



T. Göen

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

# Biomonitoring von Metall-Spezies

## Bedarf, Voraussetzungen und Grenzen

Für das Biomonitoring von Belastungen mit Metallen bzw. Halbmetallen und deren Verbindungen wird sowohl für arbeitsmedizinische als auch umweltmedizinische Fragestellungen in der Regel die Gesamtmenge des Elementes im humanbiologischen Material bestimmt. Allerdings gilt es für das eine oder andere Metall zu beachten, dass sich seine Verbindungen nicht nur in ihrer Toxizität sowohl qualitativ als auch quantitativ, sondern auch hinsichtlich Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung unterscheiden. Für eine korrekte Risikobeurteilung stellt sich dann die Aufgabe, die Biomonitoring-Ergebnisse der konkreten einwirkenden chemischen Struktur zuzuordnen. Dieses kann häufig nur durch eine differenzierende Analytik der verschiedenen Metallverbindungen (Spezies) im biologischen Material erfolgen. Darüber hinaus gilt zu beachten, dass am Arbeitsplatz in der Regel eine Belastung gegenüber den Metallen in elementarer Form oder in einer anorganischen Bindungsform vorliegt, während z. B. die gleichen Metalle über die Nahrung vornehmlich als metallorganische Verbindungen aufgenommen werden. Damit kann die Spezies-Analytik auch eine Differenzierung zwischen den Aufnahmepfaden ermöglichen, was insbesondere bei der Beurteilung moderater Belastungshöhen von Bedeutung sein kann.

Im Folgenden wird an einigen wichtigen Beispielen die Bedeutung eines Spezies-spezifischen Biomonitorings sowie dessen Umsetzbarkeit für die arbeits- und umweltmedizinische Praxis verdeutlicht.

### Arsen und seine Verbindungen

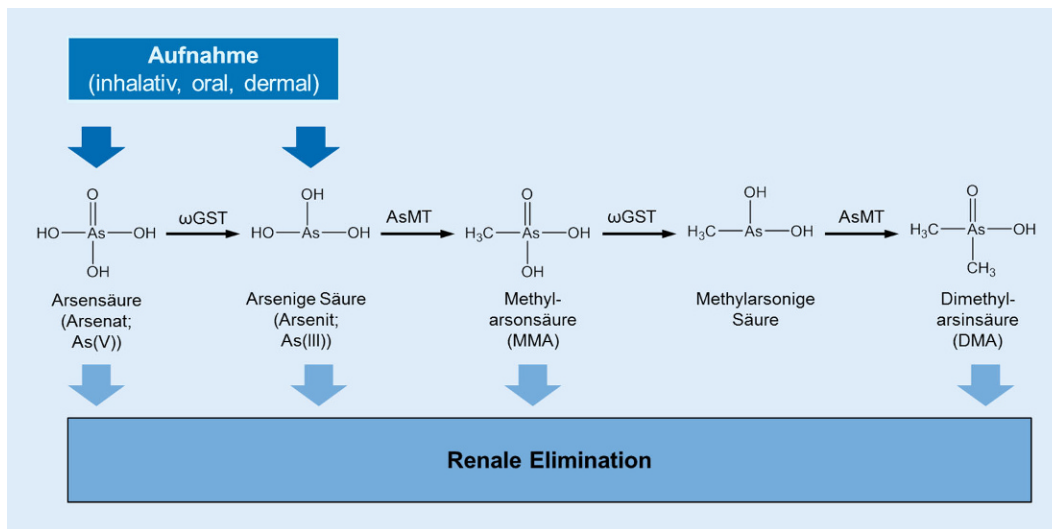
Beim Arsen unterscheiden sich anorganisches und organisches Arsen erheblich hinsichtlich ihrer toxikologischen Wirksamkeit. Anorganische Arsenverbindungen weisen ein sehr hohes toxisches Potenzial auf. Dies betrifft sowohl die bei Menschen nachgewiesene kanzerogene Wirkung als auch andere adverse Effekte, wie die Neurotoxizität dieser Verbindungen. Anorganisches Arsen in Form von Arsenit ( $\text{AsO}_3^{3-}$ ) oder Arsenat ( $\text{AsO}_4^{3-}$ ) wird sowohl nach inhalativer als auch oraler Aufnahme sehr gut resorbiert [9]. Darüber hinaus können anorganische Arsenverbindungen auch in toxikologisch relevanten Mengen über die Haut aufgenommen werden [3]. In **Abb. 1** sind die Aufnahme-, Metabolismus- und Ausscheidungswege für anorganische Arsenverbindungen skizziert. Dabei gilt es zu beachten, dass Arsen(V)-Verbindungen, wie das Arsenat, zu Arsen(III)-Verbindungen, wie das Arsenit, reduziert werden können. Ferner wird Arsenit enzymatisch zu Monomethylarsonsäure (MMA) methyliert, die wiederum weiter zur Dimethylarsonsäure (DMA) umgewandelt werden kann [24]. Wichtig ist dabei die Feststellung, dass die Metaboliten MMA und DMA ähnlich toxisch wirksam sind wie die anorganischen Arsenspezies [10]. Sowohl Arsenat und Arsenit als auch MMA und DMA werden über den Urin ausgeschieden.

