



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>002/022</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

## Arbeitsmedizinische Leitlinie Arbeiten unter Einwirkung von organischen Phosphorverbindungen

S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin  
unter Beteiligung der Gesellschaft für Toxikologie

### Vorbemerkung

Diese Leitlinie wird empfohlen, wenn ärztliches Handeln im Zusammenhang mit einer Exposition gegenüber organischen Phosphorverbindungen (Organophosphate; OP) erforderlich ist.

Beachten Sie bitte auch die für das arbeitsmedizinische Leitlinienprinzip geltenden Besonderheiten sowie die sonstigen fachgebietsrelevanten Handlungsempfehlungen.

## 1 Stoffeigenschaften

Unter dem Begriff „organischen Phosphorverbindungen“ werden zwei unterschiedliche Gruppen von Stoffen zusammengefasst, die sich deutlich hinsichtlich toxikologischem Profil, Vergiftungserscheinungen, Diagnostik der Vergiftung sowie Expositionsszenario unterscheiden. Es handelt sich um Ester der Phosphorsäure (Insektizide) einerseits und Phosphorsäure-tri-ester andererseits.

### 1.1 Insektizide (Ester der Phosphorsäure, Phosphonsäure oder Dithiophosphorsäure):

I.d.R. lipophile, flüssige oder feste Verbindungen mit z.T. hohem Dampfdruck. Sie haben einen charakteristischen, unangenehmen, meist knoblauchartigen Geruch. Ihre Toxizität (Acetylcholinesterase-Hemmer) liegt je nach Stoff zwischen sehr giftig (alte Einstufung nach Stoffrichtlinie) bzw. hinsichtlich akuter Toxizität Kategorie 2, Lebensgefahr bei Einatmen und Verschlucken (neue GHS-Einstufung nach Verordnung (EG) 1272/2008) z.B. für Parathion (E605)), und keiner Einstufung hinsichtlich akuter Toxizität.

### 1.2 Weichmacher/Flammschutzmittel/Schmiermittelzusätze (Phosphorsäuretriester (Trialkyl-, Triaryl- und Alkyl/Aryl-Phosphorsäureester)):

Sie können sowohl wasserunlöslich wie wasserlöslich sein. Manche riechen schwach aromatisch. Ihre Toxizität reicht von sehr giftig (alte Einstufung nach Stoffrichtlinie) bzw. hinsichtlich

spezifischer Zielorgan-Toxizität Kategorie 1 (neue GHS-Einstufung nach Verordnung (EG) 1272/2008) für Tri-o-kresylphosphat, bis zu keiner Einstufung. Einige Phosphorsäureester enthalten Halogenatome, die die flammhemmende Wirkung zusätzlich erhöhen (z.B. TCEP: Tris(2-chlorethyl)phosphat; TCPP: Tris(2-chlorisopropyl)phosphat)). TCEP ist nach TRGS 905 als krebserzeugend und fruchtbarkeitsgefährdend Kategorie 2 eingestuft.

Weitere Informationen zu Stoffeigenschaften sind den Sicherheitsdatenblättern und dem Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, der GESTIS-Stoffdatenbank (<http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>) zu entnehmen.

## 2 Exposition und Belastung

Eine Aufnahme von Insektiziden auf Phosphorsäureesterbasis ist insbesondere während der gesamten industriellen Herstellung und im Rahmen der Schädlingsbekämpfung beim Anmischen, Versprühen oder Verdampfen möglich. Hier muss immer auch auf unsachgemäßen Gebrauch überprüft werden.

Die Allgemeinbevölkerung ist gegenüber den Organophosphat-Pestiziden ubiquitär exponiert. Quelle scheint hier hauptsächlich die Nahrung, in Einzelfällen auch die häusliche Anwendung im Pflanzenschutz und bei Haustieren zu sein.

Intoxikationen gegenüber den Trialkyl/arylphosphaten können bei der Verarbeitung als Weichmacher und Flammschutzmittel für Kunststoffe, als Schmiermittelzusatz, im Motorenöl und als unbrennbarer Zusatz für Hydraulikflüssigkeiten auftreten. Verwechslungen der Trikresylphosphate (das toxische Isomer ist Tri-o-kresylphosphat) mit Speiseöl bzw. Verfälschungen haben in der Vergangenheit zu schweren Vergiftungen geführt.

Organophosphat-Flammschutzmittel können u.a. in Kunststoffen, Teppichen, Polstermöbeln und Polyurethan-Schäumen vorkommen. Daneben wurden sie in Trinkwasser und Hausstäuben nachgewiesen. Dieses Vorkommen führt zu einer ubiquitären Exposition der Allgemeinbevölkerung (Schindler et al. 2009a, 2009b).

Hauptaufnahmewege sind somit inhalativ und oral, verzögert auch perkutan.

