

Anforderungen an einen geeigneten Humanbiomonitoringparameter

Beurteilungswerte in biologischem Material

W. Weistenhöfer¹
T. Göen¹
H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}
MAK Commission^{4,*}

Keywords

Humanbiomonitoringparameter;
Expositionsindikator;
Beanspruchungsindikator;
Spezifität; Sensitivität; BAT-Wert;
BLW; BAR; EKA

- ¹ Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen
- ² Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen
- ³ 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
- ⁴ 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 describes requirements for suitable human biomonitoring parameters, regarding specificity, sensitivity, intraindividual variability, kinetics, sampling time, pre-analytical criteria and reliable analytical determination, in order to be able to derive assessment values in biological material, which protect workers from hazards when handling harmful substances at the workplace.

Citation Note:

Weistenhöfer W, Göen T,
Drexler H, Hartwig A, MAK
Commission. Anforderungen
an einen geeigneten
Humanbiomonitoringparameter.
Beurteilungswerte in
biologischem Material.
MAK Collect Occup Health
Saf. 2023 Dez;8(4):Doc083.
[https://doi.org/10.34865/
bbgeneraldt8_4ad](https://doi.org/10.34865/bbgeneraldt8_4ad)

Manuskript abgeschlossen:
26 Jun 2023

Publikationsdatum:
20 Dez 2023

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



Einleitung

Beim Humanbiomonitoring gesundheitsschädlicher Substanzen wird eine quantitative Bestimmung der Arbeitsstoffe selbst, ihrer Stoffwechselprodukte oder von Beanspruchungsparametern in biologischem Material durchgeführt. Um die Gefährdung beim Umgang mit gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffen am Arbeitsplatz abschätzen zu können, bedarf es geeigneter Expositions- oder Beanspruchungsindikatoren (Humanbiomonitoringparameter), die bestimmte Kriterien erfüllen sollten.

Bedingungen für die Eignung eines Parameters als Expositions- oder Beanspruchungsindikator

Spezifität

Ein biologischer Humanbiomonitoringparameter sollte für den entsprechenden Arbeitsstoff möglichst spezifisch sein, d. h. er sollte eine Exposition gegen diesen Arbeitsstoff sicher anzeigen können, ohne das Risiko eines falsch positiven Ergebnisses. Dies ist auch im Hinblick auf die am Arbeitsplatz abnehmenden Expositionen wichtig. In der Regel ist dieses Kriterium erfüllt, wenn der unveränderte Arbeitsstoff im biologischem Material bestimmt wird, es sei denn, er kann auch im Metabolismus anderer Substanzen gebildet werden.

Es gibt Metaboliten, die ausschließlich oder fast ausschließlich nur aus einem bestimmten Arbeitsstoff gebildet werden und somit eine hohe Spezifität aufweisen (z. B. *S*-Phenylmercaptursäure bei Benzolexposition). Unspezifische Metaboliten, die durch Verstoffwechslung verschiedener Substanzen oder auch endogen entstehen können, sind als Expositionsindikatoren eines gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffes nur eingeschränkt oder nur unter bestimmten Umständen (genaue Kenntnis der Exposition) geeignet (z. B. *trans,trans*-Muconsäure: wird aus Benzol, aber auch aus der Sorbinsäure (Konservierungsmittel) gebildet).

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe können physiologische Abläufe im Organismus im Sinne einer Beanspruchung beeinflussen. Daher werden für das Biomonitoring neben den Parametern, die die Belastung mit einem Gefahrstoff anzeigen, auch Marker verwendet, die einen biologischen Effekt anzeigen. Auch hier ist die Auswahl von Beanspruchungsindikatoren vorzuziehen, die möglichst spezifisch von dem zu betrachtenden Gefahrstoff beeinflusst und möglichst wenig durch allgemeine physiologische Prozesse moduliert werden. Ein möglicher Beanspruchungsindikator ist z. B. die Hemmung der Acetylcholinesterase (Biologischer Leitwert (BLW): Reduktion der Aktivität der Acetylcholinesterase auf 70 % des Bezugswertes bei einer Exposition gegen Acetylcholinesterase-hemmende Substanzen wie Pestizide (u. a. Parathion)).

Sensitivität

Um Expositionsunterschiede zuverlässig erfassen und sicher beurteilen zu können, muss der Parameter hinreichend empfindlich sein, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden. Das bedeutet, dass, zumindest in Höhe des Beurteilungswertes, seine Konzentration ausreichend empfindlich verändert wird bzw. seine Abweichung ausreichend hoch ist, um zuverlässig erhöhte oder kritische Belastungen erkennen zu können.

