

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg

## Verfügbarkeit zuverlässiger Methoden und Qualitätssicherung für Biomonitoringuntersuchungen

Thomas Göen

T. Göen: Verfügbarkeit zuverlässiger Methoden und Qualitätssicherung für Biomonitoringuntersuchungen. *Zbl Arbeitsmed* 62 (2012) 142–146

**Schlüsselwörter:** Biomonitoring – Chemische Belastung – Qualitätssicherung – Methodensammlung – Analytische Zuverlässigkeit  
**Zusammenfassung**

Für eine fundierte Beurteilung von Biomonitoringuntersuchungen ist eine Absicherung deren analytischen Zuverlässigkeit und Qualität unerlässlich. Zur Begutachtung der Zuverlässigkeit von Analysemethoden wurde 1972 von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft die Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ gegründet. Seit ihrer Gründung hat diese Arbeitsgruppe Analysemethoden für die Bestimmung von über 300 Biomonitoringparametern detailliert geprüft und veröffentlicht. Als zweites Qualitätssicherungsinstrument wird seit 1982 im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. ein Ringversuchsprogramm für Biomonitoringlaboratorien organisiert. Derzeit wird in den halbjährlich durchgeführten Ringversuchen die externe Qualitätskontrolle für 124 Biomonitoringparameter von anorganischen und organischen Gefahrstoffen angeboten.

Sowohl für die Begutachtung der Zuverlässigkeit von Analysemethoden als auch für die Beurteilung der Qualität der Biomonitoringlaboratorien, stehen somit leistungsfähige Instrumente zur Verfügung. Dadurch wird dem Arbeitsmediziner die Möglichkeit gegeben, die Qualität von Analysenergebnissen, die er für seine arbeitsmedizinischen Beurteilungen heranzieht, auch tatsächlich überprüfen zu können.

### Availability of reliable analytical procedures and quality assessment for biological monitoring

T. Göen: Availability of reliable analytical procedures and quality assessment for biological monitoring. *Zbl Arbeitsmed* 62 (2012) 142–146

**Key words:** biological monitoring – chemical exposure – quality assessment – collection of analytical procedures – analytical reliability

#### **Abstract**

For valid assessment of biomonitoring results the confirmation of their reliability and quality is indispensable. In 1972 the Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds at the Work Area of the Deutsche Forschungsgemeinschaft founded the working group “Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials” for the verification of the reliability of analytical procedures for biomonitoring. Since its foundation the working group has developed, tested and published procedures for more than 300 biomonitoring parameters. As second quality control instrument a proficiency test program for biomonitoring laboratories was initiated in 1982 by the German Society of Occupational and Environmental Medicine. Twice the year the program offers an inter-laboratory test including 124 biomonitoring parameters for inorganic and organic hazardous substances.

These instruments ensure both, a supply of reliable analytical procedures as well as an independent quality assessment of biomonitoring laboratories. In consequence, the occupational physician is able to control the quality of the biomonitoring results, which he authorizes for occupational medical examinations.

---

Adresse des Autors:

PD Dr. Thomas Göen  
Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg  
Schillerstraße 25 ■ 91054 Erlangen

## Einleitung

Das Biomonitoring hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einem zentralen diagnostischen Instrument im Rahmen von arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen bei beruflichem Kontakt mit gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffen sowie bei der Beurteilung chemisch verursachter Berufskrankheiten entwickelt. Durch die in der TRGS 903 veröffentlichten Biologischen Grenzwerte (BGW) sowie den Werten in der MAK- und BAT-Werte-Liste der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG (Arbeitsstoffkommission) stehen für zahlreiche Biomonitoringparameter Werte zur Beurteilung zur Verfügung. Damit ist eine wichtige Voraussetzung für die Forderung zur Durchführung von Biomonitoringuntersuchungen im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge erfüllt (ArbMedVV). Gleichwohl stellt sich bei der Bewertung von Biomonitoringergebnissen immer die Frage nach deren Zuverlässigkeit. Die Reliabilität der analytischen Ergebnisse wird dabei maßgeblich durch die Leistungsfähigkeit der verwendeten analytischen Methode und durch die Qualität des Analysenlabors geprägt. Für die Begutachtung der Zuverlässigkeit von Analysemethoden sowie für die Beurteilung der Qualität der Biomonitoringlaboratorien stehen Instrumente zur Verfügung, die in diesem Bericht vorgestellt werden.