## 3 Symptomatik

### 3.1 Organophosphat-Pestizide

#### 3.1.1 Akute Intoxikation:

Frühsymptome äußern sich in der Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) mit nachfolgender Acetylcholin(ACh)wirkung auf muskarinerge Rezeptoren. Spätsymptome treten nach 12 bis 96 Stunden als nikotinartige Wirkungen mit Schwäche der Atem- und Extremitätenmuskulatur auf. Stoffwechselreaktionen wie die Glykogenolyse in der Leber und den Skelettmuskeln, die Glukoneogenese in der Leber und die Lipolyse im Fettgewebe werden gefördert (Tabelle 1).

Tab.1: Symptome einer akuten Vergiftung durch Organophosphate ("endogene ACh-Vergiftung")

Muskarinartige Wirkungen (Parasympathikus)	Nikotinartige Wirkungen (motorische Endplatten, autonome Ganglien, Nebennierenmark)	Zentralnervöse Wirkungen
Miosis, Akkomodationsstörungen, vermehrte Sekretion der Tränen-, Schweiß- und Speicheldrüsen sowie der Schleimdrüsen im Tracheobronchialtrakt, Stimulierung der glatten Muskulatur des Bronchialtraktes (Dyspnoe, Bronchospasmus), des Gastrointestinaltraktes (Erbrechen, Diarrhöen, Koliken) und des Urogenitalsystems, Vasodilatation, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen*	Muskelzucken an Augenlidern und Zunge, gelegentlich Hypertension und Hyperglykämie, generalisierte Faszikulationen, Zittern, Krämpfe, Muskelschwäche, Atemlähmung	Erregung, Verwirrung, Kopfschmerzen, Benommenheit, Koma, Krampfanfälle, Atem- und Kreislaufdepression

### 3.1.2 Chronische Intoxikation

Die chronische Organophosphat-Intoxikation zeigt die Symptome der akuten Vergiftung in abgeschwächter Form. Bei chronisch niedriger Exposition ist eine AChE-Hemmung nicht zu erwarten, demgegenüber treten eher muskarinartige und zentralnervöse Wirkungen auf. Bromophos, Fenthion, Parathionmethyl, Tolclofosmethyl können bei chronischen Intoxikationen zeitlich verzögert (2-4 Wochen) eintretende Neuropathien bewirken. Diese verzögerte Neuropathie wird als „Organophosphate-induced delayed neuropathy“ (OPIDN) bezeichnet. Sie gehört zu den neurodegenerativen Erkrankungen und äußert sich als anhaltende lokomotorische Ataxie. Es wird vermutet, dass die Hemmung der Neurotoxischen Esterase (NTE) eine Ursache der OPIDN ist. Für das Biomonitoring (siehe unten) macht man sich zunutze, dass die Aktivität der NTE in Nervenzellen mit derjenigen in Lymphozyten korreliert (DFG 2008).

### 3.2 Trialkyl/arylphosphate

Für Tri-o-kresylphosphat wurde beobachtet, dass Symptome i.d.R. erst innerhalb von ein bis drei Wochen nach Intoxikation auftreten. Sie äußern sich in einer „Organophosphate-induced delayed neuropathy“ (OPIDN).

Nach oraler Aufnahme von Tri-o-kresylphosphat treten akut Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl auf, dann nach einer Karenz von 10 bis 15 Tagen Wadenschmerzen, Muskelkrämpfe, Parästhesien, und schließlich Paresen beginnend an den unteren Extremitäten und in schweren Fällen oft Lähmungen der Extremitäten. Die Ausbreitung der Lähmungen ist schon nach 8 bis 10 Tagen abgeschlossen und die Schwere der Ausfälle erst nach zwei bis drei Monaten feststellbar. Die Rückbildung der Symptome erfolgt sehr langsam und kann bis zu zwei Jahren dauern.

Nach Exposition gegenüber anderen Organophosphat-Flammschutzmitteln wurde keine OPIDN beobachtet. Eine AChE-Hemmung ist bei den Organophosphat-Flammschutzmitteln, wenn überhaupt, nur sehr gering im Vergleich zu Organophosphat-Pestiziden. Dies geht aus Tierversuchen hervor.

## 4 Diagnostik

### 4.1 Anamnese:

Exposition: berufliches Umfeld, Einhaltung der Schutzmaßnahmen; privater Kontakt zu Organophosphaten (Pestizidanwendung in Garten und bei Haustieren)

Symptome: klinische Allgemeinsymptome

Verlauf: Beginn, Art und Zeitlicher Verlauf der Beschwerden

### 4.2 Untersuchung bei Phosphorsäure-Intoxikation vom Insektizidtyp

Knoblauchartiger Geruch der Ausatemluft bei zeitnaher Exposition möglich.

Vollständige körperliche Untersuchung auf o.g. Symptome einer akuten und chronischen ACh-Vergiftung:

Hypersalivation, Miosis, Schweißneigung, Übelkeit und Sehstörungen sind Zeichen einer leichteren Intoxikation.

