

Ethylenoxid – Addendum: Ableitung von BAR

Beurteilungswerte in biologischem Material

E. Eckert¹

M. Bader²

H. Drexler^{3,*}

A. Hartwig^{4,*}

MAK Commission^{5,*}

Keywords

Ethylenoxid; Biologischer
Arbeitsstoff-Referenzwert; BAR

¹ *Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen*

² *BASF SE, Corporate Health Management, Carl-Bosch-Straße 38, 67056 Ludwigshafen*

³ *Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen*

⁴ *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

⁵ *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

* *E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)*

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area of the Deutsche Forschungsgemeinschaft has evaluated biological reference values (BAR) for two metabolites of ethylene oxide [75-21-8]. Considering the available studies on the mercapturic acid of ethylene oxide in urine, S-(2-hydroxyethyl)mercapturic acid (HEMA), a BAR of 5 µg HEMA/g creatinine for background exposure to ethylene oxide was established. Sampling time after short-term exposures is at the end of exposure or at the end of the working shift. For long-term exposures, a BAR of 60 pmol/g globin was established for the haemoglobin adduct of ethylene oxide, N-(2-hydroxyethyl)valine (HEV). Sampling time is after at least 3 months of exposure.

Citation Note:

Eckert E, Bader M, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Ethylenoxid – Addendum: Ableitung von BAR. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2022 Mrz;7(1):Doc015. https://doi.org/10.34865/bb7521d7_1ad

Manuskript abgeschlossen:
12 Apr 2021

Publikationsdatum:
31 Mrz 2022

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



BAR (2021)

5 µg HEMA/g Kreatinin

Probenahmezeitpunkt: am Expositionsende bzw. Schichtende; bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten

60 pmol HEV/g Globin

Probenahmezeitpunkt: nach mindestens 3 Monaten Exposition

EKA (1999)

Es ergeben sich folgende Korrelationen zwischen äußerer und innerer Belastung:

Luft Ethylenoxid		Erythrozytenfraktion des Vollblutes HEV
[ml/m ³]	[mg/m ³]	[µg/l Vollblut]
0,5	0,92	45
1	1,83	90
2	3,66	180

Probenahmezeitpunkt: nach mindestens 3 Monaten Exposition

MAK Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (1984)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1984)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2002)	Kategorie 2

Reevaluierung

Ethylenoxid wurde in den Jahren 1987 (Bolt 1989) und 1999 (Bolt 2001) evaluiert. Ausführliche Informationen zum Metabolismus und zur Toxikokinetik von Ethylenoxid können der MAK-Dokumentation von 2019 sowie einer IARC-Dokumentation von 2012 entnommen werden (Hartwig und MAK Commission 2019; IARC 2012). Aufgrund der Einstufung von Ethylenoxid als Kanzerogen der Kategorie 2 kann kein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert (BAT-Wert) abgeleitet werden. Im Jahr 1999 wurden daher Expositionsäquivalente für kanzerogene Arbeitsstoffe (EKA) für die Beziehung zwischen der Konzentration von Ethylenoxid in der Luft und dem Biomarker *N*-(2-Hydroxyethyl)valin (HEV) im Blut aufgestellt (Bolt 2001). Seit der letzten Evaluierung sind wesentliche Arbeiten erschienen, die nun eine Aufstellung von Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwerten (BAR) für Biomarker des Ethylenoxids möglich machen.

Für ein Biomonitoring von Ethylenoxid eignen sich prinzipiell sowohl das HEV im Blut als auch die *S*-(2-Hydroxyethyl)-mercaptursäure (HEMA) im Urin.

BAR für *N*-(2-Hydroxyethyl)valin (HEV) im Blut

Informationen zum Parameter HEV sowie Untersuchungsmethoden wurden bereits publiziert (Bolt 2001).