Im Allgemeinen weisen die organischen Arsenverbindungen sowohl qualitativ als auch quantitativ eine deutlich geringe Toxizität auf. Dies gilt insbesondere für das Arsenobetain, welches die be-

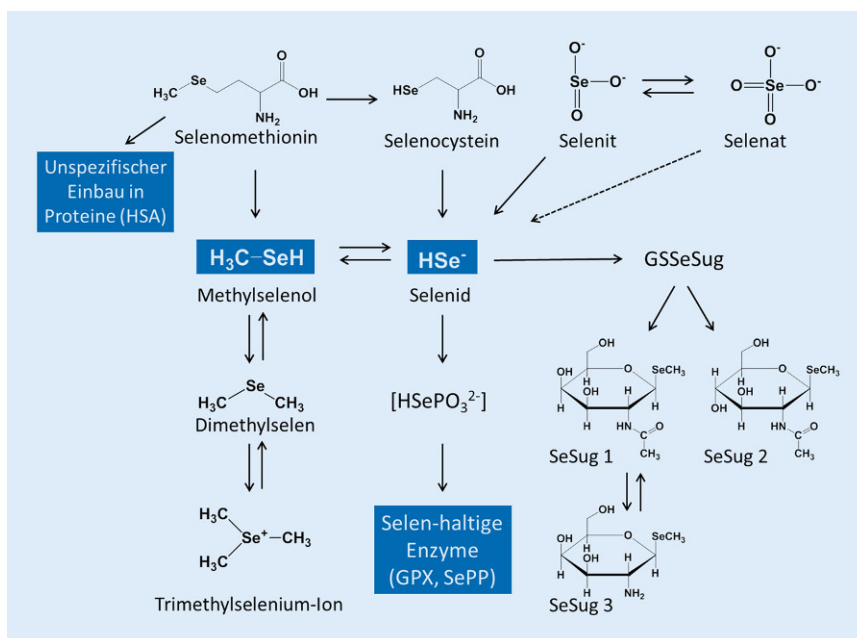
deutendste organische Arsenverbindung ist, weil sie in hohen Konzentrationen in Meeresfischen und Schalentieren enthalten ist und somit über die Nahrung aufgenommen wird. Arsenobetain wird nach oraler Zufuhr zwar gut resorbiert, jedoch nahezu nicht, insbesondere nicht zu anorganischen Arsenverbindungen, metabolisiert und schließlich unverändert über den Urin ausgeschieden [5, 20].