Massive tracheobronchiale Sekretion, Bronchokonstriktion sowie periphere und zentrale Atemdepression deuten auf eine schwerwiegende Intoxikation; zusätzlich fibrilläre Muskelzuckungen. Bei hoher endogener Katecholaminkonzentration können die muskarinartigen Wirkungen überdeckt sein und Tachykardie und Hypertonie das Vergiftungsbild beherrschen.

### 4.3 Biologisches Monitoring:

#### 4.3.1 **Bestimmung der erythrozytären AChE-Aktivität (akute Intoxikation mit Phosphorsäure-Estern vom Insektizidtyp) und der Neurotoxischen Esterase (NTE)-Aktivität (chronische Effekte durch Phosphorsäure-Ester vom Insektizidtyp und Trialkyl/arylphosphate):**

Erste deutliche klinische Symptome treten bei einem Abfall der Acetylcholinesterase auf unter 50% des Ausgangswertes auf, bei einem Abfall auf 20% des Ausgangswertes sind kritische Vergiftungszustände zu beobachten. Als BAT-Wert wurde deshalb eine Reduzierung der Acetylcholinesterase-Aktivität in den isolierten Erythrozyten um 30 % auf 70 % des individuellen Bezugswertes festgelegt.“ (DFG 1986, 1994, 2004). Die AChE erreicht ihre volle Aktivität (Ausgangswert) wieder spätestens innerhalb von drei Monaten (je nach dem Ausmaß der Hemmung).

Hinweis: Zu beachten ist, dass die AChE-Aktivität sowohl intraindividuell als auch interindividuell stark variiert. Daher sollte als Bezugswert der individuelle AChE-Wert vor Belastung bestimmt werden.

Die Bestimmung der AChE ist keinesfalls gleichzusetzen mit der Bestimmung der Cholinesterase, denn nur die an Erythrozyten gebundene AChE korreliert mit der AChE in den Neuronen!

Für diesen Parameter existiert eine von der DFG-Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ geprüfte Methode (DFG 1991).

Als Indikator einer OPIDN wird die Hemmung der Neurotoxischen Esterase (Neuropathy Target Esterase, NTE) betrachtet. Die NTE-Aktivität wird innerhalb von Stunden nach der OP-Exposition gehemmt. Mit einer Regenerationshalbwertszeit von 5 – 7 Tagen kann die lymphozytäre NTE hingegen schon beim Vorliegen erster klinischer Symptome wieder die ursprüngliche Prä-Expositionsaktivität haben. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der AChE und NTE

Hemmung. Wegen der intraindividuellen Schwankungsbreite der NTE-Aktivität ist es unabdingbar, die NTE-Aktivität vor einer Organophosphat-Exposition zu bestimmen. Nur die Differenz zum Ausgangsbefund (d.h. eine mindestens 70 %ige Einschränkung der NTE-Aktivität) lässt mögliche Schlussfolgerungen zu. Somit eignet sich die NTE-Bestimmung derzeit nur im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung Organophosphat-exponierter Arbeiter, da hier Vor-Expositionswerte erhoben werden können.

Auch für diesen Parameter existiert eine von der DFG-Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ geprüfte Methode (DFG 2008).

Sowohl für die Bestimmung der Acetylcholinesterase in den Erythrozyten sowie für die Bestimmung der Neurotoxischen Esterase (NTE) in den Leukozyten ist eine sorgfältige Durchführung der präanalytischen Prozeduren von großer Bedeutung. Dabei ist darauf zu achten, dass mit einem Einmalentnahmebesteck, das bereits Antikoagulans enthält (z.B. EDTA-Monovette) mindestens 2 ml Blut durch Venenpunktion gewonnen werden. Aus den Blutproben sollten innerhalb von acht Stunden (bei Einhalten eines Temperaturbereiches von +4 bis +6°C bis zu 24 Stunden) nach der Entnahme eine Abtrennung der Erythrozyten vom Plasma bzw. eine Isolierung der Leukozyten vorgenommen werden. Dabei muss eine Hämolyse der Blutprobe vermieden werden. Detaillierte Beschreibungen der präanalytischen Phase finden sich in der DFG-Methodensammlung.

#### **4.3.2 Bestimmung der Alkylphosphat-Metabolite der Organophosphat-Pestizide im Urin**

Fast alle Organophosphat-Pestizide werden in einen oder mehrere der sechs nachfolgenden Metabolite gespalten und über den Urin ausgeschieden: Dimethylphosphat (DMP), Diethylphosphat (DEP), Dimethylthiophosphat (DMTP), Diethylthiophosphat (DETP), Dimethyldithiophosphat (DMDTP) und Diethyldithiophosphat (DEDTP). Ein Vergleich mit Referenzwerten der Allgemeinbevölkerung lässt eine berufliche oder sonstige Exposition erkennen. Für diesen Parameter existiert eine von der DFG-Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ geprüfte Methode (DFG 2010).

