementen, die ein erhöhtes toxisches Potential aufweisen. Dazu gehören u.a. Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber. Häufig werden diese Elemente als sogenannte Schwermetalle bezeichnet. Da dieser Begriff eine gewisse Unschärfe besitzt, wird in der letzten Zeit immer häufiger die Bezeichnung „toxische Metalle“ oder „toxic metals“ für Spurenelemente ohne biologische Bedeutung und relativ hoher Toxizität verwendet.

Der Nachweis von Spurenelementen am Arbeitsplatz oder in der Umwelt ist für die Beurteilung möglicher gesundheitlicher Auswirkungen essentiell. Dabei wird zwischen dem Nachweis in biologischen Matrices, z.B. in Blut oder Urin, und dem Nachweis in nicht-biologischen Proben, z.B. Luft, Wasser oder Staub, unterschieden. Ersteres wird Biomonitoring genannt, zweiteres Umgebungsmonitoring oder *Ambient Monitoring*. Für viele Matrices ist der Nachweis von Spurenelementen weitestgehend standardisiert. Jedoch werden an die Analytik immer weitere Anforderungen gestellt, z.B. im Hinblick auf die Sensitivität oder den Nachweis in neuartigen Matrices (z.B. Microsampling).

Diese Habilitationsschrift umfasst sowohl die Anwendung analytischer Verfahren zum Nachweis von Spurenelementen in arbeits- und umweltmedizinischen Studien als auch die Entwicklung neuer Analysemethoden für die Bestimmung von Spurenelementen. Dadurch können einerseits Faktoren, die zu einer erhöhten Exposition gegenüber Spurenelementen beitragen, identifiziert werden. Andererseits bilden die Ergebnisse eine Grundlage für potentielle Interventionsmaßnahmen, die zu einer Reduktion der Exposition führen können.

3. Nachweis von Spurenelementen in arbeits- und umweltmedizinischen Studien

Die Abschätzung der Exposition gegenüber Spurenelementen erfolgt durch die Analyse dieser Stoffe in geeigneten Matrices. Für die Erfassung der inneren Belastung, das sogenannte Biomonitoring, eignen sich z.B. Blut und Urin, unter Umständen auch Haare, Muttermilch und andere Matrices. Für die Erfassung der äußeren Belastung, dem sogenannten Umgebungsmonitoring, eignen sich unter anderem Luft, Wasser und Staub. Ob Bio- oder Umgebungsmonitoring bzw. die Kombination von beiden Methoden angewendet wird, hängt von vielen Faktoren ab, z.B. dem Zugang zu Betroffenen oder den finanziellen Möglichkeiten. Für die Beurteilung der individuellen Exposition ist das Biomonitoring in der Regel geeigneter.

3.1. Quecksilber und andere toxische Metalle im informellen Goldbergbau

Hintergrund

Gold ist ein Edelmetall und wird überwiegend für die Herstellung von Schmuck eingesetzt. Des Weiteren dient es als Wertanlage und findet in der Elektronikindustrie Anwendung. Durch die hohe Nachfrage und gleichzeitige Seltenheit gilt Gold als eines der wertvollsten Metalle der Welt. Ca. 20 % des weltweit geförderten Goldes stammen aus dem sogenannten informellen und kleinskaligen Goldbergbau („Artisanal and Small-Scale Gold Mining“ – ASGM) (UNEP 2018) Hierbei kommt es unter anderem durch das eingesetzte Quecksilber zu erheblichen Umweltschäden und zur gesundheitlichen Gefährdung von Arbeitenden und Bewohnern und Bewohnerinnen der betroffenen Regionen. Für das Amalgamverfahren (Abbildung 1) wird das Erz zerkleinert und mit Wasser vermischt. Anschließend wird Quecksilber hinzugegeben und das goldhaltige Amalgam kann durch Dekantierung des Erz-Wasser-Gemischs relativ einfach abgetrennt werden. Das durch die Verdampfung des Quecksilbers gewonnene Rohgold wird für die weitere Aufarbeitung zu Feingold verwendet.



Abbildung 1: Kleinskaliger Goldbergbau in Zimbabwe: Abbau des goldhaltigen Gesteins, Extraktion des Goldes mit Quecksilber, Abtrennung des Amalgams, Verdampfen des Amalgams durch Hitze (von links oben nach rechts unten, Urheberin der Bilder: Viola Mambrey, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München).

Die daraus resultierende Belastung mit Quecksilber ist enorm und führt u.a. zu neurologischen Erkrankungen, die sich unter anderem in Tremor und Ataxie manifestieren (Bose-O'Reilly et al. 2017; Bose-O'Reilly et al. 2016). Jedoch sind nicht nur Arbeitende betroffen, sondern auch die Bevölkerung, die in der Nähe dieser Gebiete lebt, z.B. durch Quecksilber in der Luft oder kontaminiertes Trinkwasser (Esdaile and Chalker 2018). Im Zuge der Minamata-Konvention haben sich die Mehrheit aller Länder auf ein Verbot des Einsatzes von Quecksilber verständigt (UNEP 2013). Nichtsdestotrotz wird Quecksilber auch heute noch in großen Mengen zur Goldgewinnung eingesetzt, vor allem in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen („Low and Middle Income Countries“ – LMIC) (Esdaile and Chalker 2018). In vorhergehenden Studien wurden die Exposition gegenüber Quecksilber in ASGM-Gebieten, darunter auch in Simbabwe, bereits beschrieben (Baeuml et al. 2011). Daneben kann es durch den Abbau auch zur Freisetzung und gesundheitlich problematischer Inkorporation anderer toxischer Metalle, z.B. Arsen, Blei und Cadmium, kommen (Pavilonis et al. 2017; Pettigrew et al. 2022).

Ziele und Methoden

Das Ziel der Studie „ZimGoBio“ aus dem Jahr 2019 war die Erfassung der Belastung gegenüber toxischen Metallen in zwei ASGM-Gebieten in Simbabwe. Dafür wurden bei mehr als 200 Arbeitenden Blut- und Urinproben gesammelt und Informationen zu Lebensqualität und Risikofaktoren abgefragt. In den Bioproben (Blut und Urin) wurden die Gehalte von Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber bestimmt. Zusätzlich wurden je eine Blutprobe in Plasma und Erythrozyten getrennt und jeweils der Quecksilbergehalt gemessen.