Somit ermöglicht die differenzierende Bestimmung von anorganischen und methylierten Arsenverbindungen sowie Arsenobetain auch bei einer hohen Arsenzufuhr über die Nahrung (besonders durch Fischkonsum) eine korrekte Beurteilung von beruflichen Arsenbelastungen. Diesem Sachverhalt wurde mittlerweile auch bei der Aufstellung arbeitsmedizinischer Beurteilungswerte Rechnung getragen. So existieren spezifisch für die anorganischen und methylierten Arsenverbindungen BAR-Werte und eine EKA-Korrelation [3, 22, 25]. Auch der biologische Leitwert für Arsen und anorganische Arsenverbindungen kann durch die Summe aus den Konzentrationen dieser vier toxikologisch relevanten Arsen-Spezies überwacht werden [3]. Darüber hinaus kann die analytische Qualität sowohl für die anorganischen und methylierten Arsenverbindungen als auch für Arsenobetain durch das einschlägig bekannte Ringversuchsprogramm der DGAUM überprüft werden [6].

Derzeit existieren bereits mehrere Berichte über die erfolgreiche Anwendung des Arsen-Spezies-Biomonitorings in der arbeitsmedizinischen Praxis sowie in Bevölkerungsstudien [11, 12, 17, 19, 23].



**Abb. 1** ◀ Schema zu Aufnahme, Metabolismus und Elimination von anorganischen Arsenverbindungen.  $\omega\text{GST}$   $\omega$ -Glutathion-S-transferase,  $\text{AsMT}$  Arsen-Methyltransferase



**Abb. 2** ▲ Schema zum Metabolismus von Selenverbindungen. (Mod. nach [21]).  $\text{GPX}$  Glutathionperoxidase,  $\text{GSSeSug}$  Glutathionyl-2-acetamido-2-deoxy-1-seleno- $\beta$ -D-galactopyranosid,  $\text{HSA}$  Humanserumalbumin,  $\text{SePP}$  Selenoprotein P,  $\text{SeSug 1}$  Selen-Zucker 1,  $\text{SeSug 2}$  Selen-Zucker 2,  $\text{SeSug 3}$  Selen-Zucker 3

## Selen und seine Verbindungen

Eine weitere Substanzgruppe, für die ein Spezies-differenzierendes Biomonitoring von großer Bedeutung ist, stellen Selen und seine Verbindungen dar. Dabei ist der Metabolismus der Verbindungen dieses essenziellen Elementes deutlich komplexer als bei den Arsenverbindungen. **Abb. 2** stellt die bisher bekannten Metabolismuswege vereinfacht dar. Gleichwohl gilt, dass noch nicht alle

Mechanismen vollständig verstanden sind.

Grundsätzlich gilt, dass der physiologische Selen-Haushalt in Form Selenhaltiger Enzyme und anderer Proteine durch die alimentäre Aufnahme von Selenhaltigen Aminosäurestrukturen gespeist wird. Gleichwohl können auch anorganische Selenverbindungen in diese physiologischen Prozesse eingespeist werden. Dies gilt zumindest für das Selenit, welches in großem Maße metabolisiert wird [15], während Selenat

größtenteils unverändert wieder über den Urin ausgeschieden wird [14]. Ein wichtiger Regelprozess im Selen-Stoffwechsel ist die Bildung von Selenzucker-Strukturen ( $\text{SeSug 1}$ ,  $\text{SeSug 2}$ ,  $\text{SeSug 3}$ ), die über den Urin ausgeschieden werden. Dabei stellt Selenzucker 1 ( $\text{SeSug 1}$ ) im Allgemeinen die niedermolekulare Selen-Spezies dar, die im Urin die höchsten Konzentrationen ausweist. Allerdings erhöhen sich Konzentration und Anteil dieser Selen-Spezies im Urin bei beruflicher Belastung gegenüber Selen und anorganischen Selenverbindungen deutlich, so dass sich dieser Parameter für ein spezifisches Biomonitoring beruflicher Selenbelastungen besonders gut eignet. Ferner haben aktuelle Untersuchungen aufgedeckt, dass etwa ein Fünftel der deutschen Bevölkerung in hohem Maße den Stoffwechselweg zu den methylierten Selen-Spezies bedienen, so dass bei diesen Personen das Trimethylselenium-Ion in hohen Konzentrationen im Urin ausgeschieden wird, während die Mehrheit der Bevölkerung diesen Metaboliten nur in sehr geringem Maße bildet [13]. Ob durch diese Disposition ein anderes Gesundheitsrisiko bei beruflichen Belastungen besteht, kann derzeit noch nicht beurteilt werden. Gleichwohl kann diese Besonderheit im Metabolismus bereits jetzt durch das Spezies-spezifische Biomonitoring erfasst werden.

