

# Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff) – Addendum: Reevaluierung von BLW und EKA

## Beurteilungswerte in biologischem Material

B. Roßbach<sup>1</sup>

S. Letzel<sup>1</sup>

H. Drexler<sup>2,\*</sup>

A. Hartwig<sup>3,\*</sup>

MAK Commission<sup>4,\*</sup>

### Keywords

Arsen; anorganische  
Arsenverbindungen;  
Biologischer Leitwert; BLW;  
Expositionsäquivalente für  
krebserzeugende Arbeitsstoffe;  
EKA

<sup>1</sup> *Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Obere Zahlbacher Str. 67, 55131 Mainz*

<sup>2</sup> *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*

<sup>3</sup> *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*

<sup>4</sup> *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

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

### Citation Note:

Roßbach B, Letzel S, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff) – Addendum: Reevaluierung von BLW und EKA. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2023 Jun;8(2):Doc040. [https://doi.org/10.34865/bb744038d8\\_2ad](https://doi.org/10.34865/bb744038d8_2ad)

Manuskript abgeschlossen:  
01 Feb 2022

Publikationsdatum:  
30 Jun 2023

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



## Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area re-evaluated the exposure equivalents for carcinogenic substances (EKA) as well as the biological guidance value (BLW) for arsenic [7440-38-2] and inorganic arsenic compounds with the exception of arsine. Recent findings on formation and renal excretion of the arsenic metabolite dimethylarsinic acid suggest substantial alimentary influence on this parameter, which has been used as biomarker besides other metabolites. In order to increase the diagnostic reliability, EKA were derived without the use of dimethylarsinic acid as marker for internal exposure, taking into account now the metabolites arsenic(III), arsenic(V) and monomethylarsonic acid. Furthermore, the range of the EKA was extended to concentrations below 1 µg/m<sup>3</sup>. Analogous to the EKA derivation, the BLW was re-evaluated based on the renal excretion of the species arsenic(III), arsenic(V) and monomethylarsonic acid. To prevent peripheral neuropathy as the most critical systemic toxic effect besides carcinogenicity, an average concentration of 10 µg/l for the sum of arsenic(III), arsenic(V) and monomethylarsonic acid should not be exceeded in post shift urine samples.

**BLW (2022)**

**10 µg Σ As(III), As(V) und Monomethylarsonsäure/l Urin**

**EKA (2022)**

Es ergeben sich folgende Korrelationen zwischen äußerer und innerer Exposition:

Luft Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff) [µg As/m <sup>3</sup> ] <sup>a)</sup>	Urin Σ Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure [µg/l]
0,5	2,0
0,8	2,5
1	3,0
5	8,0
8,3	11,0
10	13,0
50	36,0
100	57,0

<sup>a)</sup>gemessen in der E-Fraktion

**BAR (2015)**

**0,5 µg Arsen(III)/l Urin**

**0,5 µg Arsen(V)/l Urin**

**2 µg Monomethylarsonsäure/l Urin**

**10 µg Dimethylarsinsäure/l Urin**

Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende

**MAK-Wert**

–

Spitzenbegrenzung

–

Hautresorption (2014)

H

Krebserzeugende Wirkung (1971)

Kategorie 1

Fruchtschädigende Wirkung

–

Keimzellmutagene Wirkung (2002)

Kategorie 3 A

## Reevaluierung

Im Jahr 1993 wurden für Arsentrioxid Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) evaluiert (Schaller 1994). Für Arsen und anorganische Arsenverbindungen wurde im Jahr 2002 ein Biologischer Leitwert (BLW) von 50 µg anorganisches Arsen und methylierte Metabolite (durch direkte Hydrierung bestimmte flüchtige Arsenverbindungen)/l Urin abgeleitet (Drexler 2003) und im Jahr 2010 ein Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) von 15 µg anorganisches Arsen und methylierte Metaboliten (durch direkte Hydrierung bestimmte flüchtige Arsenverbindungen)/l Urin festgesetzt (Ochsmann 2011). Im Jahr 2015 erfolgte eine Evaluierung von BAR für die Arsenspezies Arsen(III) (As<sup>3+</sup>; 0,5 µg/l Urin), Arsen(V) (As<sup>5+</sup>; 0,5 µg/l Urin), Monomethylarsonsäure (2 µg/l Urin) und

Dimethylarsinsäure (10 µg/l Urin). Gleichzeitig wurden EKA auf Basis der Summe der genannten Verbindungen erstellt (Ochsmann et al. 2016).