Ergebnisse und Diskussion

In der Publikation *Artisanal and small-scale gold mining: A cross-sectional assessment of occupational mercury exposure and exposure risk factors in Kadoma and Shurugwi, Zimbabwe* konnte gezeigt werden, dass Personen, die in ASGM-Gebieten arbeiten, überdurchschnittlich hoch mit Quecksilber belastet sind (Mambrey et al. 2020). In dieser Studie wurden zudem Risikofaktoren identifiziert, die mit einer höheren Belastung einhergehen. Dazu gehören unter anderem die Lagerung von Quecksilber im eigenen Haus oder der eigenen Wohnung, das private Tragen von Arbeitskleidung und der Verzicht auf technische Hilfsmittel (z.B. Retorte) während des Verdampfens von Quecksilber. Auch die Jahre, die die Person bereits im Goldbergbau arbeitet, korrelierten mit einer höheren Quecksilberbelastung. Weiterhin konnte die Belastung mit Quecksilber oberhalb der Beurteilungswerte der Humanbiomonitoring-Kommission des Umweltbundesamtes (HBM-Werte) mit einer signifikanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verknüpft werden (*Health-related quality of life (EQ-5D + C) among people living in artisanal and smallscale gold mining areas in Zimbabwe: a cross-sectional study*) (Butscher et al. 2020).

Innerhalb von „ZimGoBio“ wurde außerdem untersucht, ob die Verteilung von Quecksilber im Blut Rückschlüsse auf die Exposition ermöglicht. In ASGM-Gebieten ist die primäre Expositionsquelle elementares Quecksilber. Dieses verteilt sich im Blut annähernd gleich zwischen Erythrozyten und Plasma. (Clarkson and Magos 2006) Die Sekundärexposition erfolgt häufig durch anorganisches Quecksilber (v.a. Hg^{2+}) bzw. organisches Quecksilber (v.a. Methylquecksilber) in der Nahrung. Während ersteres vor allem an Plasmaproteine bindet, findet sich organisches Quecksilber bevorzugt in den Erythrozyten wieder (Clarkson and Magos 2006). Weiterhin haben Plasmaproteine eine kürzere Halbwertszeit als Erythrozyten. Im Plasma gebundenes Quecksilber wird daher schneller eliminiert. In der Publikation *Analysis of the Mercury Distribution in Blood as a Potential Tool for Exposure Assessment - Results from Two Artisanal and Small-Scale Gold Mining Areas in Zimbabwe* wurde bei Personen mit relativ hohen Quecksilberwerten ein Verhältnis zwischen der Konzentration in Erythrozyten und im Plasma von annähernd 1:1 nachgewiesen, was für eine überwiegende Exposition gegenüber elementarem Quecksilber spricht (Wahl et al. 2022). Bei einer niedrigeren

Belastung war deutlich mehr Quecksilber in den Erythrozyten gebunden, was eher auf eine Sekundärexposition schließen lässt. Durch die Analyse von Quecksilber in Plasma und Erythrozyten könnten somit relativ einfach und ohne aufwändige Speziationsanalysen objektive Aussagen zur Expositionsquelle getroffen werden.

Bei der Analyse von Arsen, Blei und Cadmium in Blut- und Urinproben wurde festgestellt, dass die Belastung in der Studienpopulation im Vergleich zu Deutschland oder den USA erhöht war (*Biomonitoring of arsenic, cadmium and lead in two artisanal and small-scale gold mining areas in Zimbabwe*) (Rakete et al. 2022). Daraus lässt sich eine relevante Exposition gegenüber toxischen Metallen in ASGM-Gebieten über Quecksilber hinaus ableiten. Auch wenn die Verwendung von Quecksilber möglicherweise die gesundheitlich relevanteste Exposition darstellt, ist die Erfassung anderer toxischer Metalle von Relevanz, da sich die Wirkmechanismen z.T. unterscheiden. Arsen und Cadmium haben z.B. eine krebserregende Wirkung.

Ausblick

In der Studie konnte gezeigt werden, dass die Personen, die in ASGM-Gebieten in Zimbabwe arbeiten, eine erhöhte Belastung gegenüber toxischen Metallen aufweisen. Da Studien in diesen Gebieten sehr aufwändig und teuer sind, sollen Microsampling-Methoden für das Biomonitoring von toxischen Metallen entwickelt und in ASGM-Gebieten angewendet werden (siehe Abschnitt 3).

3.2. Blei als Umweltbelastung in Deutschland

Hintergrund

Die Exposition gegenüber Blei wird mit verschiedenen gesundheitlichen Effekten assoziiert, u.a. mit verminderter Intelligenz, Bluthochdruck und anderen kardiovaskulären Erkrankungen sowie chronischen Nierenschäden (Shaffer et al. 2019). Des Weiteren wird vermutet, dass Blei beim Menschen Krebs auslösen kann (Rousseau et al. 2005). Die möglichen Expositionsquellen sind sehr divers, z.B. alte Bleileitungen, Bleifarben in Gebäuden, Schießen mit Bleimunition oder absichtlich kontaminierte Lebensmittel. Bis zur Mitte der 1990er Jahre waren Emissionen aus dem Kraftfahrzeugverkehr die Hauptursache einer Exposition gegenüber Blei in der Umwelt, da Tetraethylblei dem Benzin als Antiklopfmittel zugesetzt wurde (Lovei 1999). Nach dessen Verbot in Deutschland in den Jahren 1988 (Normalbenzin) bzw. 1996 (Superbenzin) sank auch die Belastung in der Allgemeinbevölkerung deutlich (Lermen et al. 2021). Da Blei im Körper eine lange Halbwertszeit hat und außerdem im Knochen eingelagert werden kann, sind ältere Generationen in Deutschland höher belastet als

jüngere. Dazu kommt, dass durch die Abnahme der Knochendichte im Alter die Konzentration von Blei im Blut wieder steigen kann, obwohl aktuell keine Exposition stattfindet (Nie et al. 2009). Ein weitere potentielle Expositionsquelle in Deutschland sind beispielsweise Altlasten in Bergbaugebieten (Antoniadis et al. 2017; Bertram et al. 2023; Ludolphy et al. 2022).

Ziele und Methoden

Für die Erforschung des Zusammenhangs zwischen einer Bleiexposition und kardiovaskulären Erkrankungen wurde im Rahmen der Studie KORA Fit bei 3.059 Personen der KORA-Kohorte („Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“) die Konzentration von Blei im Blut bestimmt. Des Weiteren wurden in einem standardisierten Fragebogen Informationen zum Lebensstil erfasst. Bei 556 Personen dieser wurde bereits in den Jahren 1987 bzw. 1988 die Konzentration von Blei im Blut bestimmt.

In der Pilotstudie „BLENCA“ wurde die Konzentration von Blei im Blut von 75 Kindern bestimmt, die in der Nähe eines ehemaligen Bergbaugebiets leben. Des Weiteren wurden über einen Fragebogen versucht, mögliche Expositions faktoren zu ermitteln, z.B. der Verzehr von Gemüse aus dem eigenen Garten, das Spielverhalten oder der Wohnort.