Derzeit wird zur Beurteilung einer beruflichen Belastung gegenüber Selen und seinen anorganischen Verbindungen

gen noch der Selen-Plasma-Spiegel herangezogen [3, 8]. Dieser weist jedoch sowohl eine geringe diagnostische Sensitivität als auch Spezifität auf [7]. Deshalb werden die aktuellen Erkenntnisse zur hohen Sensitivität und Spezifität der Selen-Spezies in Urin mittelfristig zu einer Umstellung der Beurteilungswerte führen.

## Weitere Beispiele

Auch für andere Metalle, wie z. B. Antimon und Tellur [16], dürfte die Spezies-Analytik zu einer verbesserten Beurteilbarkeit von Expositionsmessungen führen. Allerdings liegen diesbezüglich noch zu wenige Daten vor, um hierfür bereits ein neues Biomonitoring-Konzept aufzubauen.

Eine weitere Strategie des Spezies-spezifischen Biomonitorings kann auch in der speziellen Auswahl des biologischen Materials liegen. Ein bedeutendes Beispiel hierfür stellt die Bestimmung von Chrom in den Erythrozyten dar. Da lediglich sechswertiges Chrom (Cr(VI)) in Form von Chromat ( $\text{CrO}_4^{3-}$ ) – jedoch nicht Cr(III) – aktiv in den Erythrozyten aufgenommen werden kann, stellt die Bestimmung von Chrom in der Erythrozyten-Fraktion des Blutes einen spezifischen Parameter für Cr(VI)-Belastungen dar [18].

Ähnliches gilt für den Nachweis von Methylquecksilber ( $\text{H}_3\text{C-Hg}^+$ ), welches in u. a. in aquatischen Lebewesen durch Biomethylierung gebildet und über die Nahrungskette angereicht wird und somit vom Menschen über die Lebensmittel aufgenommen werden kann. Das Methylquecksilber wird im Körper nur in sehr geringem Maße metabolisiert und aufgrund seiner Lipophilie in fettreiches Gewebe eingelagert sowie über die Fäzes, die Muttermilch und die Haare ausgeschieden [1]. Da anorganische Quecksilber-Verbindungen nicht in die Haare eingelagert werden, kann die Bestimmung von Quecksilber in den Haaren als spezifischer Biomonitoring-Parameter für organische Quecksilber-Belastungen verwendet werden [2]. Allerdings gilt es hierbei, die grundsätzlichen Limitierungen der Haaranalytik zu beachten [4].

Zbl Arbeitsmed 2018 · 68:257–260 <https://doi.org/10.1007/s40664-018-0283-8>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

T. Göen

## Biomonitoring von Metall-Spezies. Bedarf, Voraussetzungen und Grenzen

### Zusammenfassung

Metall bzw. Halbmetalle und ihre Verbindungen unterscheiden sich häufig in Bezug auf Aufnahmewege, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung sowie damit verbunden in ihrer Belastung-Risiko-Beziehung. Eine korrekte Risikobeurteilung kann dann häufig nur durch eine differenzierende Analytik der verschiedenen Metallverbindungen (Spezies) im biologischen Material erfolgen. Beispiele, bei denen nicht nur die toxikologischen Unterschiede der verschiedenen Verbindungen bekannt sind, sondern für die bereits eine Spezies-Analytik im Biomonitoring etabliert ist, sind Verbindungen des Arsens und des Selens. Für die Ausscheidung von Arsen- und Selen-Spezies in Urin sind bereits Referenzwerte ermittelt worden. Darüber hinaus existieren für anorganische Arsen-Verbindungen Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) auf

Basis der vier bedeutendsten Arsen-Spezies. Weitere wichtige Fragestellungen der arbeitsmedizinischen Vorsorge, in denen ein Spezies-spezifisches Biomonitoring benötigt wird, sind die Differenzierung zwischen den Belastungen mit Chrom(VI)- und Chrom(III)-Verbindungen sowie die Differenzierung zwischen Belastungen mit anorganischen und organischen Quecksilber-Verbindungen. Die Erfahrungen aus der Praxis zeigen, dass die Anwendung von Metall-Spezies für ein Biomonitoring derartiger Arbeitsstoffe nicht nur aus toxikologischer Sicht empfohlen, sondern auch sinnvoll umgesetzt werden kann.