Neuere Erkenntnisse zur Bildung und renalen Ausscheidung des Arsenmetaboliten Dimethylarsinsäure legen eine erhebliche alimentäre Beeinflussbarkeit dieses Parameters nahe. Im vorliegenden Addendum wird daher überprüft, ob die diagnostische Validität des Belastungsmonitorings nach beruflicher Arsenexposition durch einen Verzicht auf den Parameter Dimethylarsinsäure weiter erhöht werden kann. Darüber hinaus wird untersucht, ob die Ableitung eines BLW aufgrund der Bestimmung der o. g. Arsenspezies erfolgen kann und die EKA auf Konzentrationen unter 1 µg/m<sup>3</sup> und damit in den Bereich der aktuell gültigen Akzeptanzkonzentration von 0,8 µg/m<sup>3</sup> ausgedehnt werden können.

## Auswahl der Indikatoren

Für die Bestimmung der inneren Arsenbelastung stehen präzise, validierte Methoden zur Verfügung, die es ermöglichen, über den Gesamtarsengehalt im Urin hinaus Rückschlüsse auf die Gehalte einzelner Arsenspezies wie Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure oder Dimethylarsinsäure zu ziehen (Begerow et al. 2000; Schramel et al. 2018). Nach Exposition am Arbeitsplatz gegen anorganisches Arsen ist insbesondere eine Bestimmung derjenigen Arsenspezies im Urin zu empfehlen, die eine Differenzierung zu alimentär aufgenommenen Arsenverbindungen gestatten (Ochsmann et al. 2016).

## Untersuchungsverfahren

Für die Bestimmung der Arsenspezies im Urin liegen zwei Verfahren vor, die von der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ evaluiert wurden. Ein Verfahren beruht auf der Kopplung von Flüssigkeitschromatographie, einer Nachsäulen-Derivatisierung zu Arsenwasserstoff und Atomabsorptionsspektrometrie (HPLC-AAS) (Begerow et al. 2000). Es ermöglicht Nachweisgrenzen von 0,9 µg Arsen/l für Arsenit (Arsen(III)), 2,0 µg Arsen/l für Arsenat (Arsen(V)), 1,4 µg Arsen/l für Monomethylarsonsäure und 2,3 µg Arsen/l für Dimethylarsinsäure. Ein weiteres Verfahren basiert auf Flüssigkeitschromatographie und induktiv gekoppelter Plasma-Massenspektrometrie (HPLC-ICP-MS) (Schramel et al. 2018). Dieses Verfahren ermöglicht die Bestimmung der Analyten mit folgenden Nachweisgrenzen: 0,03 µg Arsen/l für Arsenit, 0,05 µg Arsen/l für Arsenat, 0,04 µg Arsen/l für Monomethylarsonsäure und 0,02 µg Arsen/l für Dimethylarsinsäure. Des Weiteren gestattet die Methode eine Bestimmung von Arsenobetain mit einer Nachweisgrenze von 0,03 µg Arsen/l. Das letztgenannte Verfahren ist damit vergleichbar mit den Analyseverfahren, die von Leese et al. (2014), Morton und Leese (2011) sowie Heitland und Köster (2008, 2009) beschrieben und eingesetzt wurden.

## Bildung und Ausscheidung von Dimethylarsinsäure

Die Ausscheidung von anorganischem Arsen findet überwiegend über die Niere in Form verschiedener Arsenspezies statt. Mit dem Übergang von der Erfassung hydridbildender Arsenverbindungen im Urin zur gezielten Bestimmung definierter Arsenspezies wurde die Selektivität des Belastungsmonitorings nach Exposition gegen anorganisches Arsen gesteigert. Auf diese Weise wird eine Miterfassung hydridbildender aber toxikologisch nicht relevanter organischer Arsenverbindungen (z. B. Arsenozucker) vermieden (Ochsmann et al. 2016). Unter den vier betrachteten Spezies Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure und Dimethylarsinsäure tritt die Dimethylarsinsäure in den höchsten Konzentrationen auf. Bei moderaten Belastungen liegt Arsen im menschlichen Urin zu 10–30 % in anorganischer Form (Arsen(III) oder (V)), zu 10–20 % als Monomethylarsonsäure und zu 60–80 % als Dimethylarsinsäure vor, wobei die Zusammensetzung u. a. in Abhängigkeit von der individuellen Methylierungskapazität variieren kann (Agusa et al. 2011; EFSA 2009).