Ergebnisse und Diskussion

Der geometrische Mittelwert der Bleikonzentration der KORA Fit-Teilnehmer lag bei 24,8 µg/l (*Blood lead levels in 2018/2019 compared to 1987/1988 in the German population-based KORA study*) (Rooney et al. 2022a). Bei 555 (18 %) wurden Werte oberhalb der aktuellen Referenzwerte des Umweltbundesamtes gemessen, obwohl nur 5 % Überschreitungen erwartet wurden. Die ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die untersuchten Personen zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 54 und 73 Jahren alt und daher noch Emissionen von verbleitem Benzin ausgesetzt waren. Jedoch zeigte sich auch wie in anderen Studien ein deutlicher Rückgang der inneren Bleibelastung zwischen 1987/88 und 2018/19 (Abbildung 2).

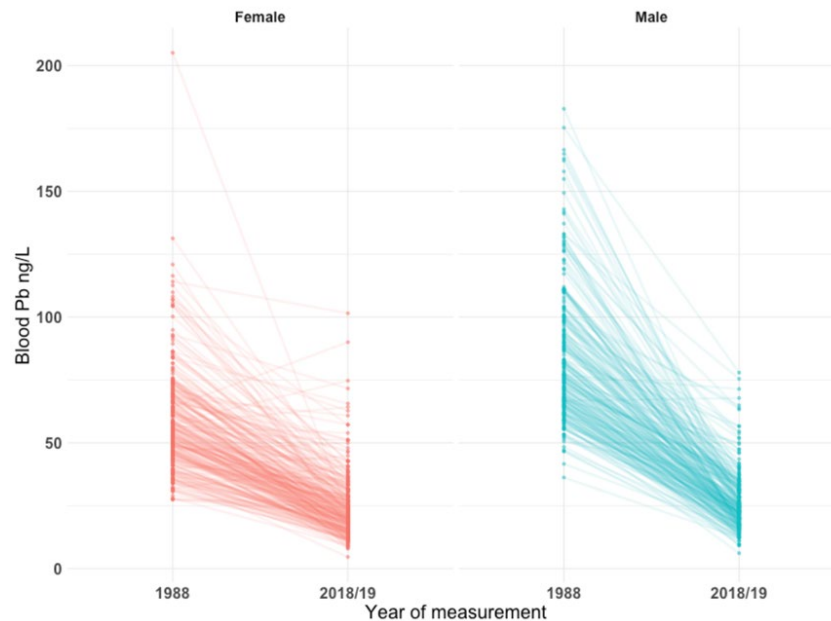


Abbildung 2: Boxplot der Blutbleiwerte (in $\mu\text{g/l}$) stratifiziert nach Jahr (links: 1987/88, rechts: 2018/19) und Geschlecht (rot: weiblich, blau: männlich) von Personen, die sowohl bei KORA als auch bei KORA Fit teilgenommen haben (Rooney et al. 2022a).

Durch die Studie *Biomonitoring of lead in blood of children living in a former mining area in Lower Saxony, Germany* konnte gezeigt werden, dass Kinder, die in einem ehemaligen Bergbauggebiet mit bekannter Bleibelastung eine höhere Bleibelastung haben, als die Allgemeinbevölkerung in Deutschland (Strieker et al. 2024). Insgesamt konnten bei 48 % der Kinder Werte oberhalb der Referenzwerte des Umweltbundesamtes festgestellt werden. Allerdings konnten durch die geringe Fallzahl keine statistisch signifikanten Aussagen zu Ursachen der Exposition getroffen werden, jedoch die Grundlage für eine umfangreichere Anschlussstudie darstellen.

Ausblick

Aufbauend auf den Ergebnissen der KORA Fit Studie soll die Bleibelastung mit gesundheitlichen Outcomes, insbesondere kardiovaskulären Erkrankungen, korreliert werden. Als Follow-up der BLENCA-Studie wurde Ende 2023 die BLENCA-2-Studie gestartet. Durch diese Studie sollen neben der Erfassung der Bleibelastung von ca. 400 Vorschulkindern durch erweiterte Fragebögen und GPS-Tracking Expositionspfade ermittelt werden.

3.3. Arsen und Quecksilber als Konservierungsmittel in musealen Einrichtungen

Hintergrund

Viele historische Objekte in Museen oder Sammlungen sind durch zurückliegende Behandlungen gegen Schädlinge mit toxischen Substanzen, u.a. Arsen und Quecksilber, belastet (Deering 2015). Viele Beschäftigte in Museen in Deutschland sowie Österreich, und der Schweiz wissen von kontaminierten Objekten in den Depots und Ausstellungen. Diese Belastung stellt eine potentielle Gesundheitsgefahr für Beschäftigte und Besucherinnen und Besucher und erschwert die Erschließung, Bewahrung und Vermittlung des Kulturguts (Makos 2001). Um eine Gefährdung evaluieren und somit einen ausreichenden Schutz zu gewährleisten, sind umfassende und wiederkehrende Messungen in den Institutionen sinnvoll.

Ziele und Methoden

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen äußerer und innerer Belastung gegenüber den eingesetzten Bioziden wurden am „Museum für Naturkunde in Berlin“ (MfN) ein Umgebungs- und Biomonitoring geplant. Dafür wurden in ausgewählten Räumen Staub- und Luftmessungen durchgeführt (Abbildung 3). Die Mitarbeitenden wurden gebeten, an mehreren Tagen Urin- und Blutproben abzugeben. Des Weiteren wurden Partikelmessungen durchgeführt und die Aktivitäten an den jeweiligen Arbeitsplätzen dokumentiert. In den Proben wurden neben Arsen und Quecksilber auch organische Gefahrstoffe, z.B. Lindan und DDT, bestimmt.



Abbildung 3: Links: Schaukasten mit Lindan-Pulver (unten rechts). Rechts: Luftmessungen in einem Depot (Urheber der Bilder: Museum für Naturkunde, Berlin).

Ergebnisse und Diskussion

Im Rahmen des Umgebungsmonitorings wurde festgestellt, dass im MfN hohe Belastungen mit Gefahrstoffen vorliegen, insbesondere von Arsen und Quecksilber (Deering et al. 2019). Da diese Stoffe überwiegend an Staub gebunden vorliegen, sind die Tätigkeiten für die Belastung von entscheidender Bedeutung. Das Lesen von Büchern, die Arbeit mit Objekten und das Öffnen von Kisten wurden als Risikofaktoren identifiziert. Die damit einhergehende Belastung mit Gefahrstoffen konnte sowohl im ganzen Raum als auch direkt am Arbeitsplatz nachgewiesen werden. Die in der Luft gemessenen Konzentration waren jedoch unterhalb der Beurteilungswerte für Arbeitsplätze.