Hintergrundbelastung

Zur Konzentration des Hämoglobinadduktes HEV im Blut von Personen ohne berufliche Exposition gegenüber Ethylenoxid liegen mehrere Studien vor, die in [Tabelle 1](#) zusammengestellt sind. In der Regel zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den HEV-Konzentrationen in Proben von Nichtrauchern und Rauchern, wobei Raucher höhere Werte aufweisen. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass die Zunahme der HEV-Konzentration im Blut von Rauchern in direkter Abhängigkeit von der Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten steht (Bader et al. 1995; Bono et al. 1999). Daher werden zur Ableitung eines BAR für das HEV nur die Ergebnisse für Nichtraucher herangezogen.

Die veröffentlichten Median- bzw. Mittelwerte für HEV in Proben von Nichtrauchern liegen im Bereich zwischen 9,1 und 57 pmol/g Globin (siehe [Tabelle 1](#)). Auffällig ist, dass sich die Studien prinzipiell zwei Gruppen zuordnen lassen: einige Studien (Bono et al. 1999; Boogaard et al. 1999; CDC 2020; Fennell et al. 2000; Filser et al. 1992; Schettgen et al. 2016; von Stedingk et al. 2011) weisen niedrigere Mediane von unter 30 pmol/g Globin auf, während andere Studien (Bader et al. 1995; Bailey et al. 1988; Mayer et al. 1991; Wu et al. 2004; Yong et al. 2001) Mediane bzw. Mittelwerte für den HEV-Gehalt im Hämoglobin der Nichtraucher zwischen 40 und 60 pmol/g Globin berichten. Diese Unterschiede lassen sich nicht durch regionale Faktoren erklären. Mögliche Gründe sind die Probandenauswahl (Einschluss von Passivrauchern, objektive Bewertung des Raucherstatus) sowie die Wahl des Analyseverfahrens.

Tab. 1 HEV im Blut beruflich nicht gegen Ethylenoxid exponierter Personen

Kollektiv	Personen	HEV [pmol/g Globin]			Literatur
		Median	95. Perzentil	Bereich	
Deutschland					Bader et al. 1995
Nichtraucher	37	47	63	19–64	
Raucher	32	144	318	31–327	
UK					Bailey et al. 1988
Nichtraucher	23	56	80 ^{a)}	22–106	
Raucher	26	167	370 ^{a)}	38–501	
Italien					Bono et al. 1999
Nichtraucher	74	9,1	ca. 35 ^{b)}		
Raucher	44	45,4	ca. 70 ^{b)}		
Niederlande					Boogaard et al. 1999
Nichtraucher	23	19		6–49	
USA					CDC 2020
2013/2014					
Nichtraucher ≥ 20 Jahre	1266	28	59		
Raucher > 18 Jahre	416	219	653		
2015/2016					
Nichtraucher ≥ 20 Jahre	1267	25	64		
Raucher > 18 Jahre	377	220	652		
USA					Fennell et al. 2000
Nichtraucher	13	12,9			
Deutschland					Filser et al. 1992
Nichtraucher	5	19,5		16–25,5	
USA					Mayer et al. 1991
Nichtraucher	16	45 (MW)			
Raucher	4	150 (MW)			
Deutschland					Schettgen et al. 2016
Nichtraucher	104	17,8	35,6	7,7–64,6	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Kollektiv	Personen	HEV [pmol/g Globin]			Literatur
		Median	95. Perzentil	Bereich	
Dänemark					von Stedingk et al. 2011
Nichtraucher	55	22		6,4–64	
Raucher	6	410		210–560	
Taiwan					Wu et al. 2004
Nichtraucher	78	57 (MW)			
Raucher	70	204 (MW)			
USA					Yong et al. 2001
Nichtraucher	5	50 (MW)			