Assoziation mit der toxischen Wirkung

Die Konzentration eines Belastungsparameters im biologischen Material korreliert idealerweise mit dessen Wirkung im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung; es besteht also eine Beziehung zwischen der Konzentration des Parameters und dem Ausmaß der adversen Effekte auf die Gesundheit. Wenn der eigentlich toxische Metabolit nicht bestimmt werden kann, wird ein Metabolit herangezogen, der die Exposition gut widerspiegelt. Bei fehlenden Daten zum Zusammenhang

zwischen Biomonitoringparameter und gesundheitlichen Auswirkungen kann entweder eine verlässliche quantitative Beziehung zwischen äußerer Exposition gegen den Arbeitsstoff und innerer Belastung mit dem Humanbiomonitoringparameter (Korrelation zum MAK-Wert) oder die Ableitung aus einem tierexperimentellen NOAEL (no observed adverse effect level) über eine humantoxikokinetische Modellierung verwendet werden.

Der gesundheitsschädliche Arbeitsstoff kann selber unmittelbar eine toxische Wirkung aufweisen und als Expositionsindikator dienen. Die Verwendung eines Metaboliten des Arbeitsstoffs als Expositionsindikator ist insbesondere dann zu empfehlen, wenn der Metabolit für den betreffenden Arbeitsstoff spezifisch ist und wenn die toxische Wirkung über diesen Metaboliten oder über Produkte seiner Verstoffwechslung erfolgt (Toxizität nach metabolischer Aktivierung).

Intraindividuelle Variabilität/Einfluss von Geschlecht

Der aktuelle physiologische Status, der Tag-Nacht-Rhythmus etc. können Parameter intraindividuell beeinflussen. Bevorzugt werden daher Parameter mit einer geringen intraindividuellen Variabilität.

Der Einfluss geschlechtsspezifischer Faktoren auf mögliche Humanbiomonitoringparameter ist in der Regel nicht ausreichend untersucht, aber bereits innerhalb der Geschlechter besteht eine erhebliche Variationsbreite der Toxikokinetik (Bolt 2000; z.B. Kreatininausscheidung). Einige Parameter können durch physiologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern beeinflusst werden, wie z.B. der Referenzwert für Blei im Blut.

Kinetik und Probenahmezeitpunkt

Die Probenahme sollte erfolgen, wenn der Parameter sich im Fließgleichgewicht („steady state“) befindet. Dabei ist zu beachten, dass selbst bei nicht-persistenten Gefahrstoffen bzw. nicht-akkumulierenden Parametern die Konzentration bzw. Abweichung des Parameters nicht unmittelbar auf die äußere Exposition reagiert, weil diese sich erst nach Resorptions- und Verteilungsprozessen sowie ggf. nach Metabolisierung aufbauen. Dies gilt insbesondere für Metaboliten, die über mehrere Phase-I-Reaktionen oder eine Kombination aus Phase-I- und Phase-II-Reaktionen gebildet werden, wie das *N*-Acetyl-*S*-(*N*-methylcarbamoyl)cystein, ein Metabolit des *N,N*-Dimethylformamids (Mráz und Nohová 1992). Für Expositionsindikatoren, die keine umfangreichen Verteilungsprozesse benötigen und für die der Metabolismus eine untergeordnete Rolle spielt, z.B. Aromaten oder halogenierte Kohlenwasserstoffe im Blut, kann der Gleichgewichtszustand bereits nach einigen Minuten erreicht werden. Dagegen wird das Fließgleichgewicht für die Konzentration von Metaboliten im Urin häufig erst nach mehreren Stunden erreicht. Alternativ kann ein anderer Zeitpunkt entsprechend der Kinetik als Probenahmezeitpunkt festgelegt werden (z. B. Probenahme vor der nächsten Schicht).

Mindestens genauso bedeutend wie die Bildungskinetik (einschließlich der Dynamik von Effekten) ist die Eliminationskinetik des Expositionsindikators. Dies betrifft insbesondere Parameter, die eine extrem schnelle Elimination aufweisen (Eliminationshalbwertszeit < 1 h), weil für diese eine Probenahme unmittelbar am Expositionsende zwingend notwendig ist. Beispiel hierfür ist die Bestimmung der meisten leicht flüchtigen Gefahrstoffe im Blut, weil diese mit kurzen Halbwertszeiten über die Atemwege abgeatmet werden. Zusätzlich wird die Bewertung derartiger Expositionsindikatoren durch die am Arbeitsplatz häufig fluktuierenden Expositionssituationen erschwert, wodurch die (Kurzzeit-)Exposition unmittelbar vor der Probenahme nicht zuverlässig die Belastung des gesamten Arbeitstages repräsentiert.

