

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Borsäure und Tetraborate – Bestimmung von Bor in Urin mittels ICP-OES

Biomonitoring-Methode

B. Michalke¹, P. Grill¹, J. Morton², T. Göen^{3,*}, A. Hartwig^{4,*}, MAK Commission^{5,*}

¹ Methodenentwicklung, Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Abteilung Analytische BioGeoChemie, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

² Methodenprüfung, Health & Safety Laboratory, Harpur Hill, Buxton SK17 9JN, Vereinigtes Königreich

³ Leitung der Arbeitsgruppe „Analysen 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

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: T. Göen (thomas.goen@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: Bor; Borsäure; Borax; Dinatriumtetraborat; Biomonitoring; Urin; ICP-OES

Citation Note: Michalke B, Grill P, Morton J, Göen T, Hartwig A, MAK Commission. Borsäure und Tetraborate – Bestimmung von Bor in Urin mittels ICP-OES. Biomonitoring-Methode. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Jul;4(3):1751-1765]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/bi1004335kskd0022_w

Neuveröffentlichung (Online): 30 Apr 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi1004335kskd0022>

Manuskript abgeschlossen: 19 Nov 2015

Erstveröffentlichung (Online): 25 Jul 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Boric acid and tetraborates – Determination of boron in urine by ICP-OES

[Borsäure und Tetraborate – Bestimmung von Bor in Urin mittels ICP-OES]

Biomonitoring Methods in German language

B. Michalke¹, P. Grill¹, J. Morton², T. Göen^{3,*}, A. Hartwig^{4,*}, MAK Commission^{5,*}

DOI: 10.1002/3527600418.bi1004335kskd0022

Abstract

The working group “Analyses in Biological Materials” of the Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area developed and validated the presented biomonitoring method.

The analytical method described hereinafter is used to determine the boron concentration in urine using inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES). The method is rapid, simple, reliable, adequately sensitive and also suitable for routine use in laboratories with high sample throughput. It is possible to determine boron at both occupational and environmental concentrations. Sample preparation is performed by 1/20 (V/V) dilution of urine with 5% nitric acid, which largely reduces matrix interferences.

Keywords

Bor; Borax; Dinatriumtetraborat; Urin; Biomonitoring; Analysen in biologischem Material; induktiv gekoppeltes Plasma mit optischer Emissionsspektrometrie; ICP-OES

Author Information

¹ Entwickler der Methode, Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Abteilung Analytische BioGeoChemie, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

² Prüfer der Methode, Health & Safety Laboratory, Harpur Hill, Buxton SK17 9JN, Großbritannien

³ Leiter der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9–11, 91054 Erlangen

⁴ Vorsitzende 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

* Email: T. Göen (thomas.goen@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Borsäure und Tetraborate – Bestimmung von Bor in Urin mittels ICP-OES

Matrix:	Urin
Arbeitsstoffe:	Borsäure und Tetraborate
Analytisches Messprinzip:	Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES)
Abgeschlossen im:	November 2015

Übersicht über den mit dieser Methode erfassbaren Parameter und die entsprechenden Arbeitsstoffe:

Arbeitsstoff	CAS	Parameter	CAS
Borsäure	10043-35-3	Bor	7440-42-8
Dinatriumtetraborat	1330-43-4		
Dinatriumtetraborat-Tetrahydrat (Kernit)	12045-87-3		
Dinatriumtetraborat-Pentahydrat	12179-04-3		
Dinatriumtetraborat-Decahydrat (Borax)	1303-96-4		

Zusammenfassung

Mit der hier beschriebenen Methode wird die Borkonzentration im Urin mittels induktiv gekoppeltem Plasma mit optischer Emissionsspektrometrie (ICP-OES) bestimmt. Die Methode ist schnell, einfach, zuverlässig, ausreichend empfindlich und zudem routinetauglich für Labore mit hohem Probendurchsatz. Es können sowohl arbeitsmedizinisch als auch umweltmedizinisch relevante Konzentrationen von Bor bestimmt werden. Die Probenvorbereitung erfolgt durch 1/20 (V/V) Verdünnung des Urins mit 5%iger Salpetersäure, wodurch Matrixinterferenzen weitgehend reduziert werden.