^{a)} Berechnung aus angegebenen Einzeldaten

^{b)} abgeschätzt aus Abbildung

MW: Mittelwert

Evaluierung eines BAR für HEV

Unter Berücksichtigung der sehr aufwendigen und anspruchsvollen Analytik für die Bestimmung der Hämoglobinaddukte ergeben die in [Tabelle 1](#) aufgeführten Studien dennoch ein gut übereinstimmendes Bild der Hintergrundkonzentrationen von HEV bei Nichtrauchern. Die vom Stichprobenumfang her größte Untersuchung ist die NHANES-Studie der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC 2020), in der die HEV-Konzentrationen in Proben von 1266 (2013/14) bzw. 1267 (2015/16) Nichtrauchern (≥ 20 Jahre) bestimmt wurden und die 95. Perzentile gerundet 59 bzw. 64 pmol/g Globin betragen. Ausgehend von anderen Studien, bei denen ein 95. Perzentil angegeben wurde bzw. aus der Arbeit abgelesen werden konnte, kann im Mittel ein 95. Perzentil von 53 pmol HEV/g Globin abgeleitet werden. Zusammenfassend wird daher ein

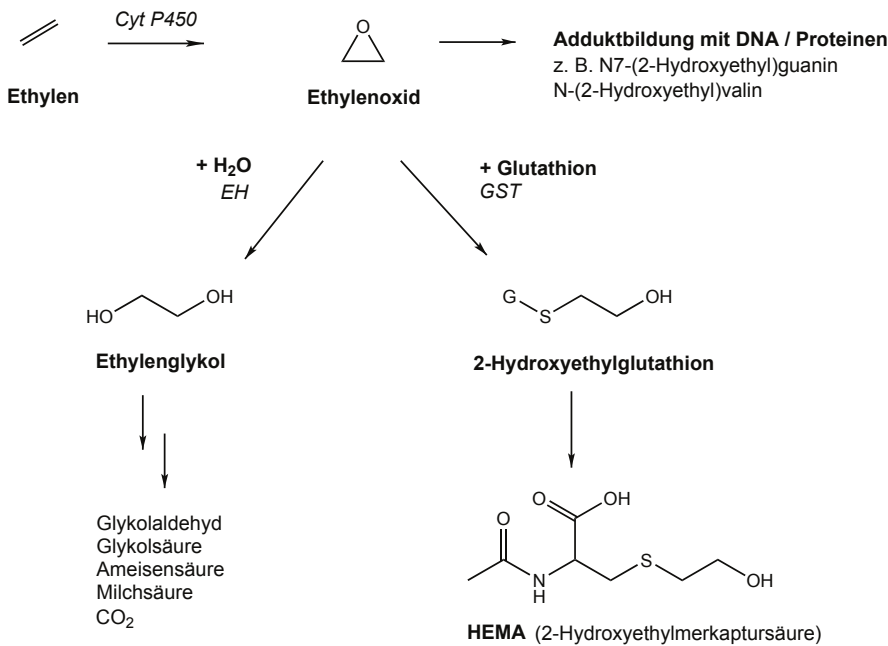
BAR von 60 pmol HEV/g Globin

für Nichtraucher abgeleitet. Raucher können um den Faktor 5 bis 10 höhere Konzentrationen im Blut aufweisen. HEV stellt einen Langzeit-Parameter dar, dessen Konzentration im Blut sich über einen Zeitraum von mehreren Monaten aufbaut (entsprechend der Lebensdauer der Erythrozyten von etwa 120 Tagen). Die Probenahme sollte daher nach mindestens drei Monaten Exposition erfolgen.