## Methodik

1972 wurde innerhalb der Arbeitsstoffkommission die Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ gegründet, deren vorrangige Aufgabe darin besteht, die Grundlagen für eine zuverlässige Bestimmung von Biomonitoringparametern zu liefern. Die Arbeitsgruppe besteht aus 20 bis 30 Experten, die über die notwendigen Erfahrungen in der Erstellung und Validierung von Biomonitoringverfahren verfügen und die in der Lage sind, extern erstellte Verfahren in ihren Laboratorien nachzustellen und zu prüfen. Jedes Biomonitoringverfahren, gleich ob es von einem Mitglied der Arbeitsgruppe oder von einem externen Autor erstellt wurde, wird mindestens von einem unabhängigen

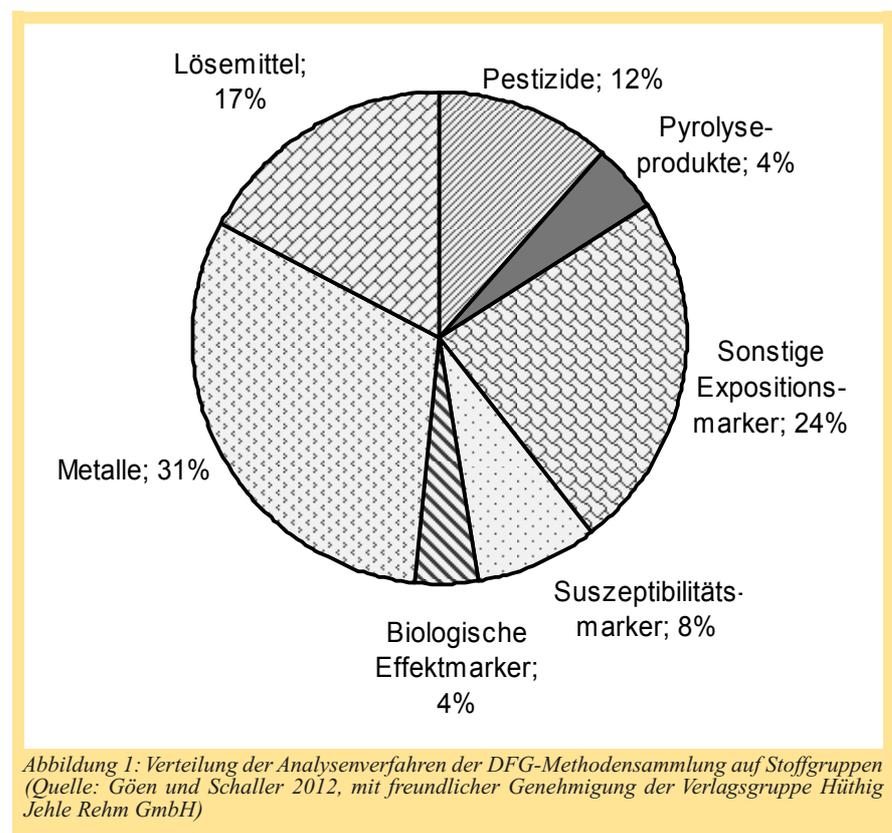
Gutachter geprüft. Die Ziele dieser Begutachtung sind dabei zum einen die Prüfung auf praktische Nachvollziehbarkeit der Methodenvorschrift und zum anderen die Verifikation der wichtigsten Zuverlässigkeitskriterien wie Präzision, Richtigkeit und Nachweisgrenze. Erst nach positiver Prüfung und Beurteilung wird ein Biomonitoringverfahren von der Arbeitsgruppe verabschiedet und veröffentlicht (Göen et al. 2012a). Die Veröffentlichung der Verfahren erfolgt seit Beginn in einer Loseblattsammlung in deutscher Sprache (DFG 1976–2010) und seit 1985 auch in einer englischsprachigen Buchreihe (DFG 1985–2010).