Zuverlässigkeitskriterien der Methode

Bor

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.) Streubereich bei einer Konzentration von 2500 µg, 3500 µg bzw. 5500 µg Bor pro Liter Urin und n = 10 Bestimmungen	$s_w = 1,4 \%$, 1,0 % bzw. 1,2 % $u = 3,1 \%$, 2,2 % bzw. 2,7 %
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.) Streubereich bei einer Konzentration von 2500 µg, 3500 µg bzw. 5500 µg Bor pro Liter Urin und n = 10 Bestimmungen	$s_w = 1,6 \%$, 1,8 % bzw. 1,7 % $u = 3,7 \%$, 4,2 % bzw. 3,9 %
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.) bei einer dotierten Konzentration von 1000 µg bzw. 3000 µg Bor pro Liter Urin und n = 10 Bestimmungen	$r = 103 \%$ bzw. 102 %
Nachweisgrenze:	50 µg Bor pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	180 µg Bor pro Liter Urin	

Allgemeine Informationen zum Arbeitsstoff

Bor (B, relative Atommasse 10,8; Ordnungszahl 5) ist in der Natur in Form anorganischer Borate in niedrigen Konzentrationen weit verbreitet. Die wirtschaftlich interessantesten Mineralien sind Borax (Tinkal), Colemanit, Ulexit und Kernit, wobei die Türkei, die USA, Russland und China über die größten Lagerstätten verfügen [Moore 1997].

Borverbindungen werden vor allem bei der Herstellung von Borosilikatglas und Glasfasern, sowie von Keramikglasuren und Emaille eingesetzt. Zudem werden sie in der Produktion von Waschmitteln sowie zur Herstellung von Düngemitteln und in der Biozidproduktion verwendet [ECHA 2010; Moore 1997].

Der Abbau der Mineralien in den Lagerstätten und die Aufbereitung zu Borax können zu berufsbedingten Expositionen der Beschäftigten führen. Auch in den oben genannten weiterverarbeitenden Industriezweigen kann es zu berufsbedingten Expositionen gegen Bor kommen. Bor wird vom Menschen auch mit der Nahrung aufgenommen. Für Trinkwasser gilt in Deutschland ein Grenzwert von 1 mg/L [TrinkwV 2001], wobei nur selten mehr als 0,3 mg Bor pro Liter Trinkwasser gemessen werden. Mineralwässer enthalten dagegen mit Durchschnittsgehalten von 0,75 mg/L deutlich mehr Bor [Moore 1997].

Mit der Nahrung wird Bor in verschiedenster Form aufgenommen, wobei z. B. Nüsse, Trockenobst, Früchte, Gemüse, Wein und Bier besonders borhaltig sind. Die durchschnittliche tägliche Aufnahme von Bor beträgt nach Angaben der EFSA (Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) mit der Nahrung im Mittel 1,5 mg/d (97,5. Perzentil: 2,6 mg/d) und mit dem Trinkwasser 0,2–0,6 mg/d [EFSA 2004; Moore 1997]. Generell unterliegt die Höhe der Hintergrundbelastung an Bor starken geographischen Schwankungen. Normalerweise sind die gemessenen Hintergrundgehalte beim Menschen < 3000 µg Bor/L Urin. Eine in Großbritannien durch-

geführte Studie an 132 Erwachsenen ergab Hintergrundgehalte von im Median 830 µg Bor pro Liter Urin (95. Perzentil: 2340 µg Bor pro Liter Urin) [Morton et al. 2014].

Die Toxikokinetik von Borsäure wurde im Tierversuch und beim Menschen eingehend untersucht. Borsäure und Tetraborate treten an Arbeitsplätzen als Staub/Aerosol auf. Eine Resorption über die intakte Haut findet praktisch nicht statt. Nach oraler Aufnahme wird Borsäure schnell und komplett resorbiert. Der exakte Anteil der Aufnahme über den Atemtrakt ist unklar; eine systemische Aufnahme durch Abschlucken von im Atemtrakt deponiertem Staub ist möglich [Hartwig 2011].

Nach der Aufnahme von Borsäure oder von Salzen der Borsäure liegt im Organismus Borsäure zu 98,4 % in undissoziierter Form vor [Woods 1994] und wird aus dem Blut praktisch vollständig über den Urin in unveränderter Form eliminiert [Murray 1995]. Die Plasma-Halbwertszeit von Borsäure liegt beim Menschen bei ca. 21 h [Jansen et al. 1984]. Daher kann die Probenahme zur Bestimmung des Borgehaltes in Urin nach Exposition am Arbeitsplatz zum Ende jeder beliebigen Schicht erfolgen [Drexler und Hartwig 2015]. Die Borsäure- bzw. Boratgehalte im biologischen Material werden generell auf elementares Bor (B) bezogen [Drexler und Hartwig 2015].

Borsäure und Tetraborate treten an Arbeitsplätzen als Staub/Aerosol auf und üben akute Reizwirkungen auf den Atemtrakt aus. Die MAK-Werte wurden aufgrund dieser irritativen Wirkung anhand von Probandenstudien auf 10 mg Borsäure/m³ E (1,8 mg Bor/m³ E) bzw. 5 mg Dinatriumtetraborat-Pentahydrat/m³ E (0,75 mg Bor/m³ E) festgesetzt. Der MAK-Wert von 0,75 mg Bor/m³ E gilt auch für andere Tetraborate und deren Hydrate [Hartwig 2011]. Zudem wurde Borsäure von der Kommission in die Schwangerschaftsgruppe B und die Tetraborate wurden in die Schwangerschaftsgruppe C eingestuft [DFG 2018]. Details zur toxikologischen Bewertung der Borsäure und Tetraborate können den entsprechenden MAK-Dokumentationen der Kommission entnommen werden [Hartwig 2011; Henschler 1991].