BAR für S-(2-Hydroxyethyl)mercaptursäure (HEMA) im Urin

In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien veröffentlicht, die sich mit der Bestimmung der HEMA als Expositionsbiomarker für Ethylenoxid beschäftigen. Im Gegensatz zum Langzeitbiomarker HEV stellt HEMA einen klassischen Kurzzeitbiomarker für Ethylenoxid mit einer geschätzten Halbwertszeit von < 5 Stunden (Haufroid et al. 2007) dar, welcher aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertszeit die aktuelle Expositionssituation gut widerspiegelt. Darüber hinaus bestehen Vorteile hinsichtlich der nichtinvasiven Probenahme und einer deutlich weniger aufwendigen Analytik. In [Abbildung 1](#) ist der Metabolismus von Ethylenoxid wiedergegeben. Zur Bildung der HEMA wird Ethylenoxid durch das polymorphe Enzym Glutathion-S-Transferase (GST) mit dem körpereigenen Tripeptid Glutathion (GSH) konjugiert. Nach Abspaltung des Glycin- und Glutamyl-Restes und folgender N-Acetylierung entsteht aus dem Konjugat der u-ringängige Metabolit HEMA. Für Ethylenoxid als Substrat von GSTT1 (Hallier et al. 1993; Haufroid et al. 2007; Müller et al. 1998; Yong et al. 2001) gibt es eine Reihe von Untersuchungen zum Einfluss der Aktivität dieses Enzyms auf die Bildung der HEMA. Etwa 20 % der Weißen besitzen den Genotyp GSTT1-null (Garte et al. 2001) und zählen zu den sogenannten „langsamen“ Konjugierern (Hallier et al. 1993; Hayes und Strange 2000). Den Einfluss des GSTT1-Genotyps auf die Ausscheidung von HEMA untersuchten Haufroid et al. (2007) bei 80 beruflich gegenüber Ethylenoxid exponierten Beschäftigten eines Krankenhauses. Angesichts des zwar nachweisbaren, aber geringfügigen Einflusses der genetischen Disposition kamen sie zu dem Schluss, dass die Expositionshöhe die wichtigste Determinante für die Höhe der Mercaptursäure-Ausscheidung darstellt. Dennoch ist der Polymorphismus bestimmter Enzyme offensicht-

lich eine von mehreren Ursachen für die z. T. recht hohen individuellen Schwankungen der Mercaptursäurekonzentrationen im Urin.



EH: Epoxidhydrilase; GST: Glutathion-S-Transferase; Cyt P450: Cytochrom P450; G: Glutathion

Abb. 1 Metabolismusschema von Ethylen und Ethylenoxid nach IARC (2012)

Untersuchungsmethoden

Für die Bestimmung der HEMA im Urin steht bereits ein von der Kommission geprüfetes Analysenverfahren zur Verfügung (Schettgen et al. 2012). Dieses Verfahren basiert auf der externen Anreicherung der Mercaptursäuren im Urin über eine Festphasenextraktion und anschließender Bestimmung mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und tandemmassenspektrometrischer Detektion (LC-MS/MS). Auch die meisten anderen publizierten Verfahren beruhen auf einer LC-MS/MS-Analytik, wobei meist ein Anreicherungsverfahren entweder in Form einer externen Festphasenextraktion oder mittels Säulenschaltung (online-SPE) erfolgt (Eckert et al. 2010; Frigerio et al. 2019; Pluym et al. 2015; Schettgen et al. 2008). Viele publizierte Verfahren stellen dabei Multimethoden dar, die neben der HEMA auch andere Mercaptursäuren im Urin erfassen.

Die Nachweisgrenze des von der Kommission geprüften Verfahrens von Schettgen et al. (2012) liegt bei 0,5 µg HEMA/l Urin, womit die HEMA auch in den meisten Urinproben von Nichtrauchern sicher nachgewiesen werden kann. Eine externe Qualitätssicherung dieses Parameters ist durch Teilnahme am Ringversuchsprogramm für arbeits- und umweltmedizinisch-toxikologische Analysen (G-EQUAS) der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin möglich.

Belastung und Beanspruchung

Es liegen aktuell keine Studien vor, in denen eine Beziehung zwischen externer Ethylenoxid-Belastung und der HEMA-Konzentration im Urin aufgestellt wird.