Eine wichtige Ergänzung zur Sicherung zuverlässiger Biomonitoringuntersuchungen stellt das Ringversuchsprogramm für Biomonitoringparameter dar, welches 1982 im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) ins Leben gerufen wurde. Das Programm enthält Parameter für anorganische und organische Gefahrstoffe und berücksichtigt für ausgewählte Parameter sowohl

den arbeitsmedizinischen als auch den umweltmedizinischen Konzentrationsbereich. Die Ringversuche werden halbjährlich durchgeführt. Dabei erhalten die Teilnehmer für jeden Parameter 2 Proben mit unterschiedlichen Konzentrationen der Biomarker. Die Sollwerte und Toleranzbereiche werden in jedem Ringversuch aus den Ergebnissen besonders leistungsfähiger, sogenannter Referenzlaboratorien ermittelt. Ein Teilnehmer erhält ein Zertifikat über die erfolgreiche Teilnahme am Ringversuch, wenn seine Ergebnisse für beide Proben innerhalb der Toleranzbereiche liegen.

## Ergebnisse

Seit Gründung der DFG-Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ wurden von ihr über 200 Biomonitoringverfahren positiv geprüft und veröffentlicht. Eine große Zahl dieser Verfahren ist dabei in der Lage, mehr als nur einen Biomonitoringparameter zu erfassen. Andererseits sind für einige sehr prominente Biomonitoringparameter mehrere unterschiedliche Messverfahren in



der Methodensammlung enthalten. Somit stehen für über 300 Parameter geprüfte und zuverlässige Analyseverfahren zur Verfügung. Die publizierten Verfahren erfassen dabei sowohl Parameter des „Biologischen Belastungsmonitorings“ als auch des „Biologischen Effektmonitorings“ sowie auch Suszeptibilitätsparameter, d.h. Parameter, die die Genotyp- oder Phänotyp-Ausprägung bestimmter Stoffwechsellenzymen erfassen. Im Bereich der Belastungsparameter stellen Metalle und andere anorganische Verbindungen sowie organische Lösemittel die Stoffgruppen dar, für die die meisten Analysemethoden in der Methodensammlung enthalten sind (Abb. 1). Darüber hinaus finden sich Methoden für das Biomonitoring von Expositionen gegenüber Pflanzenschutzmitteln und Bioziden sowie gegenüber Verbrennungsprodukten und sonstigen Rauchinhaltsstoffen, wie polyzyklische Kohlenwasserstoffe und Nikotin. Eine deutliche Zunahme an geprüften Methoden war in den letzten Jahren vor allem für Stoffe zu verzeichnen, die den genannten Stoffgruppen nicht zuzuordnen sind. Dazu gehören beispielsweise eine Reihe von Kunststoffmonomeren wie Acrylnitril, Bisphenol A, Diisocyanate und verschiedene Epoxide sowie Kunststoffadditive wie Phthalate, Perfluorierte Tenside (PFOS, PFOA) und Dicarbonsäureanhydride, aber auch Spezialchemikalien wie aromatische Amine.

Das im Auftrag der DGAUM organisierte Ringversuchsprogramm hat sich seit seiner Gründung sowohl mit Blick auf das Parameterspektrum als auch hinsichtlich der teilnehmenden Laboratorien stark vergrößert. Nachdem das Programm zunächst nur für den deutschsprachigen Bereich gestartet wurde, hat es sich seitdem zu einem international anerkannten und gefragten Ringversuchsprogramm entwickelt, das heute weltweit unter dem Namen „German External Quality Assessment Scheme“ (G-EQUAS) bekannt ist (Göen et al. 2012b). Von den jeweils bis zu 200 Teilnehmern stammen nunmehr etwa zwei Drittel aus dem Ausland. Derzeit wird das Qualitätssicherungsprogramm für 124 Biomonitoringparameter angeboten. Dabei handelt es sich in der Regel

um Biologische Belastungsparameter für die Exposition gegenüber anorganischen und organischen Gefahrstoffen (Tab. 1 und 2). Mit der  $\delta$ -Aminolävulinsäure in Urin ist aber auch ein Vertreter der Biologischen Effektmarker in dem

Ringversuchsprogramm enthalten (Tab. 1). Die Anzahl der Laboratorien, die sich an der Bestimmung der einzelnen Parameter beteiligen, ist sehr unterschiedlich. Hohe Teilnehmerzahlen ( $N > 50$ ) werden dabei vornehmlich für die Bestim-

Tab. 1: Metalle und andere anorganische Gefahrstoffe, für deren Biomarker eine externe Qualitätssicherung durch das G-EQUAS-Programm gewährleistet wird.