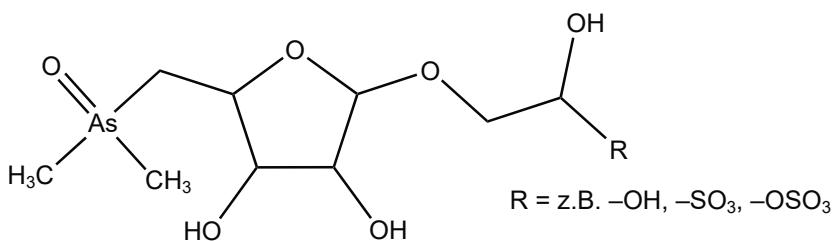
Studien zur Ausscheidung der Dimethylarsinsäure zeigten eine Abhängigkeit des Parameters von alimentären Einflüssen. Bei einer vergleichenden Untersuchung von Probanden mit bzw. ohne Konsum von Meeresfrüchten fand sich ein nur sehr geringer Einfluss der Ernährungsweise auf die Ausscheidung von anorganischem Arsen und Monomethylarsonsäure. Dagegen zeigte sich insbesondere nach dem Konsum von Muscheln ein starker Anstieg der Dimethylarsinsäurekonzentration im Urin (Buchet et al. 1996).

In einer Studie mit vier Probanden wiesen Ma und Le (1998) nach dem Konsum von Meeresalgen (zwei 10-g-Portionen innerhalb von 6 Stunden) eine Erhöhung der Dimethylarsinsäurekonzentration im Urin nach, die über einen Zeitraum von etwa 60 Stunden anhielt. Da Untersuchungen der aufgenommenen Algen auf Dimethylarsinsäure nur geringe Gehalte ergaben, führten die Autoren ihre Beobachtungen auf eine metabolische Bildung von Dimethylarsinsäure aus in den Algen enthaltenen Arsenozuckern zurück. Belege für eine entsprechende Metabolisierung lieferten Untersuchungen von Francesconi et al. (2002) und Raml et al. (2005, 2009), die in Urinproben von Probanden nach Aufnahme von synthetischen Arsenozuckern Dimethylarsinsäure als Hauptmetabolit nachwiesen. Die späteren Untersuchungen zeigten eine hohe interindividuelle Variabilität der Metabolisierung von Arsenozuckern und damit der Ausscheidung von Dimethylarsinsäure (Raml et al. 2009).

Eine weitere Untersuchung mit sechzehn Probanden bestätigt den erheblichen Einfluss der Ernährung mit marinen Produkten auf die Ausscheidung von Dimethylarsinsäure. Innerhalb eines 6-Tage-Zeitraumes mit täglicher Aufnahme von Meeresprodukten (67,5 % Algenprodukte, 32,5 % Fisch und Meeresfrüchte) stieg die Arsenausscheidung (hydridbildende Spezies) in Morgenurinproben im Vergleich zu Kontrollproben vor der Verzehrsphase um das 20- bis 25-Fache an. Die Ausgangswerte wurden 5 Tage nach dem letzten Verzehr wieder erreicht. Bei allenfalls geringen Konzentrationsänderungen der Arsenspezies Arsen(III), Arsen(V) und Monomethylarsensäure im Zeitverlauf war die massive Zunahme der Arsenkonzentrationen überwiegend auf einen Anstieg der Dimethylarsinsäureausscheidung zurückzuführen (Choi et al. 2010).

Zu Dimethylarsinsäure metabolisierbare Arsenozucker finden sich vielfach in Meeresalgen, sie können jedoch auch in Weichtieren und Krebstieren enthalten sein, die sich überwiegend von Algen und Phytoplankton ernähren (Taylor et al. 2017), so z. B. in Süß- und Salzwassermuscheln sowie Austern (Ma und Le 1998).

Bei den in Meeresalgen auftretenden Arsenozuckern handelt es sich überwiegend um Ribose-Derivate, die am C5-Atom des Riboserests eine Dimethylarsinoylgruppe tragen, während das C1-Atom verschiedene Substituenten aufweisen kann (Abbildung 1).



**Abb. 1** Struktur der in Meeresalgen auftretenden Arsenozucker (nach Taylor et al. 2017)

Neben Dimethylarsinsäure wurden nach der Aufnahme von Arsenozuckern auch die Oxo- und Thio-Analoga von Dimethylarsenoethanol und Dimethylarsenoacetat sowie ein weiterer unbekannter Metabolit im Urin nachgewiesen. Von diesen Verbindungen wird angenommen, dass sie Zwischenstufen in der metabolischen Umwandlung von Arsenozuckern zu Dimethylarsinsäure darstellen (Raml et al. 2005; Taylor et al. 2017). Die metabolische Bildung von Dimethylarsinsäure aus Arsenozuckern erfolgt damit aus bereits dimethylierten Vorläufersubstanzen und erfordert keine endogene Methylierung bei der ggf. Monomethylarsensäure als Zwischenstufe auftreten könnte. Letzteres erklärt, warum der Parameter Monomethylarsensäure im Urin im Gegensatz zur Dimethylarsinsäure durch den Konsum von Meeresalgen kaum beeinflusst wird.