Beurteilungswerte in biologischem Material liegen für Bor aufgrund der im Vordergrund stehenden lokalen Reizwirkung von Bor und der bei diesen Konzentrationen fehlenden systemischen Toxizität nicht vor [Drexler und Hartwig 2015]. Einige Studien haben allerdings Borgehalte im Urin von beruflich belasteten Personen untersucht. So haben Robbins et al. [2010] bei 66 gegen Bor exponierten Arbeitern mittlere Borgehalte im Urin von 16,7 ± 31,4 mg/L gefunden. In einer weiteren Studie wurden die Borgehalte von 102 gegen Bor exponierten Arbeitern in der Türkei untersucht und mittlere Gehalte von 6,6 ± 4,2 mg/L Urin gefunden [Duydu et al. 2011].

Inhaltsverzeichnis

1	Grundlage des Verfahrens	1755
2	Geräte, Chemikalien und Lösungen	1755
2.1	Geräte	1755
2.2	Chemikalien	1756
2.3	Lösungen	1756
2.4	Vergleichsstandards	1756
3	Probenahme und Probenaufbereitung	1757
3.1	Probenahme	1757
3.2	Probenaufbereitung	1758
4	Instrumentelle Arbeitsbedingungen	1758
4.1	Probenzuführung und Plasma-Einstellungen	1758
4.2	Optische Emissionsspektrometrie	1758
5	Analytische Bestimmung	1759
6	Kalibrierung	1759
7	Berechnung der Analysenergebnisse	1759
8	Standardisierung und Qualitätssicherung	1759
9	Beurteilung des Verfahrens	1760
9.1	Präzision	1760
9.2	Richtigkeit	1761
9.3	Nachweis- und Bestimmungsgrenze	1761
9.4	Störeinflüsse	1762
10	Diskussion der Methode	1762
11	Literatur	1763
12	Anhang	1765

1 Grundlage des Verfahrens

Mit der hier beschriebenen Methode wird die Borkonzentration im Urin mittels induktiv gekoppeltem Plasma mit optischer Emissionsspektrometrie (ICP-OES) bestimmt. Die Methode ist schnell, einfach, zuverlässig, ausreichend empfindlich und zudem routinetauglich für Labore mit hohem Probendurchsatz. Es können sowohl arbeitsmedizinisch als auch umweltmedizinisch relevante Konzentrationen von Bor bestimmt werden. Die Probenvorbereitung erfolgt durch 1/20 (V/V) Verdünnung des Urins mit 5%iger Salpetersäure, wodurch Matrixinterferenzen weitgehend reduziert werden. Die Kalibrierung erfolgt mit Vergleichsstandards, die in Poolurin angesetzt und in der gleichen Weise behandelt werden, wie die zu analysierenden Proben.

2 Geräte, Chemikalien und Lösungen

2.1 Geräte

- ICP-OES mit Autosampler (z. B. Ciro Vision von Spectro Analytical Instruments GmbH oder Optima 7300 DV von Perkin Elmer Inc., USA)

1756 Biomonitoring Methods

- Subboiling-Apparatur Distillacid BSB-939-IR (z. B. Berghof Products + Instruments GmbH)
- Kolbenhubpipetten mit variabler Volumeneinstellung 1–10 µL, 10–100 µL bzw. 100–1000 µL mit passenden Pipettenspitzen (z. B. Eppendorf)
- 10 mL-Quarzgefäße (z. B. Schott)
- 250 mL-Urinsammelflaschen mit Schraubverschluss (z. B. Sarstedt Nr. 77.577)

2.2 Chemikalien

Wenn nicht anders angegeben, sind alle genannten Chemikalien in mindestens p. a.-Qualität zu verwenden.

- hochreine Salpetersäure mittels Säuredestillation
- Borstandardlösung, 1000 mg/L (z. B. Perkin Elmer Nr. N9303760)
- hochreines Wasser, vollentsalzt ($> 18 \text{ M}\Omega \times \text{cm}$) (z. B. Milli-Q® plus VE System)
- Humanpoolurin mit möglichst niedrigem Borgehalt
- Argon 5.0 (z. B. Linde)

2.3 Lösungen

Um Kontaminationen zu vermeiden erfolgt die Herstellung aller Lösungen in Quarzgefäßen.

- Salpetersäure (5 %)
500 µL der hochreinen Salpetersäure werden in einem Quarzgefäß zu 9500 µL hochreinem Wasser gegeben. Die Lösung wird gut durchmischt und ist bei +4 °C im Kühlschrank mindestens 14 Tage haltbar.