Gefahrstoff	Biomonitoringparameter	Konzentrationsbereich
Aluminium u.s.V.	Aluminium in Plasma Aluminium in Urin	AM/UM AM
Antimon u.s.V.	Antimon in Urin	AM
Arsen u.s.V.	Arsen (toxikologisch) in Urin Arsen (gesamt) in Urin 4 Arsen-Spezies in Urin	AM, UM AM AM
Beryllium u.s.V.	Beryllium in Urin	AM
Blei u.s.V.	$\delta$ -Aminolävulinsäure in Urin Blei in Blut Blei in Urin	AM AM, UM AM
Cadmium u.s.V.	Cadmium in Blut Cadmium in Urin	AM, UM AM, UM
Chrom u.s.V.	Chrom in Blut Chrom in Plasma Chrom in Urin	AM AM/UM AM, UM
Fluoride	Fluorid in Urin	AM
Jodverbindungen	Jod (gesamt) in Urin	AM/UM
Kobalt u.s.V.	Kobalt in Blut Kobalt in Plasma Kobalt in Urin	AM AM/UM AM
Kupfer u.s.V.	Kupfer in Plasma Kupfer in Urin	AM/UM AM
Mangan u.s.V.	Mangan in Blut Mangan in Plasma	AM AM/UM
Nickel u.s.V.	Nickel in Blut Nickel in Plasma Nickel in Urin	AM AM/UM AM, UM
Quecksilber u.s.V.	Quecksilber in Blut Quecksilber in Urin	AM, UM AM, UM
Platin u.s.V.	Platin in Plasma Platin in Urin	AM/UM UM
Selen u.s.V.	Selen in Plasma Selen in Urin	AM/UM AM
Thallium u.s.V.	Thallium in Urin	AM/UM
Vanadium u.s.V.	Vanadium in Urin	AM
Wolfram u.s.V.	Wolfram in Urin	AM
Zink u.s.V.	Zink in Plasma Zink in Urin	AM/UM AM/UM

u.s.V.: und seine Verbindungen  
AM: arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich  
UM: umweltmedizinischer Konzentrationsbereich

mungen von Parametern für die Metall-expositionen wie z.B. Blei im Blut und Quecksilber im Urin sowie für Lösemittelbelastungen wie z.B. Methylhippursäuren im Urin und trans,trans-Muconsäure in Urin beobachtet. Dagegen wird die Qualitätssicherung für Biomonitoringparameter vieler anderen organischer Gefahrstoffe nur sehr gering nachgefragt (Göen et al. 2012c). Betrachtet man die prozentualen Erfolgsquoten (Anzahl an Teilnehmern mit Zertifikat bezogen auf die Gesamtteilnehmerzahl für den Parameter) für die einzelnen Parameter, so gilt, dass im Mittel etwa dreiviertel der Teilnehmer die Prüfung eines Parameters erfolgreich bestehen. Allerdings finden sich im Gesamtspektrum der Ringversuche sowohl Parameter, bei denen nur etwa ein Drittel der Teilnehmer die Zertifizierungsbedingungen erfüllen, als auch einige Parameter, bei denen alle Teilnehmer erfolgreich waren (Göen et al. 2012c).

## Diskussion

Die von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe veröffentlichte Methodensammlung enthält Verfahren zur Bestimmung sämtlicher Biomonitoringparameter, für die Beurteilungswerte (BAR, BAT, BGW, BLW, EKA) vorliegen (DFG 2011; TRGS 903) sowie für viele weitere Arbeitsstoffe. Die praktische Überprüfung der Verfahren sowie ihrer Zuverlässigkeitsmerkmale durch unabhängige Gutachter gewährleistet dabei ein besonders hohes Maß an Qualität und Zuverlässigkeit.

Das im Auftrag der DGAUM organisierte Ringversuchsprogramm für Biomonitoringparameter bietet ebenfalls für nahezu jeden Parameter, für den Beurteilungswerte verfügbar sind, die Möglichkeit zur externen Überprüfung und Zertifizierung der Qualität von Laboratorien, die für arbeits- und umweltmedizinische Fragestellungen Biomonitoringuntersuchungen anbieten.