Eine gesonderte Betrachtung verdienen persistente Arbeitsstoffe, die sich bei chronischer Exposition sukzessive im Körper und damit verbunden im humanbiologischen Material anreichern, wie polychlorierte Biphenyle und perfluorierte Verbindungen. Gleiches gilt für Parameter, die ebenfalls akkumulieren, wie Hämoglobinaddukte.

Bei Untersuchungen der Parameter muss insbesondere nach Arbeitspausen mit Expositions-karenz, wie Urlaub, die Halbwertszeit des jeweiligen Parameters beachtet werden.

Unterschiedliche Humanbiomonitoringparameter für einen Arbeitsstoff

Mehrere Humanbiomonitoringparameter für einen Arbeitsstoff können unterschiedliche Informationen liefern und ermöglichen die Einschätzung unterschiedlicher Expositionsbedingungen und Expositionszeiträume wie (i) aktuelle Schicht bzw. Tag, (ii) Expositionen vorangegangener Tage oder der vorangegangenen Woche, (iii) unfallartige Expositionen etc. Bei verschiedenen Parametern für einen Arbeitsstoff sind ggf. unterschiedliche Matrices, Probenahmezeitpunkte und Analysenmethoden zu berücksichtigen.

Präanalytische Kriterien

Humanbiomonitoringparameter sollten in leicht zugänglichen biologischen Matrices, deren Probenahme gut standardisiert ist, wie Blut oder Urin, ggf. auch in der Alveolarluft zu bestimmen sein und eine verlässliche Analytik zulassen. Dies ist für Stuhl, Haare, Speichel, Fettgewebe u. a. derzeit nicht gegeben. Wenn Expositionsindikatoren in Blut und Urin mit gleicher Qualität hinsichtlich Spezifität, Sensitivität, validierter Analysemethode und Vorhandensein von Beurteilungswerten gemessen werden können, sollte die Urinmatrix aufgrund der nicht-invasiven Probenahme bevorzugt werden.

Bei Transport und Lagerung der Probe bis zur Analyse ist die Stabilität des Parameters in der Probe zu beachten. Je nach gegebener Stabilität der Analyten muss die Bestimmung des jeweiligen Parameters ggf. zeitnah zur Probenahme erfolgen. Bei leichtflüchtigen Substanzen müssen luftdicht verschließbare Probengefäße verwendet werden.

Die Probenahme muss für Beschäftigte zumutbar (minimal invasiv, möglichst ohne Unannehmlichkeiten oder Risiken) und für Ärztinnen und Ärzte praktikabel (mit der Routineüberwachung vereinbar) sein.

Um die Humanbiomonitoringparameter interpretieren zu können, sind die jeweiligen Probenahmezeitpunkte zu beachten.

Eine Kontamination der Probe z. B. durch den Arbeitsstoff selbst, durch die Kontamination der Haut oder durch kontaminierte Probesammelgefäße ist zu vermeiden. Dabei wird das Kontaminationsrisiko bei der Probenahme durch die Verwendung von Metaboliten als Expositionsindikator gesenkt.

Um valide und aussagekräftige Untersuchungsergebnisse der jeweiligen Parameter zu erhalten, sollten hinsichtlich möglicher Besonderheiten bei der Probenahme wie Probenahmezeitpunkt, Kontaminationsrisiko oder spezieller Sammelgefäße vorab entsprechende Informationen beschafft werden (z. B. indem das beauftragte Labor kontaktiert wird).

Zuverlässige analytische Bestimmung

Analysen sollten nur unter den Bedingungen der statistischen Qualitätssicherung nach den Vorgaben der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Bundesärztekammer 2023) und der Arbeitsmedizinischen Regel 6.2 Biomonitoring (AfAMed 2014) durchgeführt werden. Für die Bestimmung der Humanbiomonitoringparameter sollten validierte Analysemethoden verwendet werden, die für die Beantwortung der anstehenden Fragen hinreichend spezifisch und empfindlich sind. Validierte und geprüfte Methoden der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ der Kommission finden sich in The MAK Collection for Occupational Health and Safety (<https://series.publisso.de/de/pgseries/overview/mak/dam/allContents/alphabetical/BI>, <https://repository.publisso.de/resource?query%5B0%5D%5Bfacets%5D%5BcreatedBy%5D%5B0%5D=335&query%5B0%5D%5Bterm%5D=Biomonitoring-Methoden>).