Nach Ergebnissen von Hata et al. (2016) kann von einer engen Korrelation der Summenparameter  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsensäure und  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsensäure, Dimethylarsinsäure im Urin ausgegangen werden, wenn ausschließlich eine Zufuhr von anorganischem Arsen stattfindet ( $r = 0,962$ ;  $p < 0,0001$ , 330 Probanden aus Bangladesch mit Arsenaufnahme aus dem Trinkwasser). Bei Konsum von Meeresprodukten ergab sich dagegen ein schwächerer Zusammenhang zwischen den beiden Summenparametern ( $r = 0,698$ ;  $p < 0,0001$ ;

172 Probanden aus Japan). Der beobachtete Effekt wurde auf die zusätzliche Aufnahme von Arsenozuckern in Meeresalgen und deren Metabolisierung zu Dimethylarsinsäure zurückgeführt. Diese führt zwar zu einer vermehrten Ausscheidung von Dimethylarsinsäure, nicht aber der anderen drei Arsen-Spezies. Aufgrund der alimentären Beeinflussbarkeit der Dimethylarsinsäureausscheidung empfehlen Hata et al. (2016), zur Untersuchung von Expositionen gegen anorganisches Arsen bevorzugt die Arsenspezies Arsen(III), Arsen(V) und Monomethylarsonsäure zu verwenden. Ein entsprechendes Vorgehen findet sich z.B. in neueren Studien zur Untersuchung der Aufnahme von anorganischem Arsen in der Allgemeinbevölkerung Japans (Oguri et al. 2017; Yoshinaga und Narukawa 2020). In einer weiteren Studie zur Arsen-Belastung von 149 Arbeitern einer Kupferhütte fanden sich zwar schwache aber signifikante Zusammenhänge zur äußeren Belastung für die Parameter  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V) im Urin ( $r = 0,300$ ;  $p < 0,05$ ) und  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure im Urin ( $r = 0,286$ ;  $p < 0,05$ ), nicht aber für den Parameter  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure im Urin. Als Ursache für die fehlende Assoziation bei zusätzlicher Berücksichtigung von Dimethylarsinsäure vermuteten die Autoren eine Aufnahme von Arsen durch marine Lebensmittel bei einigen der Probanden (Janasik et al. 2015).

## Reevaluierung der EKA

Die Ableitung der EKA im Jahr 2016 basierte auf einer Studie von Apostoli et al. (1999), in der bei Arsentrioxid-exponierten Arbeitern in der Glasindustrie Zusammenhänge zwischen Arsenbelastungen der Luft und der Ausscheidung von Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure und Dimethylarsinsäure im Urin untersucht wurden. In der Arbeit von Apostoli et al. (1999) finden sich neben einer Regressionsgleichung für den Zusammenhang zwischen Arsen in der Luft und  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure und Dimethylarsinsäure im Urin auch Regressionsgleichungen für die Assoziationen zwischen Arsen in der Luft und den Konzentrationen der einzelnen Arsenspezies sowie der Summe an anorganischem Arsen ( $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V)) im Urin. Diese Angaben ermöglichen indirekt die Ableitung einer Korrelation zwischen der Arsenkonzentration in der Luft und der Summenkonzentration der Parameter Arsen(III), Arsen(V) und Monomethylarsonsäure ( $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure) im Urin. Wie [Tabelle 1](#) zeigt, führt eine „indirekte“ Berechnung der Konzentrationen für den Parameter  $\Sigma$  (Arsen(III), Arsen(V)), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure über getrennte Regressionsgleichungen und deren anschließende Summation ([Tabelle 1](#), Spalte 3) zu ähnlichen Ergebnissen wie die Berechnung über die bisher genutzte „direkte“ Regressionsgleichung für die Summe der gemessenen Einzelkonzentrationen ([Tabelle 1](#), Spalte 2). Eine analoge Berechnung der Summe aus anorganischem Arsen und Monomethylarsonsäure ohne Dimethylarsinsäure über getrennte Regressionen für die Einzelparameter  $\Sigma$  (Arsen(III), Arsen(V)) sowie Monomethylarsonsäure erscheint daher vertretbar ([Tabelle 1](#), Spalte 4). Die Parameter  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure ([Tabelle 1](#), Spalte 2) und  $\Sigma$  (Arsen(III), Arsen(V)), Monomethylarsonsäure ([Tabelle 1](#), Spalte 4) zeigen dabei – wie bei Exposition gegen anorganisches Arsen zu erwarten (siehe auch Hata et al. 2016) – einen engen linearen Zusammenhang ( $y = -5,876 + 0,481x$ ;  $r = 0,993$ ;  $p < 0,001$ ).