Im parallel zum Umgebungsmonitoring durchgeführten Biomonitoring konnten keine gesundheitlich bedenklichen Konzentrationen von Arsen oder Quecksilber nachgewiesen werden (*Exposure assessment of toxic metals and organochlorine pesticides among employees of a natural history museum*) (Deering et al. 2020). Zwar gab es einzelne Referenzwert-überschreitungen, diese konnten jedoch auf den Konsum von Fisch und nicht auf die Arbeit am MfN zurückgeführt werden. Nichtsdestotrotz wurde im Urin der Teilnehmenden höhere Konzentrationen von Arsen(V) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nachgewiesen, was wahrscheinlich auf eine Exposition am Arbeitsplatz zurückzuführen ist. Weiterhin zeigte sich, dass bei angegebenem häufigem Hautkontakt mit Objekten die Konzentrationen von Arsen und Quecksilber in den Proben höher war.

Ausblick

Diese Studie hat gezeigt, dass Mitarbeitende und Besucher in Museen und anderen Einrichtungen gesundheitsschädigenden Substanzen ausgesetzt sind. Da systematische Untersuchungen bzw. umfassende Studien mit etablierten analytischen Methoden kaum realisiert werden können, werden in einem Folgeprojekt vereinfachte und kostengünstige Methoden zum Nachweis von Arsen, Quecksilber und anderen Substanzen entwickelt. Sie sollen eine breite Anwendung und die datenbasierte Ableitung des Gefährdungspotentials in Einrichtungen mit potentiell belasteten Objekten zu ermöglichen.

3.4. Nachweis von Platin als Surrogatmarker für den Nachweis von Platin-Zytostatika im Gesundheitswesen

Hintergrund

Der Nutzen von Zytostatika in der Krebstherapie ist unbestritten. Die Substanzen sind jedoch häufig selbst KMR-Stoffe (krebserregend, mutagen, reproduktionstoxisch) und somit für gesunde Personen eine potenzielle Gefahr. Davon sind insbesondere Personen im Gesundheitswesen betroffen, z.B. bei der Herstellung oder Verabreichung von Zytostatika-Präparaten (Connor et al. 2014; Sottani et al. 2022). Aber auch bei speziellen Operationstechniken kommen Zytostatika zum Einsatz und stellen ein Expositionsrisiko für Beschäftigte dar (Ametsbichler et al. 2018; Schierl et al. 2012). Wischproben eignen sich sehr gut, um Kontaminationen mit Zytostatika am Arbeitsplatz nachzuweisen. Im Zusammenspiel mit datenbasierten Beurteilungswerten konnte über die Jahre ein Rückgang der Kontamination in Apotheken durch die Anwendung von Wischproben beobachtet werden (Böhlandt and Schierl 2016).

Ziele und Methoden

Das Institut und die Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin am Klinikum der Universität München bietet seit dem Jahr 2000 Wischproben für Apotheken an. Dadurch steht eine sehr große Datenbank mit Ergebnissen von über 17.000 Wischproben zur Verfügung. Diese Daten wurden im Jahr 2021 retrospektiv ausgewertet, um aktuelle Entwicklungen zu untersuchen und neue Beurteilungswerte abzuleiten. Des Weiteren wurde die Exposition von Beschäftigten während und nach der hyperthermen intrathorakalen Chemotherapie (HITOC) durch die Bestimmung von Platin als Marker für Cisplatin in Wischproben und in Bioproben von Patienten nach der OP untersucht.

Ergebnisse und Diskussion

Aus der Studie *Evaluation of long-term data on surface contamination by antineoplastic drugs in pharmacies* konnte abgeleitet werden, dass sich die Oberflächenkontamination durch die Implementierung von Wischproben und die damit einhergehende zielgerichtete Information der Beschäftigten erfreulicherweise auf einem niedrigen Niveau befindet (Quartucci et al. 2023). Durch die neue Auswertung konnten die existierende Beurteilungswerte an die verbesserte Situation angepasst werden. Des Weiteren wurden kritische Orte in Apotheken identifiziert, die besonders häufig von einer Kontamination betroffen waren. Dies waren vor allem Isolatoren und LAF-Werkbänke sowie Fußböden und Lagerplätze. Diese Informationen können Apotheken helfen, ihr Hygienemanagement auf potentiell gefährdete Bereiche auszurichten und somit das Expositionsrisiko für Beschäftigte zu minimieren.

Die Untersuchung der Belastung während und nach der HITOC hat gezeigt, dass vor allem die Handschuhe des OP-Personals sowie die Oberfläche des Perfusors stark kontaminiert waren (*Exposure to cisplatin in the operating room during hyperthermic intrathoracic chemotherapy*) (Markowiak et al. 2022). Die ist einerseits auf die Arbeit an Patienten und Patientinnen, andererseits auf das Anschließen von Lösungen zurückzuführen. Eine Exposition der Mitarbeitenden kann durch das Tragen von persönlicher Schutzausrüstung verhindert werden. Es zeigte sich jedoch, dass den Patienten und Patientinnen nach der HITOC ein potentiell Expositionsrisko darstellt, da sie über den Urin, das Blut und das Bronchialsekret auch mehr als eine Woche nach der OP noch Cisplatin ausscheiden (*The Excretion of Cisplatin after Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy*) (Larisch et al. 2023). In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass auch Pflegekräfte informiert werden und sich entsprechend schützen.

Ausblick

Die Krebstherapie und der Einsatz von Zytostatika haben sich über die Jahre gewandelt. Aus diesem Grund soll das Analytportfolio der Wischproben an die aktuellen Gegebenheiten, z.B. monoklonale Antikörper, angepasst werden. Neuartige Krebstherapien wie die HITOC können Wischproben nutzen, um die Gefährdung der Mitarbeitenden zu beurteilen. Weiterhin sollen die Daten der Wischproben in regelmäßigen Abständen ausgewertet werden, um die Beurteilungswerte gegebenenfalls anpassen zu können.