Hintergrundbelastung

Es gibt mehrere Studien, in denen die Konzentrationen der HEMA in Urinproben von Personen ohne berufliche Exposition gegenüber Ethylenoxid („Hintergrundbelastung“) untersucht wurde. Einen Überblick über die veröffentlichten Studien gibt [Tabelle 2](#). In der Regel werden die HEMA-Konzentrationen in Bezug zur Kreatininkonzentration angegeben, da auch für andere Mercaptursäuren gezeigt werden konnte, dass eine Kreatininadjustierung zu einer Verringerung der Variabilität der Ergebnisse führt. Analog zum Hämoglobinaddukt HEV weisen Raucher gegenüber Nichtrauchern höhere HEMA-Konzentrationen im Urin auf. Die Ableitung eines BAR erfolgt nur auf Grundlage der Ergebnisse für Nichtraucher. Die mediane HEMA-Konzentration liegt in den veröffentlichten Studien im Bereich zwischen 0,3 und 1,7 µg/g Kreatinin, wobei die Studienergebnisse generell eine hohe Übereinstimmung aufweisen. Einzig die Studie von Hou et al. (2012) fällt durch vergleichsweise niedrige HEMA-Konzentrationen für Raucher und Nichtraucher auf, die etwa um den Faktor drei unter den Ergebnissen der anderen Studien liegen. Die beobachteten geographischen Unterschiede könnten zumindest teilweise dadurch erklärt werden, dass im ostasiatischen Raum die Inzidenz von GSTT1-Deletionen höher als in anderen Regionen ist (Bolt und Thier 2006).

Tab. 2 Konzentration von HEMA im Urin beruflich nicht gegen Ethylenoxid exponierten Personen

Kollektiv	Personen	HEMA [µg/g Kreatinin]			Literatur
		Median	95. Perzentil	Bereich	
USA					Alwis et al. 2012
Nichtraucher	1203	0,7			
		MW 0,66 ± 1,16 µg/l			
Raucher	347	1,9			
		MW 1,90 ± 3,7 µg/l			

USA (NHANES)					Calafat et al. 1999
Nichtraucher	214	1,1	6,0		
Raucher	152	2,9	16,5		

USA					Ding et al. 2009
Nichtraucher	59	0,8		< 0,03–1,1	
Raucher	61	3,1		< 0,03–16,0	

Deutschland					Eckert et al. 2011
Nichtraucher	54	1,6	4,7	0,6–8,1	
Raucher	40	4,9	23,9	1,11–67,7	

Italien					Frigerio et al. 2020
Nichtraucher	39	1,3	4,1		
Raucher	21	3,2	26,7		

China					Hou et al. 2012
Nichtraucher	58	0,25 ^{a)}	2,0 ^{a)}	< 0,08–2,8 ^{a)}	
Raucher	246	0,81 ^{a)}	8,1 ^{a)}	0,02–23,2 ^{a)}	

Deutschland					Pluym et al. 2015
Nichtraucher	25	1,1	ca. 4–5	0,11–38,3	
Raucher	25	2,3		1,1–6,2	

Deutschland					Schettgen et al. 2008
Nichtraucher	14	1,7		0,7–4,2	
Raucher	14	4,0		1,3–6,0	

^{a)} berechnet aus nmol/24 h-Urin mit Molmasse: 207,25 g/mol; 1,2 g Kreatinin/l Urin und 1,5 l Urin/Tag
 BG: Bestimmungsgrenze; MW: Mittelwert

Evaluierung eines BAR für HEMA

In den Studien, die ein 95. Perzentil für die Konzentrationen der HEMA im Urin angeben, liegt dieses für Proben von Nichtrauchern im Bereich zwischen 2,0 und 6,0 µg/g Kreatinin. Auch in den beiden Studien aus Deutschland, in denen ein 95. Perzentil berechnet wurde bzw. abgelesen werden kann, liegt dieses für Nichtraucher bei 4,7 µg HEMA/g Kreatinin (Eckert et al. 2011) bzw. bei ca. 4–5 µg HEMA/g Kreatinin (Pluym et al. 2015). Demnach wird ein