Zur Berücksichtigung der in der Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) des Ausschusses für Gefahrstoffe am Bundesministerium für Arbeit und Soziales genannten Konzentrationen zum Akzeptanzrisiko ( $0,8 \mu\text{g As}/\text{m}^3$ , Risiko 4:10 000) und Toleranzrisiko ( $8,3 \mu\text{g As}/\text{m}^3$ , Risiko 4:1000) (AGS 2015) wurden zudem entsprechende Äquivalente im biologischen Material berechnet und die Zusammenhänge bis zu einer unteren Konzentration von  $0,5 \mu\text{g As}/\text{m}^3$  Luft betrachtet.

**Tab. 1** „Indirekte“ Berechnung der Konzentrationen  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure und  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure im Urin bei gegebenen Luftbelastungen mit Arsen mit Hilfe der Regressionsgleichungen für die Einzelparameter nach Apostoli et al. (1999) sowie Vergleich der Ergebnisse für  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure mit den bisher zur Ableitung der EKA genutzten Werten, die mittels „direkter“ Regression erhalten wurden

Luft  Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff)  [ $\mu\text{g As/m}^3$ ]	Urin		
	$\Sigma$ Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure  aus direkter Regression: $\log y [\mu\text{g/l}] = 1,186 + 0,455 \log x [\mu\text{g/m}^3]$	$\Sigma$ (Arsen(III), Arsen(V)), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure  als Summe der Konzentrationen der Einzelparameter: $\log y [\mu\text{g/l}]^{\text{a)}} = 0,090 + 0,635 \log x [\mu\text{g/m}^3]$ $\log y [\mu\text{g/l}]^{\text{b)}} = 0,221 + 0,655 \log x [\mu\text{g/m}^3]$ $\log y [\mu\text{g/l}]^{\text{c)}} = 1,067 + 0,364 \log x [\mu\text{g/m}^3]$	$\Sigma$ (Arsen(III), Arsen(V)), Monomethylarsonsäure  als Summe der Konzentrationen der Einzelparameter: $\log y [\mu\text{g/l}]^{\text{a)}} = 0,090 + 0,635 \log x [\mu\text{g/m}^3]$ $\log y [\mu\text{g/l}]^{\text{b)}} = 0,221 + 0,655 \log x [\mu\text{g/m}^3]$
	[ $\mu\text{g/l}$ ]	[ $\mu\text{g/l}$ ]	[ $\mu\text{g/l}$ ]
100 <sup>d)</sup>	125 <sup>d)</sup>	119	56,9
50 <sup>d)</sup>	91 <sup>d)</sup>	85	36,3
10 <sup>d)</sup>	44 <sup>d)</sup>	40	12,8
8,3	40	37	11,4
5 <sup>d)</sup>	34 <sup>d)</sup>	30	8,2
1 <sup>d)</sup>	15 <sup>d)</sup>	15	2,9
0,8	14	13	2,5
0,5	11	11	1,8

<sup>a)</sup> Arsen(III) + Arsen(V)

<sup>b)</sup> Monomethylarsonsäure

<sup>c)</sup> Dimethylarsinsäure

<sup>d)</sup> zur Ableitung der bisherigen EKA verwendete Werte

Bei Überprüfung der in [Tabelle 1](#) gezeigten Gegenüberstellung der Zusammenhänge von  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure bzw.  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure im Urin anhand der Daten von Hata et al. (2016) ergeben sich insbesondere für den Konzentrationsbereich bis  $10 \mu\text{g As/m}^3$  Luft z. T. sehr gute Übereinstimmungen mit den durch Regression nach Apostoli et al. (1999) errechneten Werten. Gestützt wird die dargestellte Korrelation zwischen der Arsenbelastung der Luft und der Ausscheidung von anorganischem Arsen plus Monomethylarsonsäure zudem durch Berechnungen von Janasik et al. (2015), wonach für die untersuchten Beschäftigten einer Kupferhütte bei einer Konzentration von  $10 \mu\text{g As/m}^3$  Luft für die genannten Parameter eine Ausscheidung von  $12,7 \mu\text{g/l}$  Urin erwartet werden kann. Bei Untersuchungen von Sińczuk-Walczak et al. (2014) an 21 Beschäftigten einer polnischen Kupferhütte wurden bei einer mittleren Konzentration von  $25,2 \mu\text{g As/m}^3$  (Bereich:  $0,7\text{--}92,3 \mu\text{g/m}^3$ ) mittlere innere Belastungen von  $56,2 \mu\text{g/l}$  Urin (Bereich:  $15,2\text{--}108,6 \mu\text{g/l}$ ) für  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure und  $22,4 \mu\text{g/l}$  Urin (Bereich:  $3,4\text{--}51,1 \mu\text{g/l}$ ) für  $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure gemessen. Bei Berechnung der inneren Belastungen ausgehend von der Luftbelastung mit Hilfe der in [Tabelle 1](#) dargestellten Zusammenhänge ergeben sich Äquivalente von  $65,1 \mu\text{g/l}$  ( $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure) bzw.  $23,2 \mu\text{g/l}$  ( $\Sigma$  Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure), die eine sehr gute Übereinstimmung mit den gemessenen Werten zeigen. Aufgrund der vorliegenden Daten werden für Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff) die folgenden EKA abgeleitet:

