

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Arsen und Arsenverbindungen – Bestimmung von Arsenspezies (As(III), As(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure und Arsenobetain) in Urin mittels HPLC-ICP-MS

Biomonitoring-Methode

P. Schramel¹, B. Michalke¹, H. Emons², T. Göen^{3,4,*}, A. Hartwig^{5,*}, MAK Commission^{6,*}

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

² Methodenprüfung, European Commission – Joint Research Centre, Institute for Reference Materials and Measurements, Retieseweg 111, 2440 Geel, Belgien

³ Methodenprüfung, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

⁴ 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

⁵ 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

⁶ 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: Arsen; Arsenspezies; Arsensäure; arsenige Säure; Monomethylarsonsäure; Dimethylarsinsäure; Arsenobetain; Biomonitoring; Urin; HPLC-ICP-MS

Citation Note: Schramel P, Michalke B, Emons H, Göen T, Hartwig A, MAK Commission. Arsen und Arsenverbindungen – Bestimmung von Arsenspezies (As(III), As(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure und Arsenobetain) in Urin mittels HPLC-ICP-MS. Biomonitoring-Methode. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Okt;3(4):2186-2207]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/bi744038verd0022_w

Neuveröffentlichung (Online): 06 Mrz 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi744038verd0022>

Manuskript abgeschlossen: 26 Mai 2000

Erstveröffentlichung (Online): 19 Okt 2018

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

Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Das Werk enthält Elemente, die von der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz ausgeschlossen sind.

Mit Genehmigung von SNCSC wurden die Abbildungen 2 und 3 übernommen aus: Lintschinger et al. (1998), A new method for the analysis of arsenic species in urine by using HPLC-ICP-MS, Fresenius J Anal Chem 362: 313–318, Springer Nature, <https://link.springer.com/article/10.1007/s002160051080>.



Arsenic and inorganic arsenic compounds – Determination of arsenic species (As(III), As(V), monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and arsenobetaine) in urine by HPLC-ICP-MS

[Arsen und Arsenverbindungen – Bestimmung von Arsenspezies (As(III), As(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure und Arsenobetain) in Urin mittels HPLC-ICP-MS]

Biomonitoring Methods in German Language

P. Schramel¹, B. Michalke¹, H. Emons², T. Göen^{3,*}, A. Hartwig^{4,*}, MAK Commission^{5,*}

DOI: 10.1002/3527600418.bi744038verd0022

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 verified the presented biomonitoring method.

The analytical method described hereinafter permits the simple and specific determination of the arsenic species arsenic (III) (As³⁺), arsenic (V) (As⁵⁺), monomethylarsonic acid (MMA), dimethylarsinic acid (DMA) and arsenobetaine in urine. The limits of quantitation allow the quantification of the above-mentioned arsenic species in both occupational and environmental medicine.

To this end, the arsenic species are separated by anion-exchange high-performance liquid chromatography (anion-exchange HPLC) and detected by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Sample preparation is done by diluting the urine with water. Calibration is performed using either single or mixed standards of the different arsenic species or using the standard addition method.

The method was extensively validated and the reliability data were confirmed by an independent laboratory, which has established and cross-checked the whole procedure.

Keywords

Arsen; Arsenspezies; Arsensäure; arsenige Säure; Monomethylarsonsäure; Dimethylarsinsäure; Arsenobetain; Urin; Biomonitoring; Analysen in biologischem Material; HPLC; ICP; Massenspektrometrie

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, European Commission – Joint Research Centre, Institute for Reference Materials and Measurements, Retieseweg 111, 2440 Geel, Belgien

³ Prüfer der Methode und Leiter der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 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

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

Arsen und Arsenverbindungen – Bestimmung von Arsenspezies (As(III), As(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure und Arsenobetain) in Urin mittels HPLC-ICP-MS

Matrix:	Urin
Arbeitsstoffe:	Arsen und Arsenverbindungen
Analytisches Messprinzip:	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie/Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (HPLC-ICP-MS)
Abgeschlossen im:	Mai 2000

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

Arbeitsstoff	CAS	Parameter	CAS
Arsen und Arsenverbindungen	7440-38-2 (Arsen)	Arsen (III) (Arsenige Säure)	36465-76-6
		Arsen (V) (Arsensäure)	7778-39-4
		Monomethylarsonsäure	124-58-3
		Dimethylarsinsäure	75-60-5
		Arsenobetain	64436-13-1

Zusammenfassung

Die hier beschriebene analytische Methode erlaubt die einfache und spezifische Bestimmung der Arsenspezies Arsen(III) (As^{3+}), Arsen(V) (As^{5+}), Monomethylarsonsäure (MMA), Dimethylarsinsäure (DMA) und Arsenobetain im Urin. Die Bestimmungsgrenzen erlauben die Quantifizierung der genannten Arsenspezies sowohl im arbeitsmedizinischen als auch im umweltmedizinischen Bereich.