3.5. Bestimmung ausgewählter Spurenelemente in Urinproben der irischen EuroMOTOR-Kohorte

Hintergrund

Biomonitoring-Studien sind für das Verständnis des Zusammenhangs zwischen der Exposition der Bevölkerung gegenüber Chemikalien und der Entstehung von Krankheiten von großer Bedeutung. Jedoch gibt es nicht in allen Ländern umfangreiche Biomonitoring-Programme, wie z.B. die Deutsche Umweltstudie zur Gesundheit (GerES - „German Environmental Survey“) in Deutschland. Alternativ können Bioproben von Kohorten genutzt werden, deren Zweck nicht unmittelbar die Bestimmung Spurenelementen war. Ein Beispiel ist das MetALS-Projekt, welches den Zusammenhang zwischen der Exposition von Spurenelementen auf die Entstehung und den Verlauf von amyotropher Lateralsklerose (ALS) untersucht. Dafür wurden Proben von Kohorten aus ganz Europa verwendet, u.a. der EuroMOTOR-Kohorte (D'Ovidio et al. 2017).

Ziele und Methoden

Da für Irland nur sehr wenige Biomonitoringdaten für Spurenelemente verfügbar waren, wurden ausgewählte Spurenelemente in Urinproben von einhundert zufällig gewählten Teilnehmenden der irischen EuroMOTOR-Kohorte untersucht.

Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der Studie *Urine concentrations of selected trace metals in a cohort of Irish adults* zeigen, dass bei den untersuchten Personen höhere Werte für Aluminium, Cadmium, Chrom und Blei im Vergleich zu anderen europäischen Studien nachgewiesen werden konnten (Rooney et al. 2022b). Im Gegensatz dazu waren die Werte für Arsen, Kupfer, Mangan und Selen niedriger. Einschränkend muss gesagt werden, dass es sich nicht um eine repräsentative Studie handelt und nur ältere Personen mit einem Durchschnittsalter von über 65 Jahren in der Kohorte inkludiert waren. Nichtsdestotrotz liefert die Studie Daten, die in dieser Form bisher kaum vorhanden waren.

Ausblick

Im Rahmen des MetALS-Projekts wurden zusätzlich zu den oben genannten Untersuchungen die Spurenelementkonzentrationen in Urin-, Blut- und Serumproben von Teilnehmern weiterer ALS-Kohorten untersucht. Des Weiteren wurde in den Serumproben die Konzentration sogenannter „Heat Shock-Proteine“ bestimmt, bei denen ein Zusammenhang mit dem ALS-Risiko vermutet wird. Die Studie *Serum heat shock protein concentrations are not associated with amyotrophic lateral sclerosis risk or survival in three European populations* konnte dies jedoch nicht bestätigen (Rooney et al. 2024). Im nächsten Schritt soll der Zusammenhang zwischen der Konzentration von Spurenelementen und „Heat Shock-Proteinen“ in Bioproben untersucht werden.

3.6. Beryllium und Berylliose

Hintergrund

Beryllium kommt in verschiedenen Industrien wie der Luftfahrt, Elektronik und im Bergbau vor. Eine berufliche Exposition gegenüber Beryllium kann eine chronische Berylliose (engl. chronic beryllium disease, CBD) verursachen (Müller-Quernheim et al. 2007). Die CBD ist eine granulomatöse Erkrankung, die hauptsächlich die Lunge betrifft. Eine Unterscheidung zur Sarkoidose allein anhand der klinischen Präsentation ist nicht möglich. Im Unterschied zur Sarkoidose kann jedoch bei der CBD eine durch die Exposition induzierte Sensibilisierung gegenüber Beryllium nachgewiesen werden (Soriano et al. 2022).

Ziele und Methoden

Aufgrund der Diagnose von CBD bei einem Beschäftigten eines Bauhofs ohne berufliche Berylliumexposition wurden 21 weitere Beschäftigte auf eine Sensibilisierung gegenüber Beryllium untersucht. Weiterhin wurde der Berylliumgehalt in Proben des Bauhofs sowie von verschiedenen Orten in Deutschland untersucht.

Ergebnisse und Diskussion

Bei 5 von 21 Beschäftigten wurde eine Sensibilisierung gegenüber Beryllium nachgewiesen, was möglicherweise auf eine lokale Berylliumquelle zurückzuführen ist (*A Cluster of Beryllium Sensitization Traced to the Presence of Beryllium in Concrete Dust*) (Frye et al. 2021). Bei der Untersuchung von Staubproben des Bauhofs wurde festgestellt, dass dort die Berylliumkonzentrationen deutlich höher waren als in Staubproben aus anderen Regionen in Deutschland, obwohl auf dem Bauhof kein Beryllium verarbeitet wird. Aus der Studie kann gefolgert werden, dass es eine höhere Berylliumkonzentrationen in der Luft bzw. im Staub bei nicht beruflich Beryllium-Exponierten zu einer Berylliumsensibilisierung führen kann.

Ausblick

Möglicherweise liegt auch bei anderen Sarkoidosefällen eine Sensibilisierung gegenüber Beryllium vor. Daher scheint eine vermehrte Testung auf eine Sensibilisierung in Kombination mit der Bestimmung von Beryllium in Umweltproben zur Identifizierung regionaler Cluster empfehlenswert.

4. Microsampling als alternatives Probenahmeverfahren zum Nachweis von Spurenelementen in Blut

Die Versorgung bzw. Exposition gegenüber Spurenelementen lässt sich am besten im Blut oder Urin bestimmen (Biomonitoring). Während die Entnahme von Urin für medizinische Untersuchungen in der Regel unproblematisch ist, ist die venöse Blutentnahme deutlich aufwändiger, da sie die Anwesenheit von medizinisch geschultem Personal erfordert. Auch der Transport von Urin- oder Blutproben ist in Gebieten mit eingeschränkter Infrastruktur nicht im notwendigen Rahmen zu bewerkstelligen, da die Einhaltung der Kühlkette oft nicht gewährleistet werden kann. Konventionelles Biomonitoring ist daher in der Regel mit einem höheren personellen und finanziellen Aufwand verbunden und kann nicht oder nur sehr schwer für größere Studien oder Untersuchungen in bestimmten Gebieten, z.B. im südlichen Afrika, angewendet werden.

Als alternative Probenahme rückt das sogenannte Microsampling aufgrund technischer Verbesserung immer mehr in den Fokus von Forschung und klinischer Anwendung (Thangavelu et al. 2023). Daher ist es Ziel der im folgenden beschriebenen Studien, das Biomonitoring von Spurenelementen mit Hilfe sogenannter Microsampling-Methoden wesentlich zu vereinfachen und somit regelmäßige Untersuchungen besonders betroffener Personen, z.B. im Goldbergbau, sowie die Durchführung größerer Studien zu erleichtern. Neben vielen anderen Methoden haben sich zwei Verfahren etabliert: Das „Dried-Blood-Spot-Sampling“ (DBS) und das „Volumetric Absorptive Microsampling“ (VAMS) (Abbildung 4).