2.4 Vergleichsstandards

- Stammlösung (10 mg/L)
100 µL der 1000 mg/L Borstandardlösung werden in einem 10 mL-Quarzgefäß mit 9900 µL hochreinem Wasser versetzt. Die Lösung wird gut durchmischt. Die Borstammlösung wird bei +4 °C im Kühlschrank aufbewahrt und alle 14 Tage frisch angesetzt.
- Dotierlösung (1 mg/L)
1 mL der Stammlösung wird in einem 10 mL-Quarzgefäß mit 9000 µL 5%iger Salpetersäure versetzt. Die Lösung wird gut durchmischt.
Die Dotierlösung wird arbeitstäglich frisch angesetzt.

Die Vergleichsstandards werden nach dem in Tabelle 1 dargestellten Pipettierschema in 5%iger Salpetersäure angesetzt.

Tab. 1 Pipettierschema zur Herstellung von Vergleichsstandards für die Borbestimmung in Urin.

Konzentration Kalibrierstandard	Volumen Dotierlösung	Volumen Stammlösung	Volumen 5%ige Salpetersäure	Endvolumen
[µg/L]	[µL]	[µL]	[µL]	[mL]
0	–	–	10.000	10
10	100	–	9900	10
25	250	–	9750	10
50	500	–	9500	10
100	–	100	9900	10
250	–	250	9750	10
500	–	500	9500	10
1000	–	1000	9000	10
2500	–	2500	7500	10

Diese nach dem Pipettierschema in Tabelle 1 hergestellten Vergleichsstandards stellen messfertige Lösungen dar, so dass die angegebenen Konzentrationen den Borgehalten in 1/20 (V/V) verdünnten Urinproben (siehe Abschnitt 3.2) entsprechen. Um zu überprüfen, ob die 1/20 Verdünnung des Urins Matrixeinflüsse ausreichend eliminiert, kann zusätzlich eine matrixangepasste Kalibrierung durch Standardaddition des Analyten auf einen Humanpoolurin mit möglichst niedrigem Borgehalt durchgeführt werden. Zur Herstellung von drei Vergleichsstandards nach Standardadditionsmethode wird diesem Urin schrittweise ein definiertes Volumen der Borstammlösung sowie der 5%igen Salpetersäure zugegeben, so dass eine 1/20 (V/V) Verdünnung des Urins erfolgt. Da die gemessenen Konzentrationen in den 1/20 verdünnten Realproben in der Regel zwischen 100 µg und 150 µg Bor pro Liter Urin liegen, werden die Konzentrationen für die Dotierung entsprechend gewählt.

3 Probenahme und Probenaufbereitung

3.1 Probenahme

Von den Reagenzien und den verwendeten Gefäßmaterialien wird höchste Reinheit verlangt. Auch bei der Probenahme muss jegliche Kontamination vermieden werden. Der Urin sollte in Polyethylengefäßen gesammelt werden, die vorher mit 1%iger Salpetersäure gereinigt worden sind.

Für die Feststellung der Hintergrundbelastung mit Bor ist ein 24 h-Sammelurin am besten geeignet. Aber auch Spontanurin oder der erste Morgenurin sind verwendbar. Bei einer beruflichen Belastung wird Spontanurin gewonnen, wobei eine Probenahme am Ende der Schicht sinnvoll ist [Drexler und Hartwig 2015].

3.2 Probenaufbereitung

Ist die Borbestimmung nicht innerhalb von 1–2 Tagen nach Probenahme durchführbar, sollte der gewonnene Urin mit 1 mL hochreiner konzentrierter Salpetersäure pro 100 mL Urin angesäuert werden und kann so bei +4 °C im Kühlschrank aufbewahrt werden. Für eine längere Lagerung über Wochen oder Monate empfiehlt sich die Aufbewahrung bei –20 °C.

Die Urinprobe wird auf Raumtemperatur gebracht und gut durchmischt. Von der durch Schütteln homogenisierten Urinprobe werden 500 µL abgenommen und in einem 10 mL-Quarzgefäß mit 9500 µL 5%iger Salpetersäure versetzt.

4 Instrumentelle Arbeitsbedingungen

Die analytische Messung erfolgt an einem optischen Emissionsspektrometer mit induktiv gekoppeltem Plasma.

4.1 Probenzuführung und Plasma-Einstellungen

Die nachfolgend beschriebenen Plasma-Einstellungen dienen als Orientierungshilfe. Die einzelnen Parameter müssen an jedem Gerät individuell optimiert werden. Gegebenenfalls sind an Geräten anderer Hersteller auch zusätzliche Einstellungen notwendig.

Probenzufuhr:	peristaltische Pumpe, Förderleistung 1,0 mL/min
Zerstäuberkammer:	Zyklon-Typ
Zerstäuber:	Seaspray
Zerstäbergas:	0,7 L/min Argon
Injektorrohr (Torch):	1,8 mm Innendurchmesser
Plasma-Leistung:	1200 W
Plasma-Gas:	14 L/min Argon
Hilfsgas:	0,6 L/min Argon

Prinzipiell sind auch andere Zerstäuber zur Probenzuführung verwendbar.