Dazu werden die Arsenspezies mittels Anionenaustausch-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (Anionenaustausch-HPLC) getrennt und mittels Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) bestimmt. Die Probenvorbereitung erfolgt durch Verdünnung des Urins mit Wasser. Die Kalibrierung

2188 Biomonitoring Methods

erfolgt entweder mit Einzel- bzw. Mischstandards der verschiedenen Arsenspezies oder unter Verwendung der Standardadditionsmethode.

Zuverlässigkeitskriterien der Methode

As(III)

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 6,3 \%$
	Streubereich	$u = 15,4 \%$
	bei einer dotierten Konzentration von $5,0 \mu\text{g As(III)}$ pro Liter Urin und $n = 7$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 21,8 \%$ bzw. $27,0 \%$
	Streubereich	$u = 45,3 \%$ bzw. $56,2 \%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2 \mu\text{g}$ bzw. $0,4 \mu\text{g As(III)}$ pro Liter Urin und $n = 22$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 119 \%$
	bei einer Sollkonzentration von $5,0 \mu\text{g As(III)}$ pro Liter Urin und $n = 7$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,03 \mu\text{g As pro Liter Urin}$	
Bestimmungsgrenze:	$0,09 \mu\text{g As pro Liter Urin}$	

As(V)

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 2,1 \%$
	Streubereich	$u = 5,1 \%$
	bei einer dotierten Konzentration von $5,0 \mu\text{g As(V)}$ pro Liter Urin und $n = 7$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 17,8 \%$ bzw. $5,1 \%$
	Streubereich	$u = 37,0 \%$ bzw. $10,6 \%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,3 \mu\text{g}$ bzw. $5,6 \mu\text{g As(V)}$ pro Liter Urin und $n = 22$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 102 \%$
	bei einer Sollkonzentration von $5,0 \mu\text{g As(V)}$ pro Liter Urin und $n = 7$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,05 \mu\text{g As pro Liter Urin}$	
Bestimmungsgrenze:	$0,15 \mu\text{g As pro Liter Urin}$	

MMA

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 2,0 \%$
	Streubereich	$u = 4,9 \%$
	bei einer dotierten Konzentration von $5,0 \mu\text{g As als MMA}$ pro Liter Urin und $n = 7$ Bestimmungen	

Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.) Streubereich	$s_w = 8,9\%$ bzw. $4,6\%$ $u = 18,5\%$ bzw. $9,6\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,7\ \mu\text{g}$ bzw. $2,8\ \mu\text{g}$ As als MMA pro Liter Urin und $n = 22$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 112\%$
	bei einer Sollkonzentration von $5,0\ \mu\text{g}$ As als MMA pro Liter Urin und $n = 7$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,04\ \mu\text{g}$ As als MMA pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,12\ \mu\text{g}$ As als MMA pro Liter Urin	

DMA

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.) Streubereich	$s_w = 3,5\%$ $u = 8,6\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $5,0\ \mu\text{g}$ As als DMA pro Liter Urin und $n = 7$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.) Streubereich	$s_w = 5,1\%$ bzw. $2,8\%$ $u = 10,6\%$ bzw. $5,8\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $2,2\ \mu\text{g}$ bzw. $19,6\ \mu\text{g}$ As als DMA pro Liter Urin und $n = 22$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 114\%$
	bei einer Sollkonzentration von $5,0\ \mu\text{g}$ As als DMA pro Liter Urin und $n = 7$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,02\ \mu\text{g}$ As als DMA pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,06\ \mu\text{g}$ As als DMA pro Liter Urin	

Arsenobetain

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.) Streubereich	$s_w = 1,8\%$ $u = 4,4\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $5,0\ \mu\text{g}$ As als Arsenobetain pro Liter Urin und $n = 7$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.) Streubereich	$s_w = 4,9\%$ bzw. $4,7\%$ $u = 10,2\%$ bzw. $9,8\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $2,4\ \mu\text{g}$ bzw. $19,8\ \mu\text{g}$ As als Arsenobetain pro Liter Urin und $n = 22$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 106\%$
	bei einer Sollkonzentration von $5,0\ \mu\text{g}$ As als Arsenobetain pro Liter Urin und $n = 7$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,03\ \mu\text{g}$ As als Arsenobetain pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,09\ \mu\text{g}$ As als Arsenobetain pro Liter Urin	

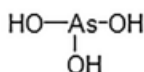
Allgemeine Informationen zu Arsen und seinen Verbindungen. Arsen (As, relative Atommasse 74,92, Ordnungszahl 33) ist ein in geringen Konzentrationen ubiquitär vorkommendes Element, das sowohl metallische als auch nichtmetallische Eigenschaften besitzt. Arsen liegt in der Erdkruste hauptsächlich in Form von Arseniden (z. B. Arsenkies FeAsS und Cobaltglanz CoAsS), Sulfiden (z. B. Realgar As_4S_4 und Auripigment As_2S_3) und Oxiden (Arsenik As_2O_3) vor. Es kann in den Oxidationsstufen -III, 0, +III und +V auftreten [IARC 2012].