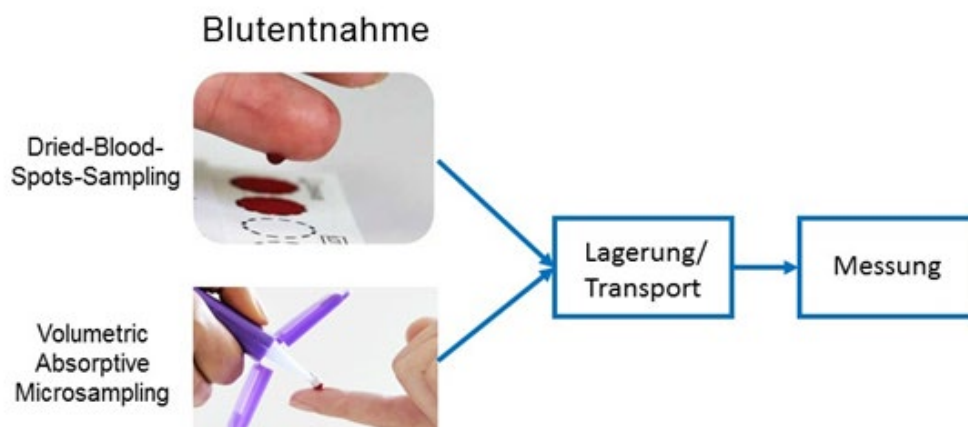


Abbildung 4: Durchführung von Microsampling am Beispiel „Dried-Blood-Spot-Sampling“ (DBS) und das „Volumetric Absorptive Microsampling“ (VAMS)

4.1. Anwendung von Microsampling für das Quecksilberbiomonitoring

Hintergrund

Quecksilber ist ein toxisches Metall, dass unter anderem im kleinskaligen Goldbergbau angewendet wird (ASGM, siehe Kapitel 3.1.). Eine andere wichtige Expositionsquelle ist die Ernährung, vor allem der Verzehr bestimmter Fischarten wie Thunfisch. Normalerweise wird Quecksilber im Blut nach venöser Entnahme bestimmt, was jedoch nicht immer möglich ist, z.B. weil medizinisches Personal oder eine geeignete Infrastruktur zur Lagerung der Proben nicht vorhanden ist. Daher sind alternative Verfahren notwendig, welche eine einfachere Probenahme für das Quecksilberbiomonitoring ermöglichen.

Ziele und Methoden

Das Ziel der Studie war die Evaluation der Eignung von DBS und VAMS für das Quecksilberbiomonitoring in Blut von Erwachsenen ohne berufliche Exposition. Dafür wurden von 53 (DBS) bzw. 65 Personen (VAMS) sowohl venöse Blutproben als auch Microsamples genommen. Die Quecksilberkonzentration wurde mittels eines direkt messenden Gerätes der Firma Milestone (DMA-80evo) bestimmt.

Ergebnisse und Diskussion

Sowohl DBS als auch VAMS waren geeignet, um Quecksilber im Blut zu bestimmen (*Implementation of mercury biomonitoring in German adults using dried blood spot sampling in combination with direct mercury analysis, Mercury biomonitoring in German adults using volumetric absorptive microsampling*) (Koutsimpani-Wagner et al. 2022; Schweizer et al. 2021). Beide Methoden zeigen eine sehr gute Korrelation mit den Ergebnissen der venösen Blutproben (Abbildung 5). Aufgrund der geringen Menge an Blut in den Microsamples (DBS: 60 µl, VAMS: 20 µl) war die Bestimmungsgrenze höher als bei venösen Blutproben. Sie ist mit 0,28 µg/l (DBS) bzw. 0,61 µg/l (VAMS) jedoch ausreichend, um im arbeits- und umweltmedizinischen Bereich angewendet zu werden. Insgesamt zeichnete sich VAMS gegenüber DBS durch die bessere Handhabbarkeit und Präzision aus.

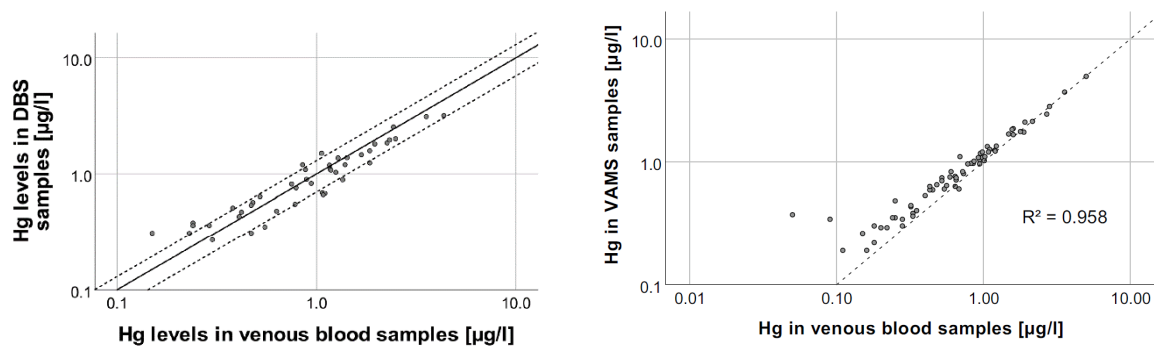


Abbildung 5: Korrelation von Quecksilber im Blut für DBS (links) und VAMS (rechts) [Quellen]

Ausblick

Die entwickelten Methoden zum Nachweis von Quecksilber im Blut sollen unter realen Bedingungen angewendet werden. Dafür ist im Rahmen des EU-Projekts PARC („European Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals“) geplant, sowohl Microsamples als auch venöse Blutproben in einer spanischen und französischen Kohorte zu sammeln. Des Weiteren ist der Einsatz in einem ASGM-Gebiet im südlichen Afrika geplant (vgl. Kapitel 3.1.). Des Weiteren soll VAMS auch für die Bestimmung von Quecksilberspezies eingesetzt werden.

4.2. Entwicklung einer Multimethode zum Nachweis ausgewählter Spurenelemente in Microsampling-Proben

Hintergrund

Ein Schwerpunkt des oben genannten EU-Projekts PARC ist die Entwicklung neuer Methoden zur Bestimmung von Spurenelementen und anderen Stoffen in Bioproben. Innerhalb des Projekts arbeiten daher mehrere Forschungsgruppen an Möglichkeiten, Microsampling nicht nur für einzelne Elemente, sondern möglichst für ein breites Spektrum an Spurenelementen einzusetzen.