BAR von 5 µg HEMA/g Kreatinin

für Nichtraucher abgeleitet. Raucher können um den Faktor 3 bis 5 höhere Konzentrationen im Urin aufweisen. Die HEMA stellt einen Kurzzeitbiomarker dar und weist eine Halbwertszeit von wenigen Stunden auf. Die Probenahme sollte daher direkt nach Expositionsende bzw. Schichtende erfolgen.

Interpretation

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind persönliche Einflussfaktoren, vor allem das Rauchverhalten, sowie Passivrauch-Expositionen zu berücksichtigen, da eine Tabakrauch-Exposition zu höheren HEMA-Konzentrationen im Urin führt. Der BAR für die HEMA bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3–3,0 g/l liegen sollte (Bader und Ochsmann 2010). In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben mit Kreatinin-konzentrationen außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung bei normaler Hydrierung.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Alwis KU, Blount BC, Britt AS, Patel D, Ashley DL (2012) Simultaneous analysis of 28 urinary VOC metabolites using ultra high performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry (UPLC-ESI/MSMS). *Anal Chim Acta* 750: 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.04.009>
- Bader M, Ochsmann E (2010) Addendum zu Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin. In: Drexler H, Hartwig A, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR). 17. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017>
- Bader M, Lewalter J, Angerer J (1995) Analysis of N-alkylated amino acids in human hemoglobin: evidence for elevated N-methylvaline levels in smokers. *Int Arch Occup Environ Health* 67(4): 237–242. <https://doi.org/10.1007/BF00409405>
- Bailey E, Brooks AG, Dollery CT, Farmer PB, Passingham BJ, Sleightholm MA, Yates DW (1988) Hydroxyethylvaline adduct formation in haemoglobin as a biological monitor of cigarette smoke intake. *Arch Toxicol* 62(4): 247–253. <https://doi.org/10.1007/BF00332482>
- Bolt HM (1989) Ethylenoxid. In: Lehnert G, Henschler D, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). 4. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7521d0004>
- Bolt HM (2001) Addendum zu Ethylenoxid. In: Lehnert G, Greim H, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). 10. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7521d0010>
- Bolt HM, Thier R (2006) Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology. *Curr Drug Metab* 7(6): 613–628. <https://doi.org/10.2174/138920006778017786>
- Bono R, Vincenti M, Meineri V, Pignata C, Saglia U, Giachino O, Scursatone E (1999) Formation of N-(2-hydroxyethyl)valine due to exposure to ethylene oxide via tobacco smoke: a risk factor for onset of cancer. *Environ Res* 81(1): 62–71. <https://doi.org/10.1006/enrs.1998.3937>