Arsen wird heute industriell vor allem bei der Herstellung von Halbleitern, als Legierungsbestandteil, als Läuterungs- und Entfärbungsmittel in der Glasindustrie sowie in arsenhaltigen Farbpigmenten eingesetzt. In diesen Einsatzbereichen ist auch eine berufliche Exposition gegenüber Arsen möglich. Eine weitere Expositionsquelle stellt die Gewinnung von Arsen und dessen Begleitmetallen aus arsenhaltigen Erzen dar, da Arsen häufig in Verbindung mit Kupfer-, Eisen- oder Nickel-Erzen vorkommt. Durch die Verhüttung dieser arsenhaltigen Erze sowie durch die Verbrennung fossiler Brennstoffe werden Arsen und seine Verbindungen zusätzlich in die Umwelt eingetragen [IARC 2012].

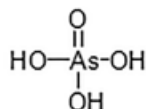
Arsengehalte in Böden sind stark durch geologische oder örtliche Gegebenheiten beeinflusst. In einigen Ländern (z. B. Bangladesch, China, Indien, Chile, USA) kommen im Boden sehr hohe Arsen-Konzentrationen vor. Sowohl aus natürlichen als auch aus anthropogenen Quellen gelangt Arsen auch ins Grund- und Trinkwasser. In Deutschland gilt für Arsen im Trink- und Mineralwasser ein zulässiger Grenzwert von $10 \mu\text{g/L}$ [TrinkwV 2001], der in der Regel auch nicht überschritten wird [UBA 2003]. In einigen Gegenden der Welt treten geologisch bedingt sehr viel höhere Arsengehalte im Trinkwasser im Bereich von bis zu $1000 \mu\text{g/L}$ auf [UBA 2003]. In Lebensmitteln kommt Arsen in höheren Gehalten vor allem in Meeresfrüchten und Seefischen vor, und hier vor allem in Form von organischen Arsenverbindungen, wie Arsenobetain, Arsenocholin und Arsenozuckern [IARC 2012; UBA 2003].

Oral aufgenommenes anorganisches und organisches Arsen wird vom Menschen schnell und gut resorbiert. Die inhalative und dermale Resorption ist dagegen deutlich geringer [IARC 2012; UBA 2003]. Am Arbeitsplatz steht die pulmonale Aufnahme von anorganischem Arsen im Vordergrund, das in der Luft partikelgebunden vorkommt. Die respiratorische Resorption erfolgt daher in einem zweistufigen Prozess [Drexler 2003]. Aufgenommene anorganische Arsenverbindungen werden primär in der menschlichen Leber zu MMA und DMA methyliert und über den Urin ausgeschieden [UBA 2003; Ochsmann 2011]. Renale Hauptmetabolite anorganischer Arsenverbindungen sind As^{3+} , As^{5+} , MMA und DMA [UBA 2003; Ochsmann 2011]. Organische Arsenverbindungen werden dagegen hauptsächlich unverändert renal eliminiert. Zu beachten ist, dass auch in Meerestieren DMA enthalten ist, welches nach Aufnahme ebenso unverändert ausgeschieden wird und damit ggf. eine Exposition gegenüber anorganischem Arsen vortäuschen kann.

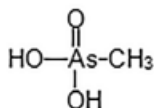
Die Elimination von Arsen im Menschen erfolgt in drei Phasen, wobei der überwiegende Teil mit einer Halbwertszeit von einem Tag bis zu wenigen Tagen ausgeschieden wird [UBA 2003; Drexler 2003]. In Abbildung 1 sind die Arsenspezies dargestellt, die mit der vorliegenden Methode erfasst werden können.



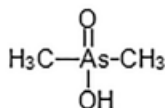
Arsenige Säure (As(III))



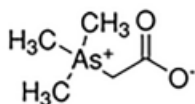
Arsensäure (As(V))



Monomethylarsonsäure (MMA)



Dimethylarsinsäure (DMA)



Arsenobetain

Abb. 1 Arsenspezies, die mit der vorliegenden Methode erfasst werden.