Ziele und Methoden

Wie auch bei Quecksilber werden für die Blutentnahme DBS und VAMS eingesetzt. Da eine direkte Messung nicht oder nur schwer möglich ist, müssen die Proben vor der Messung mittels ICP-MS („inductively coupled plasma mass spectrometry“) extrahiert werden. Dafür wurden aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften der Spurenelemente verschiedene Extraktionsmittel getestet. Im Rahmen erster Vorversuche wurde zunächst zertifiziertes Referenzmaterial verwendet.

Ergebnisse und Diskussion

Durch die ersten Vorversuche zeigte sich, dass das Microsampling-Material bereits sehr hohe und streuende Konzentrationen bestimmter Elemente (v.a. Aluminium, Chrom, Mangan und Kupfer) enthält. Dadurch wären sowohl DBS als auch VAMS nicht für den Nachweis dieser Elemente geeignet. Für andere Elemente, z.B. Arsen oder Quecksilber, war die Hintergrundkontamination deutlich geringer, sodass hier die Methoden geeignet wären. Um die Kontamination zu reduzieren, werden verschiedene Waschschrte getestet. Dadurch konnten für viele Elemente die Hintergrundbelastung deutlich (meist > 95 %) reduziert werden. Jedoch muss noch evaluiert werden, ob sich DBS und VAMS für den Nachweis im umweltmedizinischen Bereich eignen, also für relativ niedrige Konzentrationen. Nichtsdestotrotz sind die bisherigen Ergebnisse sehr vielversprechend.

Ausblick

Nach Abschluss der Methodenentwicklung soll das Microsampling unter realen Bedingungen bei verschiedenen arbeits- und umweltmedizinischen Studien eingesetzt werden. Des Weiteren ist geplant, Microsampling auch für andere Matrices, z.B. Urin und Muttermilch, anzuwenden und gegebenenfalls auch andere Microsampling-Methoden, z.B. „quantitative Dried Blood Spots“ (qDBS), auf ihre Eignung zu untersuchen.

5. Fazit

Der Nachweis von Spurenelementen am Arbeitsplatz und in der Umwelt ist für die Beurteilung der Exposition und einer hieraus resultierenden potenziellen Gefährdung von großer Bedeutung. Anhand der in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Studien ist erkennbar, dass die dafür angewendeten Methoden an die jeweils vorliegenden Gegebenheiten angepasst werden müssen. Eine „One-fits-all“-Methode ist eine wünschenswerte Idealvorstellung, jedoch sind die Eigenschaften der einzelnen Spurenelemente und der Matrices z.T. sehr unterschiedlich. Gleichzeitig schreiten die technischen Möglichkeiten der Spurenelementanalytik immer weiter voran, so dass ein Nachweis auch in Microsamples, also sehr geringen Probenvolumina, möglich ist. Die hier präsentierten Ergebnisse sollen helfen, den Arbeits- und Umweltschutz zu verbessern und Zusammenhänge zwischen Exposition und Erkrankung zu verstehen. Weiterhin soll das Monitoring von Spurenelementen durch die Entwicklung neuer Methoden vereinfacht werden, damit ein möglichst breiter Zugang zu diesen Technologien erfolgen kann.

6. Literaturverzeichnis

Ametsbichler P, Böhlandt A, Nowak D, Schierl R (2018) Occupational exposure to cisplatin/oxaliplatin during Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)? *Eur J Surg Oncol* 44(11):1793-1799 doi:10.1016/j.ejso.2018.05.020

Antoniadis V, Shaheen SM, Boersch J, Frohne T, Du Laing G, Rinklebe J (2017) Bioavailability and risk assessment of potentially toxic elements in garden edible vegetables and soils around a highly contaminated former mining area in Germany. *J Environ Manage* 186(Pt 2):192-200 doi:10.1016/j.jenvman.2016.04.036

Baeuml J, et al. (2011) Human Biomonitoring Data from Mercury Exposed Miners in Six Artisanal Small-Scale Gold Mining Areas in Asia and Africa. *Minerals* 1(1):122-143

Bertram J, et al. (2023) Blood lead monitoring in a former mining area in Euskirchen, Germany: results of a representative random sample in 3- to 17-year-old children and minors. *Environ Sci Pollut Res Int* 30(8):20995-21009 doi:10.1007/s11356-022-23632-2

Böhlandt A, Schierl R (2016) Benefits of Wipe Sampling: Evaluation of Long-Term 5-Fluorouracil and Platinum Monitoring Data. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy* 1(3):139-150 doi:doi:10.1515/pthp-2016-0010

Bose-O'Reilly S, Bernaudat L, Siebert U, Roider G, Nowak D, Drasch G (2017) Signs and symptoms of mercury-exposed gold miners. *Int J Occup Med Environ Health* 30(2):249-269 doi:10.13075/ijomeh.1896.00715

Bose-O'Reilly S, et al. (2016) A preliminary study on health effects in villagers exposed to mercury in a small-scale artisanal gold mining area in Indonesia. *Environmental Research* 149:274-281 doi:https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.04.007

Butscher FM, et al. (2020) Health-related quality of life (EQ-5D + C) among people living in artisanal and small-scale gold mining areas in Zimbabwe: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 18(1):284 doi:10.1186/s12955-020-01530-w

Clarkson TW, Magos L (2006) The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds. *Critical Reviews in Toxicology* 36(8):609-662 doi:10.1080/10408440600845619

Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA (2014) Reproductive Health Risks Associated With Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings: A Review of the Evidence. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 56(9)

D'Ovidio F, et al. (2017) Critical issues in ALS case-control studies: the case of the Euro-MOTOR study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 18(5-6):411-418 doi:10.1080/21678421.2017.1285939

Deering K (2015) Die Analyse chlororganischer Pestizide in der restauratorischen Praxis - Bedarfserfassung, Definition eines Prozessplanes und Evaluation der Gaschromatografie-Ionenmobilitätsspektrometrie als analytische Methode., Hochschule der Künste Bern

Deering K, et al. (2020) Exposure assessment of toxic metals and organochlorine pesticides among employees of a natural history museum. *Environ Res* 184:109271 doi:10.1016/j.envres.2020.109271

Deering K, et al. (2019) Monitoring of arsenic, mercury and organic pesticides in particulate matter, ambient air and settled dust in natural history collections taking the example of the Museum für Naturkunde, Berlin. *Environ Monit Assess* 191(6):375 doi:10.1007/s10661-019-7495-z

Esdaile LJ, Chalker JM (2018) The Mercury Problem in Artisanal and Small-Scale Gold Mining. *Chemistry – A European Journal* 24(27):6905-6916 doi:https://doi.org/10.1002/chem.201704840