#### **4.3.3 Bestimmung von Metaboliten einzelner Organophosphate**

p-Nitrophenol im Urin als Metabolit von Parathion (E605). Die Probenahme sollte am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Arbeitsschichten erfolgen. Für diesen Parameter existiert eine von der DFG-Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ geprüfte Methode (DFG 1978).

3,5,6-Trichloro-2-pyridinol im Urin als Metabolit von Chlorpyrifos und Chlorpyrifos-Methyl: Für diesen Parameter existiert eine von der DFG-Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ geprüfte Methode (DFG 2006).

#### **4.3.4 Bestimmung der Alkyl-/Arylphosphat-Metabolite der Trialkyl-/Triarylphosphate im Urin**

Die Trialkyl-/Triarylphosphate werden im Menschen zu den Dialkyl-/Diaryl- und Monoalkyl-/Monoaryl-phosphaten metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Oxidationen an den Seitenketten wurden im Tierversuch ebenfalls gezeigt. Die Dialkyl-/Diarylphosphate waren die Hauptmetaboliten im Tierversuch. Die Metaboliten einiger der wichtigsten Trialkyl-/Triarylphosphate die bereits im Menschen nachgewiesen wurden, sind Di-n-butylphosphat (DBP), Bis-(2-chlorethyl)phosphat, Bis-(2-chlorisopropyl)phosphat und Diphenylphosphat. Die Bildung der Metaboliten m-/p-Dikresylphosphat wurde bislang nur in einem einzigen Fall nach einer möglichen beruflichen Exposition gezeigt. o-Dikresylphosphat konnte bisher im Menschen nicht nachgewiesen werden (Schindler et al. 2009a, 2009b.). Die Bestimmung weiterer Dialkylphosphate und von Monoalkylphosphaten ist in Reemtsma et al. (2001) beschrieben.

## 5 Therapie

### 5.1 Notfalltherapie

Benetzte Kleidung sollte entfernt und die Haut gründlich mit Wasser abgewaschen werden. Bei akuten Intoxikationen ist vorrangig die Sicherung der vitalen Funktionen vorzunehmen.

### 5.2 Erstmaßnahmen nur unter Eigenschutz

Bei der primären Detoxikation ist der Selbstschutz unbedingt zu beachten. Für den Umgang mit dem Patienten bedeutet dies, dass Schutzhandschuhe getragen werden und die Mund-zu-Mund- sowie die Mund-zu-Nase-Beatmung und der direkte Kontakt mit Körperflüssigkeiten vermieden werden (Eyer et al. 2004).

Sicherstellung von Atmung bzw. Beatmung (sofern keine ausreichende Eigenatmung)

Antidottherapie (abgestimmt mit Giftnotruf/Giftinformationszentrum):

Atropingabe, so schnell wie möglich, Dosis in Abhängigkeit von der Schwere der Vergiftung:

- Bei symptomlosen Patienten ist keine Atropingabe erforderlich.
- Bei leichten Symptomen (keine Ateminsuffizienz, kein Koma, keine zerebralen Krampfanfälle) in Abhängigkeit von der Herzfrequenz 2 – 5 – 10 mg i.v. als Bolus (Organophosphate haben u.a. Bradykardie zur Folge).
- Bei schweren Vergiftungen (Bewusstlosigkeit) 2 mg initial i.v.; Verdoppelung der Dosis alle 5 Min. bis zum Eintreten der Wirkung (Sistieren der Hypersalivation und tracheobronchialen Sekretion), maximale Dosis 50 mg . Allerdings sind solche Fälle eher nach Suizidversuch als nach inhalativer oder dermalen Exposition am Arbeitsplatz zu erwarten.

„Überatropinisierung“ soll vermieden werden.

### 5.3 Klinische Therapie:

Atropin siehe oben. Nach Sistieren der cholinergen Symptomatik und Herzfrequenzkontrolle sollten 1-4 mg Atropin/h als Dauerinfusion ausreichen.

Zusätzlich (sinnvoll nur, wenn Erstdosis in den ersten sechs Stunden nach der Vergiftung gegeben werden kann): Obidoxim (Toxogonin®) 250 mg i.v. als Bolus, danach 750 mg über 24 Stunden. Die Wirksamkeit von Obidoxim ist allerdings für unterschiedliche Organophosphate unterschiedlich, deshalb sollte ggf. ein Giftinformationszentrum konsultiert werden (Mühlendahl et al. 2003).

Allgemeine symptomatische Intensivtherapie und Beatmung.

Ggf. Benzodiazepin gegen die zerebralen Krämpfe.

Es ist während der Therapie besonders darauf zu achten, dass die Darmperistaltik erhalten bleibt (Darmgeräusche prüfen).

Eine forcierte Diurese ist nutzlos und gefährlich.