- Boogaard PJ, Rocchi PS, van Sittert NJ (1999) Biomonitoring of exposure to ethylene oxide and propylene oxide by determination of hemoglobin adducts: correlations between airborne exposure and adduct levels. *Int Arch Occup Environ Health* 72(3): 142–150. <https://doi.org/10.1007/s004200050353>
- Calafat AM, Barr DB, Pirkle JL, Ashley DL (1999) Reference range concentrations of N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)-L-cysteine, a common metabolite of several volatile organic compounds, in the urine of adults in the United States. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 9(4): 336–342. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500032>
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2020) National report on human exposure to environmental chemicals. Ethylene oxide hemoglobin adduct concentrations among non-smokers – National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2016. Atlanta, GA: CDC. https://www.cdc.gov/exposurereport/ethylene_oxide_hemoglobin.html, abgerufen am 08 Nov 2021
- Ding YS, Blount BC, Valentin-Blasini L, Applewhite HS, Xia Y, Watson CH, Ashley DL (2009) Simultaneous determination of six mercapturic acid metabolites of volatile organic compounds in human urine. *Chem Res Toxicol* 22(6): 1018–1025. <https://doi.org/10.1021/tx800468w>
- Eckert E, Drexler H, Göen T (2010) Determination of six hydroxyalkyl mercapturic acids in human urine using hydrophilic interaction liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HILIC-ESI-MS/MS). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 878(27): 2506–2514. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.09.003>
- Eckert E, Schmid K, Schaller B, Hiddemann-Koca K, Drexler H, Göen T (2011) Mercapturic acids as metabolites of alkylating substances in urine samples of German inhabitants. *Int J Hyg Environ Health* 214(3): 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.03.001>
- Fennell TR, MacNeela JP, Morris RW, Watson M, Thompson CL, Bell DA (2000) Hemoglobin adducts from acrylonitrile and ethylene oxide in cigarette smokers: effects of glutathione S-transferase T1-null and M1-null genotypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9(7): 705–712
- Filser JG, Denk B, Törnqvist M, Kessler W, Ehrenberg L (1992) Pharmacokinetics of ethylene in man: body burden with ethylene oxide and hydroxyethylation of hemoglobin due to endogenous and environmental ethylene. *Arch Toxicol* 66(3): 157–163. <https://doi.org/10.1007/BF01974008>
- Frigerio G, Mercadante R, Polledri E, Missineo P, Campo L, Fustinoni S (2019) An LC-MS/MS method to profile urinary mercapturic acids, metabolites of electrophilic intermediates of occupational and environmental toxicants. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 1117: 66–76. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.04.015>
- Frigerio G, Mercadante R, Campo L, Polledri E, Boniardi L, Olgiati L, Missineo P, Fustinoni S (2020) Urinary biomonitoring of subjects with different smoking habits. Part I: profiling mercapturic acids. *Toxicol Lett* 327: 48–57. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.03.010>
- Garte S, Gaspari L, Alexandrie A-K, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL, Baranova H, Bathum L, Benhamou S, Boffetta P, Bouchardy C, Breskvar K, Brockmoller J, Cascorbi I, Clapper ML, Coutelle C, Daly A, Dell’Omo M, Dolzan V, Dresler CM, Fryer A, Haugen A, Hein DW, Hildesheim A, Hirvonen A, Hsieh L-L, Ingelman-Sundberg M, Kalina I, Kang D, Kihara M, Kiyohara C, Kremers P, Lazarus P, Le Marchand L, Lechner MC, van Lieshout EMM, London S, Manni JJ, Maugard CM, Morita S, Nazar-Stewart V, Noda K, Oda Y, Parl FF, Pastorelli R, Persson I, Peters HM, Rannug A, Rebbeck T, Risch A, Roelandt L, Romkes M, Ryberg D, Salagovic J, Schoket B, Seidegard J, Shields PG, Sim E, Sinnet D, Strange RC, Stücker I, Sugimura H, To-Figuera J, Vineis P, Yu MC, Taioli E (2001) Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10(12): 1239–1248
- Hallier E, Langhof T, Dannappel D, Leutbecher M, Schröder K, Goergens HW, Müller A, Bolt HM (1993) Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocytes. *Arch Toxicol* 67(3): 173–178. <https://doi.org/10.1007/BF01973304>
- Hartwig A, MAK Commission (2019) Ethylenoxid. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 4(3): 1392–1424. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7521d0067>
- Haufroid V, Merz B, Hofmann A, Tschopp A, Lison D, Hotz P (2007) Exposure to ethylene oxide in hospitals: biological monitoring and influence of glutathione S-transferase and epoxide hydrolase polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(4): 796–802. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0915>
- Hayes JD, Strange RC (2000) Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology* 61(3): 154–166. <https://doi.org/10.1159/000028396>
- Hou H, Xiong W, Gao N, Zhang X, Tang G, Hu Q (2012) A column-switching liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for quantitation of 2-cyanoethylmercapturic acid and 2-hydroxyethylmercapturic acid in Chinese smokers. *Anal Biochem* 430(1): 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2012.07.026>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012) Chemical agents and related occupations. Ethylene oxide. In: A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks on cancer. Band 100F. Lyon: IARC Press. S. 379–400. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5295/3ca0442b8e4c2efd2d1abe0ab9146f94c3a2b9a5.pdf
- Mayer J, Warburton D, Jeffrey AM, Pero R, Walles S, Andrews L, Toor M, Latriano L, Wazneh L, Tang D (1991) Biologic markers in ethylene oxide-exposed workers and controls. *Mutat Res* 248(1): 163–176. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(91\)90098-9](https://doi.org/10.1016/0027-5107(91)90098-9)
- Müller M, Krämer A, Angerer J, Hallier E (1998) Ethylene oxide-protein adduct formation in humans: influence of glutathione-S-transferase polymorphisms. *Int Arch Occup Environ Health* 71(7): 499–502. <https://doi.org/10.1007/s004200050312>
- Pluym N, Gilch G, Scherer G, Scherer M (2015) Analysis of 18 urinary mercapturic acids by two high-throughput multiplex-LC-MS/MS methods. *Anal Bioanal Chem* 407(18): 5463–5476. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8719-x>