Frye BC, et al. (2021) A Cluster of Beryllium Sensitization Traced to the Presence of Beryllium in Concrete Dust. *Chest* 159(3):1084-1093 doi:10.1016/j.chest.2020.09.073

Koutsimpani-Wagner A, Quartucci C, Rooney JPK, Bose-O'Reilly S, Rakete S (2022) Mercury biomonitoring in German adults using volumetric absorptive microsampling. *Environ Monit Assess* 194(4):315 doi:10.1007/s10661-022-09962-1

Larisch C, Markowiak T, Ried M, Nowak D, Hofmann HS, Rakete S (2023) The Excretion of Cisplatin after Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy. *Cancers (Basel)* 15(19) doi:10.3390/cancers15194872

Lermen D, et al. (2021) Long-term time trend of lead exposure in young German adults - Evaluation of more than 35 Years of data of the German Environmental Specimen Bank. *Int J Hyg Environ Health* 231:113665 doi:10.1016/j.ijheh.2020.113665

Lovei M (1999) Eliminating a silent threat: World Bank support for the global phase out of lead from gasoline.,

Ludolphy C, Kierdorf U, Kierdorf H (2022) Antlers of European roe deer (*Capreolus capreolus*) as monitoring units to assess lead pollution in a floodplain contaminated by historical metal ore mining, processing, and smelting in the Harz Mountains, Germany. *Environ Pollut* 302:119080 doi:10.1016/j.envpol.2022.119080

Makos KA (2001) Collections-based health hazards in museums, universities, and cultural institutions. *Occup Med* 16(4):649-58, v

- Mambrey V, et al. (2020) Artisanal and small-scale gold mining: A cross-sectional assessment of occupational mercury exposure and exposure risk factors in Kadoma and Shurugwi, Zimbabwe. *Environ Res* 184:109379 doi:10.1016/j.envres.2020.109379
- Markowiak T, Ried M, Larisch C, Nowak D, Hofmann HS, Rakete S (2022) Exposure to cisplatin in the operating room during hyperthermic intrathoracic chemotherapy. *Int Arch Occup Environ Health* 95(2):399-407 doi:10.1007/s00420-021-01738-3
- Müller-Quernheim J, Gaede KI, Prasse A, Zissel G (2007) [Chronic berylliosis]. *Pneumologie* 61(2):109-16 doi:10.1055/s-2006-954984
- Nie H, et al. (2009) Bone Lead and Endogenous Exposure in an Environmentally Exposed Elderly Population: The Normative Aging Study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 51(7):848-857 doi:10.1097/JOM.0b013e3181aa0106
- Pavilonis B, Grassman J, Johnson G, Diaz Y, Caravanos J (2017) Characterization and risk of exposure to elements from artisanal gold mining operations in the Bolivian Andes. *Environmental Research* 154:1-9 doi:https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.12.010
- Pettigrew SM, Pan WK, Harrington J, Berky A, Rojas E, Feingold BJ (2022) Adult Exposures to Toxic Trace Elements as Measured in Nails along the Interoceanic Highway in the Peruvian Amazon. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(10):6335
- Quartucci C, Rooney JPK, Nowak D, Rakete S (2023) Evaluation of long-term data on surface contamination by antineoplastic drugs in pharmacies. *Int Arch Occup Environ Health* 96(5):675-683 doi:10.1007/s00420-023-01963-y
- Rakete S, et al. (2022) Biomonitoring of arsenic, cadmium and lead in two artisanal and small-scale gold mining areas in Zimbabwe. *Environ Sci Pollut Res Int* 29(3):4762-4768 doi:10.1007/s11356-021-15940-w
- Rooney JP, Rakete S, Heier M, Linkohr B, Schwettmann L, Peters A (2022a) Blood lead levels in 2018/2019 compared to 1987/1988 in the German population-based KORA study. *Environ Res* 215(Pt 1):114184 doi:10.1016/j.envres.2022.114184
- Rooney JPK, et al. (2024) Serum heat shock protein concentrations are not associated with amyotrophic lateral sclerosis risk or survival in three European populations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*:1-9 doi:10.1080/21678421.2024.2358805
- Rooney JPK, et al. (2022b) Urine concentrations of selected trace metals in a cohort of Irish adults. *Environ Sci Pollut Res Int* 29(50):75356-75364 doi:10.1007/s11356-022-21169-y
- Rousseau M-C, Straif K, Siemiatycki J (2005) IARC Carcinogen Update. *Environmental Health Perspectives* 113(9):A580-A581 doi:doi:10.1289/ehp.113-1280416

Schierl R, Novotna J, Piso P, Böhlant A, Nowak D (2012) Low surface contamination by cis/oxaliplatin during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol* 38(1):88-94 doi:10.1016/j.ejso.2011.10.009

Schweizer AK, Kabesch M, Quartucci C, Bose-O'Reilly S, Rakete S (2021) Implementation of mercury biomonitoring in German adults using dried blood spot sampling in combination with direct mercury analysis. *Environ Monit Assess* 193(8):488 doi:10.1007/s10661-021-09254-0

Shaffer RM, et al. (2019) Improving and Expanding Estimates of the Global Burden of Disease Due to Environmental Health Risk Factors. *Environmental Health Perspectives* 127(10):105001 doi:doi:10.1289/EHP5496

Soriano D, Quartucci C, Agarwal P, Müller-Quernheim J, Frye BC (2022) [Sarcoidosis and berylliosis]. *Internist (Berl)* 63(5):557-565 doi:10.1007/s00108-022-01323-x

Sottani C, et al. (2022) Occupational Exposure Assessment to Antineoplastic Drugs in Nine Italian Hospital Centers over a 5-Year Survey Program. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(14):8601

Strieker S, et al. (2024) Biomonitoring of lead in blood of children living in a former mining area in Lower Saxony, Germany. *Environ Sci Pollut Res Int* 31(20):29971-29978 doi:10.1007/s11356-024-32719-x

Thangavelu MU, Wouters B, Kindt A, Reiss IKM, Hankemeier T (2023) Blood microsampling technologies: Innovations and applications in 2022. *Anal Sci Adv* 4(5-6):154-180 doi:10.1002/ansa.202300011

UNEP (United Nations Environmental Programme, 2013). Minamata Convention on Mercury.

UNEP (United Nations Environmental Programme, 2018). Global Mercury Assessment.

Wahl AM, et al. (2022) Analysis of the Mercury Distribution in Blood as a Potential Tool for Exposure Assessment - Results from Two Artisanal and Small-Scale Gold Mining Areas in Zimbabwe. *Biol Trace Elem Res* 200(3):961-968 doi:10.1007/s12011-021-02714-1