Qualitätssicherung

Für die Beurteilung der Qualität von Laboratorien hinsichtlich Vergleichbarkeit und Richtigkeit bei der Bestimmung des Humanbiomonitoringparameters bedarf es einer externen Qualitätssicherung, insbesondere durch Ringversuche. In der Regel besteht für etablierte Parameter ein Angebot zur externen Qualitätssicherung (siehe auch Biomonitoring-Auskunftssystem der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA 2023)).

Beurteilungswerte

Rechtliche Voraussetzung für ein arbeitsmedizinisches Biomonitoring in Deutschland ist das Vorliegen von Beurteilungswerten in biologischem Material als Beurteilungsmaßstab (AfAMed 2014; BMAS 2008). Beurteilungswerte sind gesundheits- bzw. risikobasierte Grenzwerte sowie Referenzwerte. Alternativ kann bei bestimmter Fragestellung ein internes Vergleichskollektiv untersucht werden.

Eine Übersicht der von der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) für Biomonitoringparameter abgeleiteten Beurteilungswerte in biologischem Material sowie validierter und geprüfter Analysemethoden finden sich in der MAK Collection for Occupational Health and Safety (<https://series.publisso.de/de/pgseries/overview/mak/dam/allContents>). Sie enthält Begründungen zu Biologischen Arbeitsstoff-Toleranzwerten (BAT-Werten), Biologischen Leitwerten (BLW), Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwerten (BAR) und den Expositionsäquivalenten für kanzerogene Arbeitsstoffe (EKA), jährlich auch online publiziert in der MAK- und BAT-Werte-Liste (DFG 2023). Die Biologischen Grenzwerte (BGW) des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) finden sich in der Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 903 (AGS 2023 a), die Äquivalenzwerte zur Akzeptanz- und Toleranzkonzentration der Expositions-Risiko-Beziehungen (ERB) in der TRGS 910 (AGS 2023 b).

Eine ausführliche Darstellung auch weiterer für das Biomonitoring verfügbarer Beurteilungswerte und Analysemethoden in biologischem Material einschließlich der Verlinkung zu den verfügbaren Online-Dokumenten findet sich im Biomonitoring-Auskunftssystem der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA 2023).

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

- AfAMed (Ausschuss für Arbeitsmedizin) (2014) Bekanntmachung von Arbeitsmedizinischen Regeln, hier: AMR 6.2 Biomonitoring. Dortmund: BAuA. https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/AMR/pdf/AMR-6-2.pdf?__blob=publicationFile&v=1, abgerufen am 21 Apr 2023
- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2023 a) Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 903. Biologische Grenzwerte (BGW). Dortmund: BAuA. https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-903.pdf?__blob=publicationFile&v=5, abgerufen am 24 Apr 2023
- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2023 b) Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) 910. Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen. Dortmund: BAuA. https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-910.pdf?__blob=publicationFile&v=6, abgerufen am 24 Apr 2023
- BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin) (2023) Biomonitoring-Auskunftssystem. <https://www.baua.de/Biomonitoring-Auskunftssystem>, abgerufen am 21 Apr 2023
- BMAS (Bundesministerium für Arbeit und Soziales) (2008) Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV). <https://www.gesetze-im-internet.de/arbmedvv/BjNR276810008.html>, abgerufen am 19 Okt 2023
- Bolt HM (2000) Bedeutung geschlechtsspezifischer Faktoren bei der Festsetzung von BAT-Werten. In: Lehnert G, Greim H, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). 9. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. S. 19–20. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral02d0009>
- Bundesärztekammer (2023) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK. Dtsch Arztebl 120(21–22): A-994/B-858. https://doi.org/10.3238/arztebl.2023.rili_baek_QS_Labor
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2023) MAK- und BAT-Werte-Liste 2023. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 59. Düsseldorf: German Medical Science. https://doi.org/10.34865/mbwl_2023_deu
- Mráz J, Nohová H (1992) Absorption, metabolism and elimination of N,N-dimethylformamide in humans. Int Arch Occup Environ Health 64(2): 85–92. <https://doi.org/10.1007/BF00381474>