Luft Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff) [µg As/m <sup>3</sup> ] <sup>a)</sup>	Urin Σ Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure [µg/l]
0,5	2,0
0,8	2,5
1	3,0
5	8,0
8,3	11,0
10	13,0
50	36,0
100	57,0

<sup>a)</sup> gemessen in der E-Fraktion

Der Probenahmezeitpunkt ist am Expositionsende bzw. Schichtende.

## Reevaluierung des Biologischen Leitwertes (BLW)

Der im Jahr 2002 abgeleitete Biologische Leitwert in Höhe von 50 µg Arsen/l Urin bezieht sich auf die Ausscheidung von Arsenverbindungen, die durch direkte Hydrierung in flüchtige Arsenverbindungen überführbar und als solche in Form eines Summenparameters bestimmbar sind. Durch den Übergang zur Speziesanalytik und einer damals erfolgten Ableitung des BLW als Höchstwert ergibt sich die Notwendigkeit, eine Anpassung des Wertes zu prüfen.

Grundlage zur Ableitung des Wertes war eine Studie von Blom et al. (1985), in der in einem Kollektiv von 47 langjährig gegen Arsentrioxid exponierten Arbeitern einer schwedischen Kupferhütte im Vergleich zu altersangepassten, nichtexponierten Kontrollprobanden reduzierte periphere Nervenleitgeschwindigkeiten nachgewiesen wurden, die im Sinne einer subklinischen Neuropathie interpretiert wurden. Die äußere Belastung der Beschäftigten betrug in den letzten 7 Jahren vor der Untersuchung ca. 50 µg/m<sup>3</sup>, davor reichten die Belastungen bis 500 µg/m<sup>3</sup>. Als mittlere innere Belastung (durch direkte Hydrierung bestimmte flüchtige Arsenverbindungen) wurde für die exponierten Beschäftigten ein Wert von 71 µg/l Urin (Bereich: 10–340 µg/l) angegeben, während im Urin der Kontrollprobanden im Mittel 7 µg/l (Bereich: 5–20 µg/l) gemessen wurden (Blom et al. 1985; Drexler 2003).

Aufgrund der nachgewiesenen subklinischen Veränderungen sind die beschriebenen äußeren und inneren Belastungen der exponierten Beschäftigten als LOAEL (lowest observed adverse effect level) anzusehen. Berücksichtigt man für die Extrapolation von einem LOAEL auf einen NOAEL (no observed adverse effect level) den Faktor 3 (ECETOC 2003), so errechnet sich ausgehend von der mittleren inneren Belastung in Höhe von 71 µg/l Urin für die Σ Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure ein entsprechender NOAEL von 24 µg/l. Eine direkte Umrechnung des Wertes von 71 µg/l für den Parameter Σ Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure in eine Konzentration für den Parameter Σ Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure mit Hilfe der o. g., aus den Daten von Apostoli et al. (1999) abgeleiteten Regressionsgleichung ( $y = -5,876 + 0,481x$ ;  $r = 0,993$ ;  $p < 0,001$ ) ergibt einen Wert von 28 µg/l und damit einen NOAEL von 9 µg/l.

In einer Studie mit 21 Arbeitern einer polnischen Kupferhütte wurden bei mittleren inneren Belastungen von 56,2 µg/l Urin (Bereich: 15,2–108,6 µg/l) für Σ Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure bzw. von 22,4 µg/l Urin (Bereich: 3,4–51,1 µg/l) für Σ Arsen(III), Arsen(V), Monomethylarsonsäure neurologische Effekte nachgewiesen, die mit der Höhe der äußeren bzw. inneren Belastung korrelierten (Sińczuk-Walczak et al. 2014). Die Autoren folgerten, dass eine Überschreitung des BEI (Biological Exposure Index) von 35 µg Arsen/l Urin mit dem Auftreten von Symptomen einer peripheren Polyneuropathie einhergeht. Eine beschriebene, z. T. erhebliche Koexposition gegen Blei

(Mittelwert 254 µg Blei/l Blut, Bereich: 71–468 µg/l) schränkt die Aussagekraft der Befunde für eine BLW-Ableitung jedoch ein.