Angaben zur Therapie von Organophosphat-Vergiftungen finden sich unter anderem in Eyer et al. (2004), von Mühlendahl et al. (2003, dort auch Angaben zu Erwachsenen), Eddleston und Clark (2011).

## 6 Berufskrankheit

In der Anlage der BKV sind unter der Nummer BK 1307 (Erkrankungen durch organische Phosphorsäureverbindungen) die Folgen einer beruflichen Organophosphat-Intoxikation als entschädigungspflichtige Berufskrankheit gelistet.

Auf das amtliche Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 1307 wird verwiesen. Dies wurde allerdings seit 1979 nicht aktualisiert.

Der behandelnde Arzt ist verpflichtet, den begründeten Verdacht auf Vorliegen einer BK 1307 dem Träger der Unfallversicherung oder der zuständigen Stelle des medizinischen Arbeitsschutzes im jeweiligen Bundesland (Gewerbeaufsicht) unverzüglich anzuzeigen.

Von 2010 bis 2012 wurden insgesamt 20 Verdachtsfälle zur BK 1307 angezeigt und kein Fall als Berufskrankheit anerkannt.

## **7 Prävention/Überwachung**

Da die Aufnahme der Organophosphate beim beruflichen Kontakt dermal und inhalativ erfolgen kann, sind in erster Linie technische Maßnahmen zur Reduzierung der Exposition erforderlich. Es müssen als persönliche Schutzausrüstung geeignete Hand-, Augen-, Körper- und Atemschutzmittel genutzt werden.

Die Mindestanforderungen an die persönliche Schutzausrüstung im Pflanzenschutz und die in Bezug genommenen Normen und Vorschriften sind in einer entsprechenden Richtlinie des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2006) zusammengestellt. Für darüber hinaus gehende Anforderungen, die aus den Eigenschaften des Pflanzenschutzmittels oder den Anwendungsbedingungen resultieren, sollte auf die Angaben auf der Verpackung und/oder Gebrauchsanleitung geachtet werden. Bei Tätigkeiten mit Schädlingsbekämpfungsmitteln sind die Vorschriften der GefStoffV, Anhang I, (zu § 8 Absatz 8, § 11 Absatz 3) Nummer 3 „Schädlingsbekämpfung“ zu beachten. Darüber hinaus sind die Schutzmaßnahmen der TRGS 523 "Schädlingsbekämpfung mit sehr giftigen, giftigen und gesundheitsschädlichen Stoffen und Zubereitungen" einzuhalten.

Gemäß des Anhangs Teil 1 (2) 2.a) der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) sind Beschäftigten, die Schädlingsbekämpfung nach der Gefahrstoffverordnung mit sehr giftigen, giftigen oder gesundheitsschädlichen Stoffen oder Zubereitungen berufsmäßig und nicht nur gelegentlich oder in geringem Umfang durchführen, vom Arbeitgeber arbeitsmedizinische Vorsorgen anzubieten. Handelt es sich bei diesen Stoffen um hautresorptive Substanzen – wie bei Organophosphor-Verbindungen häufig der Fall –, resultiert nach Teil 1 (1) c) eine Pflichtvorsorge.

Gemäß des Anhangs Teil 4 (1) der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) hat der Arbeitgeber bei Tätigkeiten, die das Tragen von Atemschutzgeräten der Gruppen 2 und 3 erfordern, die Pflicht, eine arbeitsmedizinische Vorsorge des Beschäftigten zu veranlassen. Am Ende der Tätigkeit hat der Arbeitgeber eine Angebotsvorsorge anzubieten.

Der Arbeitgeber darf eine Tätigkeit nur ausüben lassen, wenn der oder die Beschäftigte an der Pflichtvorsorge teilgenommen hat.

Bei Tätigkeiten, die das Tragen von Atemschutzgeräten der Gruppe 1 erfordern, hat der Arbeitgeber, dem Beschäftigten eine arbeitsmedizinische Vorsorge anzubieten. Empfehlungen zu den Untersuchungsinhalten gibt der DGUV-Grundsatz G 26 - Atemschutzgeräte. Grundlage für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen der professionellen Pestizidanwender in der Landwirtschaft, der Forstwirtschaft und im Gartenbau sind die Vorschriften für Sicherheit und Gesundheitsschutz (VSG) 1.2.

Weitere Möglichkeiten im Rahmen der Prävention bieten die Expositionsüberwachung durch die Bestimmung der Raumluftkonzentration von Organophosphaten während oder nach Pestizidanwendungen, sowie die Messung der inneren Belastung durch ein biologisches Monitoring.

Dem biologischen Monitoring kommt bei der Prävention der Organophosphat-Pestizide eine besondere Bedeutung zu, da mit Ausnahme des relativ gering toxischen Malathions sämtliche Organophosphor-Verbindungen in toxikologisch relevanten Mengen über die Haut aufgenommen werden können (siehe dazu die H-Markierung in der MAK-Werte-Liste).