### Schlüsselwörter

Arbeitsmedizinische Vorsorge · Biomonitoring · Expositionserfassung · Metalle · Metallverbindungen

## Biomonitoring of metal species. Needs, prerequisites and limitations

### Abstract

Metals, metalloids and their compounds often differ with respect to resorption, distribution, metabolism and excretion and, as a result, in exposure-health risk relationships. Thus, a correct risk assessment requires a differential determination of the various metallic compounds (species) in biological materials. Typical examples are arsenic and selenium. For both elements major differences in the toxicity of their different species are well known and analytical methods for the determination have been established. For the excretion of species of arsenic and selenium in urine, reference values have already been determined. Moreover, for the exposure to inorganic arsenic compounds there exist exposure equivalents for carcinogenic substances (EKA)

based on the excretion of the four most prominent species. Other relevant challenges in occupational medical prevention, which require a species-specific biomonitoring, are the differentiation between the exposure to chromium(VI) and chromium(III) compounds and between the exposure to inorganic and organic compounds of mercury. Practical experience shows that the application of metal species for biomonitoring is not only recommendable from a toxicological point of view, but can also be reasonably implemented in practice.

### Keywords

Occupational health care · Biomonitoring · Exposure assessment · Metals · Metal compounds

## Fazit für die Praxis

- Für einige Metalle bzw. Halbmetalle und ihre Verbindungen, wie z. B. Arsen- und Selen-Verbindungen sowie anorganische und organische Quecksilber-Verbindungen, ist ein Biomonitoring auf Basis einer Spezi-

es-Analytik aufgrund unterschiedlicher Belastung-Risiko-Beziehungen dringend empfohlen.

- Für bedeutende Biomonitoring-Parameter von Metall-Spezies, wie z. B. diverse Arsen- und Selen-Spezies in Urin, stehen zumindest Referenzwerte für die Beurteilung einer

attributiven beruflichen Belastung zur Verfügung.

- Für die berufliche Belastung mit anorganischen Arsen-Verbindungen existieren darüber hinaus Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und ein biologischer Leitwert (BLW), die für eine risiko- bzw. gesundheitsbezogene Beurteilung genutzt werden können.
- Mittelfristig werden weitere Spezies-spezifische Biomonitoring-Parameter sowie diesbezügliche Beurteilungswerte erarbeitet werden, die dann für eine adäquate Sekundärprävention unbedingt verwendet werden sollten.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. T. Göen