Inwieweit diese Instrumente zur Gewährleistung und Prüfung der Qualität von Biomonitoringuntersuchungen in der Praxis tatsächlich angewandt werden, hängt entscheidend von den Arbeitsmedizinern und ihren Fachkollegen ab, die derartige Untersuchungen in Auftrag

Tabelle 2: Organische Gefahrstoffe, für deren Biomarker eine externe Qualitätssicherung durch das G-EQUAS-Programm gewährleistet wird

Gefahrstoff	Biomonitoringparameter	Konzentrationsbereich
Aceton	Aceton in Urin	AM
Acrylamid	N-(2-Carbonamidethyl)valin an Globin	AM/UM
Acrylnitril	N-(2-Cyanethyl)valin an Globin	AM/UM
Benzol	Benzol in Blut t,t-Muconsäure in Urin S-Phenylmercaptursäure in Urin	AM AM AM
Bisphenol A	Bisphenol A in Urin	UM
Butoxyethanol	Butoxyessigsäure in Urin	AM
Butoxyethylacetat	Butoxyessigsäure in Urin	AM
Dichlordiphenyltrichlorethan (DDT)	DDE in Plasma DDT in Plasma	UM UM
1,2-Dichlorethan	1,2-Dichlorethan in Blut	AM
Dichlormethan	Dichlormethan in Blut	AM
N,N-Dimethylformamid	N-Methylformamid in Urin	AM
Dimethylsulfat	N-Methylvalin an Globin	AM
Diphenylmethandiisocyanat (MDI)	Methyldianilin in Urin	AM
Ethoxyethanol	Ethoxyessigsäure in Urin	AM
Ethoxyethylacetat	Ethoxyessigsäure in Urin	AM
Ethylbenzol	Ethylbenzol in Blut Mandelsäure in Urin Phenylglyoxylsäure in Urin	AM AM AM
Ethylenoxid	N-(2-Hydroxyethyl)valin an Globin	AM/UM
Hexachlorbenzol	Hexachlorbenzol in Plasma	UM
α-Hexachlorcyclohexan	α-Hexachlorcyclohexan in Plasma	UM
β-Hexachlorcyclohexan	β-Hexachlorcyclohexan in Plasma	UM
γ-Hexachlorcyclohexan (Lindan)	γ-Hexachlorcyclohexan in Plasma	UM
n-Hexan	2,5-Hexandion in Urin	AM
Methanol	Methanol in Urin	AM
Methoxyethanol	Methoxyessigsäure in Urin	AM
Methoxyethylacetat	Methoxyessigsäure in Urin	AM
Methyldianilin (MDA)	Methyldianilin in Urin	AM
Methylethylketon (2-Butanon)	Methylethylketon in Urin	AM
Methylisobutylketon	Methylisobutylketon in Urin	AM
N-Methylpyrrolidon (NMP)	5-Hydroxy-N-methylpyrrolidon 2-Hydroxy-N-methylsuccinimid	AM AM
Naphthalin	1-Naphthol in Urin 2-Naphthol in Urin	UM UM
Organophosphatpestizide	6 Dialkylphosphate in Urin	UM
Pentachlorphenol (PCP)	PCP in Plasma PCP in Urin	UM UM

Perfluoroktansäure (PFOA)	PFOA in Plasma	UM
Perfluoroktansulfonsäure (PFOS)	PFOS in Plasma	UM
Phenol	Phenol in Urin	AM
Phthalate	6 Metabolite von DEHP, DnBP, DiBP und BBzP in Urin	UM
Polychlorierte Biphenyle (PCB)	6 Indikator-PCBs in Plasma	UM
Polyzyklische Kohlenwasserstoffe (PAK)	1-Hydroxypyren in Urin	UM
Pyrethroide	4 Pyrethroid-Metabolite in Urin	UM
Schwefelkohlenstoff	2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure in Urin	AM
Styrol	Mandelsäure in Urin Phenylglyoxylsäure in Urin	AM AM
Tabakrauch	Cotinin in Urin Nikotin in Urin	AM/UM AM/UM
Tetrachlorethen (Per)	Tetrachlorethen in Blut	AM
Tetrachlormethan (Tetrachlor-kohlenstoff)	Tetrachlormethan in Blut	AM
Tetrahydrofuran	Tetrahydrofuran in Urin	AM
1,1,1-Trichlorethan	1,1,1-Trichlorethan in Blut	AM
Trichlorethen (Trichlorethylen)	Trichloressigsäure in Urin Trichlorethen in Blut	AM AM
Toluol	Hippursäure in Urin o-Kresol in Urin Toluol in Blut	AM AM AM
Xylole	Methylhippursäuren in Urin Xylole in Blut	AM AM
AM: arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich UM: umweltmedizinischer Konzentrationsbereich		

geben. Da sie letztendlich die Verantwortung für ihre ärztlichen Befunde tragen, sollten sie zumindest die Vorlage gültiger Ringversuchszertifikate fordern und so die tatsächliche Leistungsfähigkeit des Labors überprüfen.