- Schettgen T, Musiol A, Kraus T (2008) Simultaneous determination of mercapturic acids derived from ethylene oxide (HEMA), propylene oxide (2-HPMA), acrolein (3-HPMA), acrylamide (AAMA) and N,N-dimethylformamide (AMCC) in human urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 22(17): 2629–2638. <https://doi.org/10.1002/rcm.3659>
- Schettgen T, Scherer G, Sterz K (2012) Mercaptursäuren (N-Acetyl-S-2-carbamoylthylcystein, N-Acetyl-S-2-hydroxyethylcystein, N-Acetyl-S-3-hydroxypropylcystein, N-Acetyl-S-2-hydroxypropylcystein, N-Acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cystein) in Urin. In: Göen T, Hartwig A, Hrsg. *Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Bd 2: Analysen in biologischem Material. 20. Lieferung.* Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi0mercapacd0020>
- Schettgen T, Müller J, Ferstl C, Angerer J, Weiß T, Leng G, Göen T, Hartwig A, MAK Commission (2016) Hämoglobinaddukte von Ethylenoxid (N-(2-Hydroxyethyl)valin), Propylenoxid (N-(2-Hydroxypropyl)valin), Acrylnitril (N-(2-Cyanoethyl)valin), Acrylamid (N-(2-Carbonamidethyl)valin) und Glycidamid (N-(2-Hydroxy-2-carbonamidethyl)valin). *MAK Collect Occup Health Saf* 1(3): 2221–2253. <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi7521d0021>
- von Stedingk H, Vikström AC, Rydberg P, Pedersen M, Nielsen JKS, Segerbäck D, Knudsen LE, Törnqvist M (2011) Analysis of hemoglobin adducts from acrylamide, glycidamide, and ethylene oxide in paired mother/cord blood samples from Denmark. *Chem Res Toxicol* 24(11): 1957–1965. <https://doi.org/10.1021/tx200284u>
- Wu K-Y, Chiang S-Y, Huang T-H, Tseng Y-S, Chen Y-L, Kuo H-W, Hsieh C-L (2004) Formation of N-(2-hydroxyethyl)valine in human hemoglobin – effect of lifestyle factors. *Mutat Res* 559(1–2): 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2003.12.011>
- Yong LC, Schulte PA, Wiencke JK, Boeniger MF, Connally LB, Walker JT, Whelan EA, Ward EM (2001) Hemoglobin adducts and sister chromatid exchanges in hospital workers exposed to ethylene oxide: effects of glutathione S-transferase T1 and M1 genotypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10(5): 539–550