4.2 Optische Emissionsspektrometrie

Auch die Einstellungen der optischen Emissionsspektrometrie hängen aufgrund der unterschiedlichen Bauart der Spektrometer vom Gerätetyp ab und müssen immer im Einzelfall optimiert werden. Auch hier können bei Geräten anderer Hersteller zusätzliche Einstellungen und Parameteroptimierungen notwendig sein. Die folgenden Angaben können daher nur als Orientierungshilfe dienen.

Messwellenlänge	249,773 nm
Auswertung	Peakfläche
Hintergrundkorrektur	beidseitig, Polynom 1. Grades

5 Analytische Bestimmung

Die nach Abschnitt 3 verdünnten Urinproben werden direkt in das Analysengerät eingebracht und mittels optischer Emissionsspektrometrie analysiert.

Es werden drei Emissionsmessungen durchgeführt und der Mittelwert dieser Messungen wird zur Datenausgabe verwendet.

6 Kalibrierung

Zur Kalibrierung der Methode werden die gemäß Abschnitt 2.4 hergestellten Vergleichsstandards mittels ICP-OES (vergleiche Abschnitt 4) analysiert. Durch Auftragen der gemessenen Intensität der Emissionslinien gegen die jeweilige Borkonzentration erhält man eine Kalibriergerade. Die Kalibriergerade ist unter den beschriebenen Bedingungen im Bereich von der Nachweisgrenze bis mindestens 2500 µg Bor pro Liter (entsprechend 50.000 µg Bor pro Liter unverdünntem Urin) linear. Es sollte rekaliert werden, wenn die Ergebnisse der Qualitätssicherung systematische Abweichungen erkennen lassen. In Abbildung 1 (im Anhang) ist beispielhaft eine Kalibriergerade für die Bestimmung von Bor in Urin dargestellt.

7 Berechnung der Analysenergebnisse

Durch Einsetzen der für die untersuchte Probe ermittelten Intensitäten der Spektrallinien (Peakfläche) in die Kalibrierfunktion wird unter Berücksichtigung der 1/20 (V/V) Verdünnung des Urins der Analytgehalt in µg Bor pro Liter Urin berechnet. Eventuell auftretende Reagenzienleerwerte werden dabei durch Subtraktion berücksichtigt. Diese Auswertung wird in der Regel von der Software des Spektrometers übernommen.

8 Standardisierung und Qualitätssicherung

Zur Sicherung der Qualität der Analysenergebnisse wird gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer und den speziellen Vorbemerkungen dieser Publikationsreihe verfahren [Bader et al. 2010; Bundesärztekammer 2014]. Zur Präzisionskontrolle werden in jeder Analysenserie Qualitätskontrollproben mit bekannten und konstanten Analytkonzentrationen mit untersucht. Für Bor in Urin sind weder Kontrollmaterialien noch zertifizierte Referenzmaterialien erhältlich. Da käufliches Material nicht zur Verfügung steht, muss das Kontrollmaterial durch Dotierung von Poolurin selbst hergestellt werden. Die Analytkonzentration im Qualitätskontrollmaterial sollte im entscheidungsrelevanten Bereich liegen, beispielsweise bei 250 µg Bor pro Liter (entsprechend 5000 µg Bor pro Liter unverdünntem Urin). Aliquote dieser Proben werden bei -20 °C gelagert und bei jeder Analysenserie als Qualitätskontrollproben mitgeführt. Der Sollwert und die Toleranzbereiche des Qualitätskontrollmaterials werden im Rahmen einer Vorperiode (an 10 Tagen je eine Aufarbeitung und Analyse des Kontrollmaterials) ermittelt. Die

Messwerte der mit jeder Analysenserie untersuchten Kontrollproben sollten innerhalb der angegebenen Toleranzbereiche liegen [Bader et al. 2010].

9 Beurteilung des Verfahrens

Die Zuverlässigkeit des Verfahrens wurde durch eine umfassende Validierung sowie durch Nachstellung und Validierung der Methode in einem zweiten, unabhängigen Labor bestätigt.

9.1 Präzision

Zur Ermittlung der Präzision in Serie wurde Urin mit 1000 µg bzw. 3000 µg Bor pro Liter dotiert (entsprechend einer Dotierung des 1:20 verdünnten Urins von 50 bzw. 150 µg/L). Der undotierte Urin sowie die dotierten Proben wurden zehnfach parallel aufgearbeitet und analysiert. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Präzisionsbestimmung in Serie zusammengestellt.