## 8 Referenz- und Grenzwerte

### 8.1 Referenzwerte

Von der Kommission Humanbiomonitoring des Umweltbundesamtes (2003) wurden die Biomonitoring-Daten zur Dialkyl- und Dialkylthio-Phosphat-Belastung der Allgemeinbevölkerung für die Erstellung von Referenzwerten für die deutsche Allgemeinbevölkerung ausgewertet. Demnach gelten für Personen ohne berufliche Belastung folgende Referenzwerte:

Dimethylphosphat (DMP) im Urin	135 µg/l Urin
Dimethylthiophosphat (DMTP) im Urin	160 µg/l Urin
Diethylphosphat (DEP) im Urin	16 µg/l Urin

Für die Organophosphatmetaboliten Dimethyldithiophosphat (DMDTP), Diethylthiophosphat; (DETP) und Diethyldithiophosphat (DEDTP) wurden von der HBM-Kommission derzeit noch keine Referenzwerte festgelegt, da die Mehrzahl der Werte unterhalb der konventionellen Bestimmungsgrenze (1 µg/l) liegen.

Weitere Daten zur Hintergrundbelastung der beruflich nicht belasteten Allgemeinbevölkerung liegen zudem für die Ausscheidung des p-Nitrophenols (spezifischer Parameter für Parathion) sowie des 2,5,6-Trichloro-2-pyridinols (spezifischer Parameter für Chlorpyrifos und Chlorpyrifos-Methyl) im Urin vor.

Eine umfangreiche Studie des US-amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) an 993 US-Bürgern ohne berufliche Organophosphat-Belastung ergab für die p-Nitrophenol-Ausscheidung im Urin einen Bereich von < 1 – 44 µg/g Kreatinin, einen Median von < 1 µg/l und ein 95. Perzentil von 3,8 µg/g Kreatinin sowie für die die Ausscheidung des 2,5,6-Trichloro-2-pyridinols im Urin einen Bereich von < 1 – 34 µg/g Kreatinin, einen Median von 2,2 µg/g Kreatinin und ein 95. Perzentil von 8,3 µg/g Kreatinin (Hill et al., 1995).

Eine Untersuchung von 50 Personen aus Mecklenburg-Vorpommern ohne berufliche Organophosphat-Belastung ergab für die 3,5,6-Trichloro-2-pyridinol-Ausscheidung im Urin einem Bereich von 0,1 – 27,6 µg/g Kreatinin (0,1 – 125 µg/l), einen Median von 1,0 µg/g Kreatinin (1,4 µg/l) und ein 95 Perzentil von 6,7 µg/g Kreatinin (11,3 µg/l) (Koch et al., 2001).

Im Urin von 30 nicht beruflich gegenüber Organophosphaten exponierten Personen aus Süddeutschland wurden bis zu 27,5 µg/l Bis-(2-chlorethyl)phosphat (BCEP), dem Metaboliten von Tri-2-(chlorethyl)phosphat, nachgewiesen. Der Median lag unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 µg/l. Im gleichen Kollektiv lag die maximale Konzentration von Diphenylphosphat, dem Metaboliten von Triphenylphosphat bei 4,1 µg/l. Der Median lag unter der Nachweisgrenze von 0,5 µg/l. m-/p-Dikresylphosphat konnten nicht nachgewiesen werden (Nachweisgrenzen 0,5 µg/l) (Schindler et al. 2009a).

In Urinproben eines weiteren Kollektivs, bestehend aus 25 nicht beruflich gegenüber Organophosphaten exponierten Personen aus Süddeutschland, wurden in 12% der Proben Konzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze von 0,25 µg/l an Bis(2-chlorpropyl)phosphat (BCPP), einem Metaboliten des Tris(2-chlorpropyl)phosphate (TCPP), gefunden. Die höchste Konzentration war 0,85 µg/l. Di-n-butylphosphat, ein Metabolit von Tributylphosphat, wurde nur in

einer Probe in einer Konzentration oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,25 µg/l gefunden, und zwar 0,26 µg/l (Schindler et al. 2009b).

## 8.2 MAK- und BAT-Werte:

### 8.2.1 MAK-Werte

Für folgende Organophosphat-Pestizide sind MAK-Werte oder Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) gemäß TRGS 900 festgelegt worden:

Substanz	H-Markierung MAK*	MAK-Wert [mg/m <sup>2</sup> ]**	H-Markierung AGS*	AGW nach TRGS 900 [mg/m <sup>2</sup> ]**
Azinphosmethyl	H	0,2 E	H	0,2 E
Demetonmethyl	H	4,8	H	4,8
Diazinon	H	0,1 E	H	0,1 E
Dichlorvos	H	1,0	H	1
Dioxathion		---	H	0,2
O-Ethyl-O-(4-nitrophenyl)phenylthiophosphonat (EPN)	H	0,5 E	H	0,5 E
Fenthion	H	0,2 E	H	0,2 E
Malathion		15 E		15 E
Mevinphos	H	0,093	H	0,093
Naled	H	1 E	H	1 E
Parathion	H	0,1 E	H	0,1 E
Sulfotep	H	0,13	H	0,13
Tetraethylpyrophosphat (TEPP)	H	0,060	H	0,06