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen, Deutschland  
thomas.goen@fau.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** T. Göen gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Alberg B, Ekman L, Falk R, Greitz U, Persson G, Snihs JO (1969) Metabolism of methyl mercury ( $^{203}\text{Hg}$ ) compounds in man. Excretion and distribution. *Arch Environ Health* 19:478–484
2. Airey D (1983) Mercury in human hair due to environment and diet – a review. *Environ Health Perspect* 52:303–316
3. DFG – Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (2017) MAK- und BAT-Werte-Liste 2017. Mitteilung 53. Wiley-VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/9783527812110>
4. Drexler H, Schaller KH, Göen T (2012) Analysen in Haar- und Nagelproben. In: Triebig G, Drexler H, Letzel S, Nowak D (Hrsg) Biomonitoring in Arbeitsmedizin und Umweltmedizin – Orientierungshilfe für Betrieb, Praxis und Klinik. *Comed Medizin, Landsberg*, S 151–157
5. Francesconi K, Tanggaard R, McKenzie CJ, Goessler W (2002) Arsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar. *Clin Chem* 48:92–101
6. Göen T (2012) Verfügbarkeit zuverlässiger Methoden und Qualitätssicherung für Biomonitoringuntersuchungen. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergonomie* 62:142–146. <https://doi.org/10.1007/BF03345051>
7. Göen T, Greiner A (2018) Human biomonitoring of selenium exposure. In: Michalke B (Hrsg) *Selenium*. Springer Nature, Heidelberg
8. Greiner A, Hildebrand J, Göen T, Drexler H (2018) Low resorption of selenium and absence of adverse effects in workers exposed to high air levels of inorganic selenium. *Toxicol Lett*. (In Druck)
9. Hartwig A (2014) MAK-Wert-Begründung – Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff). In: DFG-Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (Hrsg) *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe – Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten und Einstufungen*, 57. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim
10. Hartwig A, Schwerdtle T (2009) Arsenic-induced carcinogenicity: new insights in molecular mechanisms. Blackwell Publishing, Chichester
11. Heitland P, Köster HD (2009) Comparison of different medical cases in urinary arsenic speciation by fast HPLC-ICP-MS. *Int J Hyg Environ Health* 212:432–438. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2008.09.003>
12. Jakubowski M, Trzcinka-Ochocka M, Razniewska G, Matczak W (1998) Biological monitoring of occupational exposure to arsenic by determining urinary content of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *Int Arch Occup Environ Health* 71(Suppl):S29–S32
13. Jäger T, Drexler H, Göen T (2013) Ion pairing and ion exchange chromatography coupled to ICP-MS to determine selenium species in human urine. *J Anal At Spectrom* 28:1402–1409. <https://doi.org/10.1039/c3ja50083g>
14. Jäger T, Drexler H, Göen T (2016a) Human metabolism and renal excretion of selenium compounds after oral ingestion of sodium selenate dependent on trimethylselenium ion (TMSe) status. *Arch Toxicol* 90:149–158. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1380-x>
15. Jäger T, Drexler H, Göen T (2016b) Human metabolism and renal excretion of selenium compounds after oral ingestion of sodium selenite and selenized yeast dependent on trimethylselenium ion (TMSe) status. *Arch Toxicol* 90:1069–1080. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1548-z>
16. Kobayashi A, Ogra Y (2009) Metabolism of tellurium, antimony and germanium simultaneously administered to rats. *J Toxicol Sci* 34(3):295–303
17. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2003) *Stoffmonographie Arsen – Referenzwert für Urin*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 46:1098–1106
18. Lewalter J, Korallus U, Harzdorf C, Weidemann H (1985) Chromium bond detection in isolated erythrocytes: a new principle of biological monitoring of exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* 55:305–318
19. Mitander A, Göen T, Felding G, Jacobsen P (2017) Assessment of museum staff exposure to arsenic while handling contaminated exhibits by urinalysis of arsenic species. *J Occup Med Toxicol* 12:26. <https://doi.org/10.1186/s12995-017-0173-6>
20. Molin M, Ulven SM, Meltzer HM, Alexander J (2015) Arsenic in the human food chain, biotransformation and toxicology – review focusing on seafood arsenic. *J Trace Elem Med Biol* 31:249–259. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.01.010>
21. Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C (2008) Selenium in food and the human body: a review. *Sci Total Environ* 400:115–141
22. Ochsmann E, Göen T, Michalke B, Weistenhöfer W, Klotz K, Drexler H, Hartwig A, MAK-Kommission (2016) *BAT-Wert-Begründungen – Addendum zu Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff)*. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 1, S 2065–2074
23. Orloff K, Mistry K, Metcalf S (2009) Biomonitoring for environmental exposure to arsenic. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 12:509–524. <https://doi.org/10.1080/10937400903358934>
24. Watanabe T, Hirano S (2013) Metabolism of arsenic and its toxicological relevance. *Arch Toxicol* 87:969–979. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0904-5>
25. Weistenhöfer W, Ochsmann E, Drexler H, Göen T, Klotz K (2016) Der Arsenbelastung auf der Spur – eine Differenzierung der Arsenverbindungen ist für die gesundheitliche Bewertung essentiell. *Dtsch Med Wochenschr* 141:59–60. <https://doi.org/10.1055/s-0041-104370>