### Literatur

ArbMedVV – Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge vom 18. Dezember 2008. BGBl. I S. 2768, die zuletzt durch Artikel 5 Absatz 8 der Verordnung vom 26. November 2010 (BGBl. I S. 1643) geändert worden ist

DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg. 1976–2010) Analysen in biologischem Material. Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2. 1.-19. Lfg., WILEY-VCH, Weinheim

DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg. 1985–2010): Biomonitoring Methods. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Part IV. Vol. 1 – 12, WILEY-VCH, Weinheim

DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hrsg. 2011) MAK- und BAT-Werte-Liste

2011. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 47. WILEY-VCH, Weinheim

Göen T, Eckert E, Schäferhenrich A, Hartwig A (2012a) Allocation of reliable analytical procedures for human biomonitoring published by the DFG Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. *Int J Hyg Environ Health* 215: 233–237

Göen T, Schaller KH, Drexler H (2012b) External quality assessment of human biomonitoring in the range of environmental exposure levels. *Int J Hyg Environ Health* 215: 229–232

Göen T, Schaller KH, Drexler H (2012c) Qualitätssicherung. In: Triebig G, Drexler H, Letzel S, Nowak D (Hrsg.) Biomonitoring in Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. S. 167–182, Ecomed Medizin Verlag, Landsberg

Göen T und Schaller KH (2012) Möglichkeiten und Grenzen der analytischen Verfahren. In: Triebig G, Drexler H, Letzel S, Nowak D (Hrsg.) Biomonitoring in Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. S. 153–165, Ecomed Medizin Verlag, Landsberg

TRGS 903 – Biologische Grenzwerte. Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS). Ausgabe: Dezember 2006, BArbBl 12/2006 S. 167

## Meldungen

Erfolgreich gestartet

### MASTERSTUDIENGANG FÜR ARBEITSSCHUTZEXPERTEN

Kürzlich hat in Dresden der neue berufsbegleitende Masterstudiengang „Management Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit M.Sc.“ begonnen. Die ersten 16 Studierenden sind praxiserfahrene Experten aus allen Teilen Deutschlands. Der Studiengang ist eine Kooperation der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) mit der Dresden International University (DIU), einem An-Institut der Technischen Universität Dresden. Die Lehrveranstaltungen finden auf dem Campus des Institutes für Arbeit und Gesundheit der DGUV (IAG) statt. Bei der feierlichen Immatrikulation beschrieb Prof. Dr. Hans Wiesmeth, Präsident der DIU, die Studierenden als Gestalter, die sich für ihr weiteres Berufsleben als Führungskräfte qualifizieren und das Masterprogramm zu einer ausgezeichneten Marke machen könnten. Prof. Dr. Dirk Windemuth, Direktor des IAG, ergänzte: „Die Erfolgsgeschichte der gesetzlichen Unfallversicherung wird weiter gehen, wenn die besten Köpfe neue Präventionsstrategien entwickeln.“ Aus Sicht der Unfallversicherungsträger ist der Studiengang eine Chance, den Bedarf an hochqualifizierten Fach- und Führungskräften in der Prävention auch in Zukunft zu decken. Auch die Industrie hat bei der Entwicklung des Studiums hohe Erwartungen formuliert: Gesucht sind Problemlöser zur Erfüllung höchster Sicherheitsstandards in der Produktion. Ein Fachbeirat, besetzt mit Vertretern aus der Wirtschaft und aus dem Kreis der Unfallversicherung, sorgt für die Verbindung zur Praxis. Mit erfolgreichem Studienabschluss wird von der DIU der international anerkannte Titel „Master of Science (M.Sc.)“ verliehen. Der nächste Kurs beginnt im Oktober 2012. Bewerbungen sind ab sofort möglich. ■