\* H = Hautresorptiv \*\*E = einatembare Fraktion

Für folgende Trialkylphosphate sind MAK-Werte oder Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) gemäß TRGS 900 festgelegt worden:

	H-Markierung MAK*	MAK-Wert [mg/m <sup>2</sup> ]	H-Markierung AGS*	AGW nach TRGS 900 [mg/m <sup>2</sup> ]
Tri-n-butylphosphat (TBP)	H	11		
Triisobutylphosphat				50

Tris(2-chlorethyl)-phosphat (TCEP) ist von der MAK-Kommission und vom Ausschuss für Gefahrstoffe (TRGS 905) jeweils in Kanzerogenitäts-Kategorie 2 eingestuft worden.

### 8.2.2 BAT-Werte

Als BAT-Werte gelten

- für die erythrozytäre AChE-Aktivität: Reduktion auf 70 % des individuellen Bezugswertes.
- für Parathion gemessener Metabolit p-Nitrophenol-Gehalt von 500 µg/l Urin.

### 8.3 Qualitätssicherung

Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer führt das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. Ringversuche zur Bestimmung der Alkylphosphatmetabolite im Urin durch (<http://www.g-equas.de/>).

Hinsichtlich weiterer qualitätssichernder Maßnahmen wird auf die Dokumentationen der DFG für die Begründungen der BAT-Werte sowie für die Analysen in biologischem Material und das Kapitel „Qualitätssicherung Biomonitoring“ im Handbuch der Arbeitsmedizin (Goen 2010) verwiesen.

## 9 Literatur

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit: Persönliche Schutzausrüstung beim Umgang mit Pflanzenschutzmitteln - Richtlinie für die Anforderungen an die persönliche Schutzausrüstung im Pflanzenschutz. Stand September 2006.

[http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/04\\_Pflanzenschutzmittel/RiLi\\_Schutzausruestung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/04_Pflanzenschutzmittel/RiLi_Schutzausruestung.pdf?__blob=publicationFile) (Zugriff 3.2.2014)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Analysen in biologischem Material: p-Nitrophenol. 2. Lfg 1978. Wiley-VCH. Online frei verfügbar unter

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bi10002d0002/pdf> (Zugriff 3.2.2014)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Analysen in biologischem Material: Acetylcholinesterase (AChE; Acetylcholin-Acetylhydrolase EC 3.1.1.7) und Cholin-esterase (ChE; Acylcholin-Acylhydrolase EC 3.1.1.8). 10. Lieferung 1991. Wiley-VCH.

Online frei verfügbar unter:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bi900108d0010/pdf> (Zugriff 3.2.2014)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW), Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen: Acetylcholinesterase-Hemmer. 3. Lfg., 7. Lfg. und 12. Lfg., Weinheim, WILEY-VCH 1986, 1994, 2004

Online frei verfügbar unter

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb0astrinhd0003/pdf> (Zugriff 3.2.2014)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Analysen in biologischem Material: 3,5,6-Trichlor-2-pyridinol (TCPyr). 17. Lfg 2006. Wiley-VCH. Englische Fassung online frei verfügbar unter

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bi651538e0010/pdf> (Zugriff 3.2.2014)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Analysen in biologischem Material: Neurotoxische Esterase. 18. Lieferung 2008. Wiley-VCH. Online frei verfügbar unter:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bi0nteleud0018/pdf> (Zugriff 3.2.2014)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Analysen in biologischem Material: Dialkylphosphate (Dimethylphosphat, Dimethylthiophosphat, Dimethyldithiophosphat, Diethylphosphat, Diethylthiophosphat, Diethyldithiophosphat). 19. Lieferung 2010. Wiley-VCH. Online frei

verfügbar unter <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bi81378d0019/pdf> (Zugriff 3.2.2014)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW), Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. 1.-20. Lfg., Weinheim, WILEY-VCH 2014

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen). 1.-57. Lfg., Weinheim, WILEY-VCH 2014

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): MAK- und BAT-Werte-Liste 2014, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 50, Weinheim, VCH-WILEY 2013  
Online frei verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527682010> (Zugriff 27.1.2015)

Eddleston, M., Clark, R. F.: Insecticides: Organic Phosphorus Compounds and Carbamates. In: Nelson, L.S., Lewin, N.A., Howland, M.A., Hoffman, R.S., Goldfrank, L.R., Flomenbaum, N.E.: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw Hill Medical, New York. 9th Ed. 2011, S. 1450-1466.