Tab. 2 Präzisionen in der Serie für die Bestimmung von Bor in Urin (n = 10).

dotierte Konzentration [µg/L Urin]	gemessene Konzentration [µg/L Urin]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]	Streubereich u [%]
0	2480	1,38	3,12
1000	3580	0,96	2,17
3000	5640	1,17	2,65

Darüber hinaus wurde die Präzision von Tag zu Tag bestimmt. Hierzu wurden dieselben Kontrollmaterialien an zehn unterschiedlichen Tagen aufgearbeitet und der Borgehalt bestimmt. Die ermittelten Präzisionsdaten sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tab. 3 Präzisionen von Tag zu Tag für die Bestimmung von Bor in Urin (n = 10).

dotierte Konzentration [µg/L Urin]	gemessene Konzentration [µg/L Urin]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]	Streubereich u [%]
0	2500	1,64	3,71
1000	3520	1,84	4,16
3000	5560	1,73	3,91

9.2 Richtigkeit

Die Richtigkeit wurde anhand der Präzisionsdaten von Tag zu Tag erhoben und lag nach Dotierung mit 1000 µg Bor pro Liter Urin bei 103 % und nach Dotierung mit 3000 µg Bor pro Liter Urin bei 102 % (n = 10) (entsprechend einer Dotierung des 1:20 verdünnten Urins von 50 bzw. 150 µg/L).

Die Vergleichbarkeit der hier dargestellten Methode wurde durch einen Laborvergleich geprüft. Dazu wurde Poolurin mit 200 µg bzw. 2400 µg Bor pro Liter Urin dotiert (entsprechend einer Dotierung des 1:20 verdünnten Urins von 10 bzw. 120 µg/L) und Aliquote des nativen sowie des dotierten Urins an drei Laboratorien verschickt. In den drei Laboratorien wurde der Borgehalt der jeweiligen Proben mit unterschiedlichen Methoden bestimmt. Neben der hier beschriebenen optischen Emissionsspektrometrie kamen die Massenspektrometrie und die hochauflösende Massenspektrometrie zum Einsatz. Die Ergebnisse dieses Laborvergleichs sind in Tabelle 4 dargestellt.

Bezieht man die Ergebnisse auf die hier beschriebene Methode (ICP-OES, Labor 1), so werden in den anderen Laboratorien bzw. mit den anderen Methoden sehr ähnliche Borgehalte gefunden. Die Wiederfindung liegt für den undotierten Poolurin und den mit 200 µg/L bzw. 2400 µg/L dotierten Urin im Mittel bei 106 %, 104 % bzw. 104 %.

Tab. 4 Bestimmung von Bor in Urin: Labor- und Methodenvergleich.

Labor	Methode	Gemessene mittlere Konzentration [µg/L Urin]		
		native Probe	Dotierung 200 µg/L Urin	Dotierung 2400 µg/L Urin
1	ICP-OES ^a	1220	1460	3740
	ICP-MS	1360	1710	3920
	ICP-HRMS	1240	1350	3610
2	ICP-MS ^b	1274	1508	3894
3	ICP-OES	1355	1588	4140
	ICP-MS	1362	1609	4089

^a hier beschriebenes Verfahren; ^b Verwendung von Beryllium als interner Standard

9.3 Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die Nachweisgrenze wurde aus dem Signal-/Rausch-Verhältnis und der Standardabweichung der spektralen Untergrundintensität nach dem 3s-Kriterium ermittelt (n = 10). Sie liegt unter den angegebenen Bedingungen bei 50 µg Bor pro Liter Urin, bezogen auf die unverdünnte Probe. Die berechnete Bestimmungsgrenze (10s-Kriterium) liegt bei 180 µg Bor pro Liter Urin, ebenfalls bezogen auf die unverdünnte Urinprobe.

9.4 Störeinflüsse

Mit dem hier vorgestellten Analyseverfahren lassen sich sowohl berufsbedingte als auch umweltbedingte Expositionen gegen Borsäure und Tetraborate spezifisch und sensitiv erfassen.

Um den Borgehalt im Urin korrekt zu bestimmen, sollte der Anwender der Methode sich stets der Gefahr einer Borkontamination aus Reagenzien und Gefäßen bewusst sein. So sollten alle verwendeten Chemikalien in regelmäßigen Intervallen auf Blindwerte geprüft werden und auch für die verwendeten Gefäße, Röhrchen und Pipetten gelten höchste Reinheitsansprüche. Grundsätzlich sollten keine Laborgeräte aus Glas verwendet werden, sondern nur solche, die aus Kunststoff (mit glatter Oberfläche, z. B. Nalgene) oder Quarz bestehen.

Aufgrund der relativ hohen Verdünnung des Urins sind weder beim Zerstäubungsprozess, noch bei der Emission Matrixinterferenzen bzw. Beeinträchtigungen zu beobachten. Beide Borlinien sind ungestört. Die Auswertung erfolgt auf der empfindlicheren Linie bei 249,773 nm (Abbildung 2 im Anhang).