Unter Berücksichtigung der dargestellten Daten ist das Auftreten peripherer Polyneuropathien abgesehen von kanzerogenen Wirkungen weiterhin als kritischer systemisch-toxischer Effekt für die Ableitung eines BLW anzusehen. Zur Prävention entsprechender neurologischer Schädigungen wird der BLW auf

### **10 µg Σ Arsen(III), Arsen(V) und Monomethylarsonsäure/l Urin**

festgelegt.

Der Probenahmezeitpunkt ist am Expositionsende bzw. Schichtende.

## **Interpretation der Untersuchungsergebnisse**

Bei der Interpretation von Daten zur inneren Arsenbelastung ist auf die Ernährungsgewohnheiten der Untersuchten zu achten. Hierzu zählt insbesondere ein vorangehender Fischkonsum oder Konsum von Meeresfrüchten, der temporär zu einer starken Erhöhung der Aufnahme organischer Arsenverbindungen führen kann. Durch die Untersuchung von Urinproben mittels Speziesanalytik und Bezug auf die Parameter Arsen(III), Arsen(V) und Monomethylarsonsäure sollte der Einfluss der alimentären Aufnahme von Organoarsenverbindungen auf die Analyseergebnisse minimiert werden. Dennoch erscheint eine entsprechende Erfassung der Ernährungsgewohnheiten vor der Probenahme geboten. Berücksichtigung finden sollten darüber hinaus regionale Einflüsse, da natürliche Belastungen des Trinkwassers mit Arsen regional sehr unterschiedlich sind und dementsprechend Untersuchungsergebnisse beeinflussen können. Daneben sind Alter, Geschlecht, Rauchen und Alkoholkonsum ebenfalls als mögliche Einflussfaktoren der Arsenkonzentration im biologischen Material identifiziert worden (siehe z. B. Heinrich-Ramm et al. 2001; Leese et al. 2014).

Alle Beurteilungswerte in biologischem Material beziehen sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt zwischen 0,3 und 3,0 g/l Urin liegen sollte. In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden (Bader und Ochsmann 2010).

## **Anmerkungen**

### **Interessenkonflikte**

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

## **Literaturverzeichnis**

- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2015) Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 910). Begründung zu ERB Arsenverbindungen. Dortmund: BAuA. [https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/910/910-arsenverbindungen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/910/910-arsenverbindungen.pdf?__blob=publicationFile&v=2), abgerufen am 03 Mrz 2022
- Agusa T, Fujihara J, Takeshita H, Iwata H (2011) Individual variations in inorganic arsenic metabolism associated with AS3MT genetic polymorphisms. *Int J Mol Sci* 12(4): 2351–2382. <https://doi.org/10.3390/ijms12042351>
- Apostoli P, Bartoli D, Alessio L, Buchet JP (1999) Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occup Environ Med* 56(12): 825–832. <https://doi.org/10.1136/oem.56.12.825>
- 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>