Eyer P: Organische Phosphorverbindungen. In: Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Hrsg. Triebig, G, G Lehnert, Stuttgart, Gentner, 1998,455-69

Eyer, F., Felgenhauer, N., Thiermann, H., Meischner, V., Kiderlen, D., Eyer, P., Zilker, T.: Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Vergiftungen mit insektiziden Organophosphaten. Intensivmedizin und Notfallmedizin 41 (2004) 5, 322–330.

Göen, Th., Schaller, K.H., Drexler, H.: Qualitätssicherung arbeitsmedizinisch-toxikologischer Analysen – Maßnahmen zum Erhalt zuverlässiger Ergebnisse des Biomonitoring. In: Handbuch der Arbeitsmedizin (hrsg. von S. Letzel und D. Nowak), ecomed Verlag, Landsberg. 19. Erg.-Lfg. (2010)

Hill, R.H., Head, S.L., Baker, S., Gregg, M., Shealy, D.B., Bailey, S.L., Williams, C.C., Sampson, E.J., Needham, L.L.: Pesticide residues in urine of adults living in the United States: reference range concentrations. Environ Res 71 (1995), 99-108

Koch, H.M., Hardt, J., Angerer, J.: Biological monitoring of exposure of the general population to the organophosphorus pesticides chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl by determination of their specific metabolites 3,5,6-trichloro-2-pyridinol. Int J Hyg Environ Health 204 (2001), 174-180

Kommission-Humanbiomonitoring: Innere Belastung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland mit Organophosphaten und Referenzwerte für die Organophosphat-Metabolite DMP, DMTP und DEP im Urin - Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 46 (2003) 12, 1107-1111. Online frei verfügbar unter <http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/organophos-ref-werte.pdf> (Zugriff 3.2.2014)

Merkblatt für die ärztliche Untersuchung zu Nr. 1307 der Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV). Bek. des BMA vom 10.07.1979, BArbBl. 7/8, 1979  
[http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1307.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1307.pdf?__blob=publicationFile&v=2) (Zugriff 3.2.2014)

Reemtsma, Th, Lingott, J., Roegler, S.: Determination of 14 monoalkyl phosphates, dialkyl phosphates and dialkyl thiophosphates by LC-MS/MS in human urinary samples. Sci Total Environ 409 (2011) 10, S. 1990–1993.

Schindler, B.K, Förster, K., Angerer, J.: Determination of human urinary organophosphate flame retardant metabolites by solid-phase extraction and gas chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. (2009a) 877(4):375-81

Schindler, B.K, Förster, K., Angerer, J.: Quantification of two urinary metabolites of organophosphorus flame retardants by solid-phase extraction and gas chromatography-tandem mass spectrometry. Anal Bioanal Chem. (2009b) 395(4):1167-71

Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau: Unfallverhütungsvorschrift Sicherheitstechnische und arbeitsmedizinische Betreuung. Vorschriften für Sicherheit und Gesundheitsschutz (VSG) 1.2, Stand 1 April 2011. [http://www.svlfq.de/30-praevention/prv03-gesetze-und-vorschriften/prv0301-vorschriften-fuer-sicherheit-und-gesundheitsschutz/02\\_vsg12.pdf](http://www.svlfq.de/30-praevention/prv03-gesetze-und-vorschriften/prv0301-vorschriften-fuer-sicherheit-und-gesundheitsschutz/02_vsg12.pdf) (Zugriff 3.2.2014)

Von Mühlendahl, K.E., Oberdisse, U., Bunjes, R.: Vergiftungen im Kindesalter. 4. Auflage Thieme 2003 (Anmerkung: unverändert wiederaufgelegt 2007., enthält im Gegensatz zum Titel auch Angaben zu Vergiftungen bei Erwachsenen)

---

© Copyright und alle Vertriebsrechte: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. ([DGAUM](#))

Erarbeitet von:  
E. Krüger und E. Straube, Greifswald (2001)

Erste Aktualisierung von:  
Th. Brüning, Bochum, Th. Göen, Erlangen, H. M. Koch, Bochum, G. Leng, Leverkusen T. Weiß, Bochum, W. Will, Ludwigshafen (2007),

Zuletzt überarbeitet und aktualisiert von:  
Th. Brüning, Bochum, J. Bünger, Bochum, P. Welge, Bochum, B. Schindler, Bochum/Hamburg, Th. Göen, Erlangen, H. M. Koch, Bochum, G. Leng, Leverkusen, T. Weiß, Bochum, W. Will, Ludwigshafen.

Verabschiedet vom Vorstand der DGAUM: November 2013

Die vorliegende Fassung der Leitlinie wurde mit der Gesellschaft für Toxikologie abgestimmt (Juli 2014).

---

Hinweise senden Sie bitte an:

Geschäftsstelle DGAUM  
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.  
Schwanthaler Straße 73b  
80336 München  
Email: [gsdgaum@dgaum.de](mailto:gsdgaum@dgaum.de)

---

<b>Erstellungsdatum:</b>	08/2001
<b>Überarbeitung von:</b>	07/2014
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	07/20196

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**