10 Diskussion der Methode

Zur Bestimmung von Bor in biologischen Materialien sind in der Literatur verschiedene Analysetechniken, wie Atomabsorptionsspektrometrie, ICP-Massenspektrometrie, sowie die optische Emissionspektrometrie (ICP-OES) beschrieben. Am häufigsten wird Bor in biologischen Materialien mit ICP-MS oder ICP-OES analysiert, wobei sich die ICP-MS eher für gering konzentrierte Proben eignet. Urinproben mit Hintergrundgehalten von 2500 bis 3000 µg Bor pro Liter müssen mehrfach verdünnt werden, um in den Messbereich des Massenspektrometers zu kommen und das System nicht unnötig mit hohen Konzentrationen verschiedener Elemente zu kontaminieren. Am besten zur Bestimmung von Bor in Urin eignet sich daher das auch in der Anschaffung günstigere ICP-OES, da ein einziger Verdünnungsschritt die Borkonzentration bereits in den Messbereich des Instruments bringt. Eine 1/20 Verdünnung des Urins erwies sich dabei als adäquat. Bessere Nachweis- bzw. Bestimmungsgrenzen könnten mit einer weniger starken Verdünnung erreicht werden, wobei aufgrund möglicher Matrixeffekte eine Verschlechterung der Präzisionsdaten denkbar ist. Da aber die Hintergrundgehalte von etwa 2500 bis 3000 µg Bor pro Liter Urin weit oberhalb der Bestimmungsgrenze (180 µg/L) liegen, wird einer höheren Präzision der Vorzug vor einer niedrigeren Bestimmungsgrenze gegeben.

Das vorliegende Analyseverfahren weist gute Zuverlässigkeitskriterien auf und ermöglicht eine zuverlässige Bestimmung der Borgehalte im Urin. Dabei kann sowohl die Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung als auch eine zusätzliche berufliche Belastung sensitiv erfasst werden. Die im Rahmen der Methodenvalidierung bestimmten Wiederfindungsraten von nahe 100 % (siehe Abschnitt 9.2) zeigen, dass der Einsatz der Standardaddition nicht zwingend notwendig ist.

Zu den kritischen Aspekten der Borbestimmung zählen die Gefahr der Kontamination, vor allem aus Borosilikatglas sowie die Gefahr von Analytverlusten. So kann es vor allem zu Analytverlusten kommen, wenn angesäuerte Proben erhitzt werden.

Deshalb, und auch um das Verfahren möglichst einfach zu halten, wird auf einen für die weitere Bestimmung unnötigen Aufschluss des Urins verzichtet, sondern die Probe lediglich verdünnt. Sämtliche Arbeitsschritte der Probenahme und Probenaufbereitung sollten in vorgereinigten Kunststoff- oder Quarzgefäßen erfolgen.

Zusammenfassend kann die Methode als schnell, einfach, zuverlässig, ausreichend empfindlich und zudem routinetauglich für Labore mit hohem Probendurchsatz bezeichnet werden.

Verwendete Geräte: Induktiv gekoppeltes Argonplasma-Atomemissionsspektrometer (ICP-OES): Ciro Vision (SPECTRO Analytical Instruments GmbH) bzw. Optima 7300 DV (Perkin Elmer Inc., USA).

11 Literatur

- Bader M, Barr D, Göen Th, Schaller KH, Scherer G, Angerer J, Arbeitsgruppe Analysen in biologischem Material (2010) Zuverlässigkeitskriterien einer analytischen Methode. In: Angerer J und Hartwig A (Hrsg.): Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 19. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim. <https://doi.org/10.1002/3527600418.bireliabd0019>
- Bundesärztekammer (2014) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dt Ärztebl 111: A1583–1618
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2018) MAK- und BAT-Werte-Liste 2018, Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 54, Wiley-VCH, Weinheim. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527818396>
- Drexler H, Hartwig A (Hrsg.) (2015) Borsäure und Tetraborate, Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 22. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim. <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb1004335ksd0022>
- Duydu Y, Basaran N, Üstündag A, Aydin S, Ündeger Ü, Ataman OY, Aydos K, Düker Y, Ickstadt K, Schulze Waltrup B, Golka K, Bolt HM (2011) Reproductive toxicity parameters and biological monitoring in occupationally and environmentally boron-exposed persons in Bandirma, Turkey. Arch Toxicol 85: 589–600 und Electronic Supplementary Material
- ECHA (European Chemicals Agency) (2010) Boric acid – Proposal for the identification of a substance as substance of very high concern (SVHC). submitted by Germany / Slovenia, February 2010
- EFSA (European Food Safety Authority) (2004) Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of boron (Sodium Borate and Boric Acid) (Request No EFSA-Q-2003-018). The EFSA Journal 80: 1–22
- Hartwig A (Hrsg.) (2011) Borsäure und Tetraborate. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 51. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb1004335d0051>