- Begerow J, Dunemann L, Sur R, Emons H, Heinrich-Ramm R (2000) Arsenspezies (As(III), As(V), Monomethylarsensäure, Dimethylarsensäure). In: Angerer J, Schaller KH, Greim H, Hrsg. Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material. 14. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7560d0014>
- Blom S, Lagerkvist B, Linderholm H (1985) Arsenic exposure to smelter workers. Clinical and neurophysiological studies. *Scand J Work Environ Health* 11(4): 265–269. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2227>
- Buchet JP, Lison D, Ruggeri M, Foa V, Elia G (1996) Assessment of exposure to inorganic arsenic, a human carcinogen, due to the consumption of seafood. *Arch Toxicol* 70(11): 773–778. <https://doi.org/10.1007/s002040050339>
- Choi B-S, Choi S-J, Kim D-W, Huang M, Kim N-Y, Park K-S, Kim C-Y, Lee H-M, Yum Y-N, Han E-S, Kang T-S, Yu I-J, Park J-D (2010) Effects of repeated seafood consumption on urinary excretion of arsenic species by volunteers. *Arch Environ Contam Toxicol* 58(1): 222–229. <https://doi.org/10.1007/s00244-009-9333-8>
- Drexler H (2003) Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff). In: Lehnert G, Greim H, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). 11. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb744038verd0011>
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2003) Derivation of assessment factors for human health risk assessment. Technical Report No. 86. Brussels: ECETOC. <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-086.pdf>, abgerufen am 22 Feb 2022
- EFSA (European Food Safety Authority) (2009) Scientific Opinion on arsenic in food of the Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *EFSA J* 7(10): 1351. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1351>
- Francesconi KA, Tanggaar R, McKenzie CJ, Goessler W (2002) Arsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar. *Clin Chem* 48(1): 92–101. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.1.92>
- Hata A, Kurosawa H, Endo Y, Yamanaka K, Fujitani N, Endo G (2016) A biological indicator of inorganic arsenic exposure using the sum of urinary inorganic arsenic and monomethylarsonic acid concentrations. *J Occup Health* 58(2): 196–200. <https://doi.org/10.1539/joh.15-0241-OA>
- Heinrich-Ramm R, Mindt-Prüfert S, Szadkowski D (2001) Arsenic species excretion in a group of persons in northern Germany – contribution to the evaluation of reference values. *Int J Hyg Environ Health* 203(5–6): 475–477. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00060>
- Heitland P, Köster HD (2008) Fast determination of arsenic species and total arsenic in urine by HPLC-ICP-MS: concentration ranges for unexposed German inhabitants and clinical case studies. *J Anal Toxicol* 32(4): 308–314. <https://doi.org/10.1093/jat/32.4.308>
- Heitland P, Köster HD (2009) Comparison of different medical cases in urinary arsenic speciation by fast HPLC-ICP-MS. *Int J Hyg Environ Health* 212(4): 432–438. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2008.09.003>
- Janasik B, Reszka E, Stanislawska M, Wiczorek E, Fendler W, Wasowicz W (2015) Biological monitoring and the influence of genetic polymorphism of As3MT and GSTs on distribution of urinary arsenic species in occupational exposure workers. *Int Arch Occup Environ Health* 88(6): 807–818. <https://doi.org/10.1007/s00420-014-1009-7>
- Leese E, Morton J, Tan E, Gardiner PHE, Carolan VA (2014)  $\mu$ LC-ICP-MS determinations of unexposed UK urinary arsenic speciation reference values. *J Anal Toxicol* 38(1): 24–30. <https://doi.org/10.1093/jat/bkt090>
- Ma M, Le XC (1998) Effect of arsenosugar ingestion on urinary arsenic speciation. *Clin Chem* 44(3): 539–550
- Morton J, Leese E (2011) Arsenic speciation in clinical samples: urine analysis using fast micro-liquid chromatography ICP-MS. *Anal Bioanal Chem* 399(5): 1781–1788. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4180-z>
- Ochsmann E (2011) Addendum zu Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff). 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). 18. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb744038verd0018>
- Ochsmann E, Göen T, Michalke B, Weistenhöfer W, Klotz K, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2016) Addendum zu Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff). BAT Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 1(3): 2065–2074. <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb744038verd0022>
- Oguri T, Yoshinaga J, Suzuki Y, Tao H, Nakazato T (2017) Relation of dietary inorganic arsenic exposure and urinary inorganic arsenic metabolites excretion in Japanese subjects. *J Environ Sci Health B* 52(6): 425–429. <https://doi.org/10.1080/03601234.2017.1293453>
- Raml R, Goessler W, Traar P, Ochi T, Francesconi KA (2005) Novel thioarsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar, 2',3'-dihydroxypropyl 5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-beta-D-ribose. *Chem Res Toxicol* 18(9): 1444–1450. <https://doi.org/10.1021/tx050111h>
- Raml R, Raber G, Rumpler A, Bauernhofer T, Goessler W, Francesconi KA (2009) Individual variability in the human metabolism of an arsenic-containing carbohydrate, 2',3'-dihydroxypropyl 5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-beta-D-ribose, a naturally occurring arsenical in seafood. *Chem Res Toxicol* 22(9): 1534–1540. <https://doi.org/10.1021/tx900158h>
- Schaller KH (1994) Arsentrioxid. In: Lehnert G, Greim H, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). 7. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb132753d0007>

- Schramel P, Michalke B, Emons H, Göen T, Hartwig A, MAK Commission (2018) Arsen und Arsenverbindungen – Bestimmung von Arsenspezies (As(III), As(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure und Arsenobetain) in Urin mittels HPLC-ICP-MS. *MAK Collect Occup Health Saf* 3(4): 2186–2207. <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi744038verd0022>
- Sińczuk-Walczak H, Janasik BM, Trzcinka-Ochocka M, Stanisławska M, Szymczak M, Hałatek T, Walusiak-Skorupa J (2014) Neurological and neurophysiological examinations of workers exposed to arsenic levels exceeding hygiene standards. *Int J Occup Med Environ Health* 27(6): 1013–1025. <https://doi.org/10.2478/s13382-014-0316-2>
- Taylor V, Goodale B, Raab A, Schwerdtle T, Reimer K, Conklin S, Karagas MR, Francesconi KA (2017) Human exposure to organic arsenic species from seafood. *Sci Total Environ* 580: 266–282. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.12.113>
- Yoshinaga J, Narukawa T (2020) Association of dietary intake and urinary excretion of inorganic arsenic in the Japanese subjects. *Regul Toxicol Pharmacol* 116: 104745. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104745>