1764 Biomonitoring Methods

- Henschler D (Hrsg.) (1991) Borsäure. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 17. Lieferung, VCH, Weinheim. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb1004335d0017>
- Jansen JA, Andersen J, Schou J (1984) Boric acid single dose pharmacokinetics after intravenous administration to man. *Arch Toxicol* 55: 64–67
- Moore JA (1997) An assessment of boric acid and borax using the IEHR evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. *Expert Scientific Committee. Reprod Toxicol* 11: 123–160
- Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J (2014) Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol Lett* 231: 179–193
- Murray FJ (1995) A human health risk assessment of boron (boric acid and borax) in drinking water. *Regul Toxicol Pharmacol* 22: 221–230
- Robbins WA, Xun L, Jia J, Kennedy N, Elashoff DA, Ping L (2010) Chronic boron exposure and human semen parameters. *Reprod Toxicol* 29: 184–190
- Trinkwasserverordnung (TrinkwV) (2001) in der Fassung der Bekanntmachung vom 10. März 2016 (BGBl. I S. 459), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung vom 3. Januar 2018 (BGBl. I S. 99)
- Woods WG (1994) An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. *Environ Health Perspect* 102: 5–11
- Entwickler der Methode: B. Michalke, P. Grill
- Prüfer der Methode: J. Morton
- Leiter der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft: Th. Göen
- Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft: A. Hartwig
- Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK Commission

12 Anhang

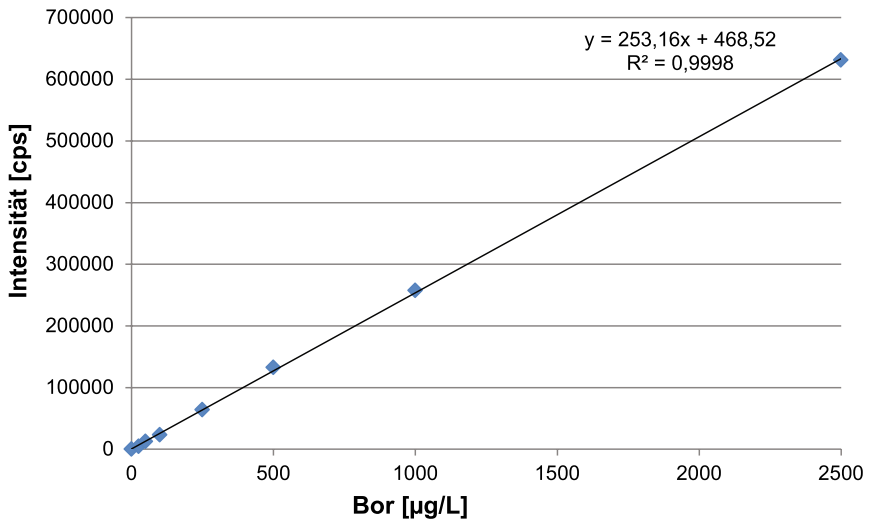


Abb. 1 Kalibriergerade für die Bestimmung von Bor in Urin.

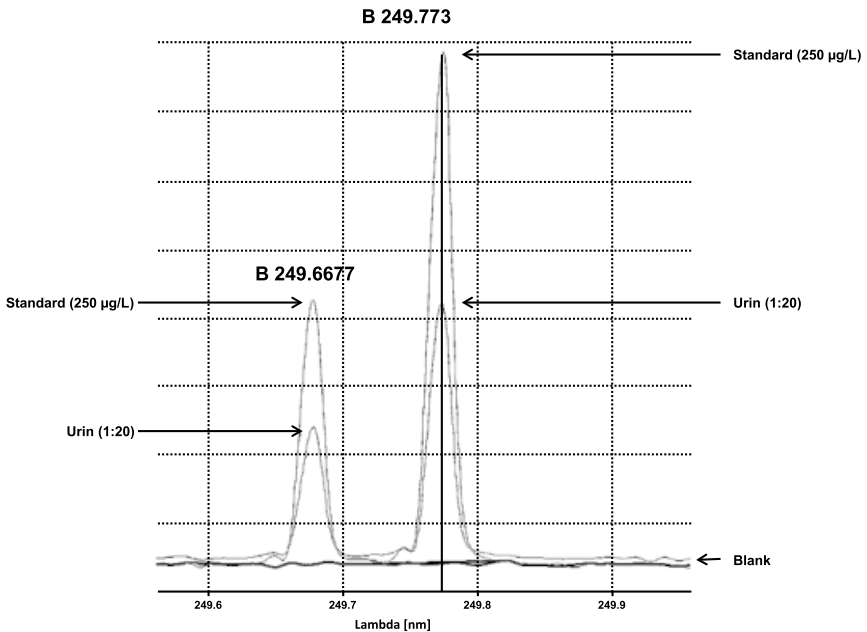


Abb. 2 Emissionslinien des Bors.