Arsen und seine anorganischen Verbindungen werden von der Kommission als für den Menschen eindeutig krebserzeugend eingestuft (Kategorie 1) und werden der Keimzellmutagen-Kategorie 3A zugeordnet [DFG 2018]. Details zur toxikologischen Bewertung des Arsens und seiner Verbindungen können den entsprechenden MAK-Dokumentationen entnommen werden [Hartwig 2015; Hartwig 2014]. Für anorganisches Arsen und die methylierten Metaboliten im Urin wurde ein Biologischer Leit-Wert (BLW) von 50 µg/L Arsen festgelegt. Für die Summe aus As(III), As(V), MMA und DMA existieren Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA-Werte); zudem liegen für die einzelnen Arsenspezies Referenzwerte (BAR) in Höhe von je 0,5 µg/L für As³⁺ und As⁵⁺ vor sowie 2 µg/L für MMA und 10 µg/L für DMA [DFG 2018].

Tabelle 1 zeigt ausgewählte Studiendaten zu Arsenspezieskonzentrationen im Urin der Allgemeinbevölkerung.

Tab. 1 Ausgewählte Studiendaten zu Gehalten der untersuchten Arsenspezies im Urin der Allgemeinbevölkerung.

Studie	Kollektiv	Proben- anzahl n	Gehalt der Arsenspezies in Urin, Median (95. Perzentil) [µg As/L]				
			As ³⁺	As ⁵⁺	MMA	DMA	Arseno- betain
Foà et al. 1984	Allgemeinbev.	184	1,9 (10 ^a)		1,9 (9 ^a)	2,1 (10 ^a)	–
Kalman et al. 1990	Allgemeinbev.	696	1,3		1,6	6,4	–
Navas-Acien et al. 2009	Allgemeinbev.	60	0,6 (1,9 ^b)		1,1 (3,3 ^b)	4,9 (15 ^b)	<0,5 (4,3 ^b)
Rivera-Nunez et al. 2011	Allgemeinbev., Trinkwasser ¹	387	0,3 (1,0)	0,3 (0,8)	1,0 (3,4)	5,6 (16)	13,6 (72)
Heitland und Köster 2008	Allgemeinbev.	82	0,2 (0,5)	0,2 (0,5)	0,5 (1,6)	4,0 (9,1)	5,9 (23)

¹ Nutzung von Trinkwasser mit erhöhten Arsengehalten, ^a Max.-Wert, ^b 90. Perzentil

Inhaltsverzeichnis

1	Grundlage des Verfahrens	2193
2	Geräte, Chemikalien und Lösungen	2193
2.1	Geräte	2193
2.2	Chemikalien	2193
2.3	Lösungen	2194
2.4	Vergleichsstandards	2194
3	Probenahme und Probenaufbereitung	2195
3.1	Probenahme	2195
3.2	Probenaufbereitung	2196
4	Instrumentelle Arbeitsbedingungen	2196
4.1	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie	2196
4.2	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma	2197
5	Analytische Bestimmung	2197
6	Kalibrierung	2198
7	Berechnung der Analysenergebnisse	2198
8	Standardisierung und Qualitätssicherung	2198
9	Beurteilung des Verfahrens	2199
9.1	Präzision	2199
9.2	Richtigkeit	2199
9.3	Nachweis- und Bestimmungsgrenze	2201
9.4	Störeinflüsse	2201
10	Diskussion der Methode	2203
11	Literatur	2204
12	Anhang	2206

1 Grundlage des Verfahrens

Die hier beschriebene analytische Methode erlaubt die einfache und spezifische Bestimmung der Arsenspezies Arsen(III) (As^{3+}), Arsen(V) (As^{5+}), Monomethylarsonsäure (MMA), Dimethylarsinsäure (DMA) und Arsenobetain im Urin. Die Bestimmungsgrenzen erlauben die Quantifizierung der genannten Arsenspezies sowohl im arbeitsmedizinischen als auch im umweltmedizinischen Bereich.

Dazu werden die Arsenspezies mittels Anionenaustausch-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (Anionenaustausch-HPLC) getrennt und mittels Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) bestimmt. Die Probenvorbereitung erfolgt durch Verdünnung des Urins mit Wasser. Die Kalibrierung erfolgt entweder mit Einzel- bzw. Mischstandards der verschiedenen Arsenspezies oder unter Verwendung der Standardadditionsmethode.

2 Geräte, Chemikalien und Lösungen

2.1 Geräte

- HPLC: Zwei-Kanal Gradientenpumpe (Beckman System Gold 127NM); 6-Kanal-Aufgabeventil (Rheodyne) mit 100 μL -Probenschleife; alle Teile mit denen die Probe in Kontakt kommt, sind aus PEEK gefertigt
- Analytische Säule: Thermo-Dionex AS14 (250 $\times$ 4 mm) mit Vorsäule AG14 (40 $\times$ 4 mm) (z. B. Thermo Scientific/Dionex, Idstein)
- ICP-Massenspektrometer: Quadrupol ICP-MS (ELAN 5000 von Perkin Elmer) gekoppelt an die HPLC über Meinhard-Zerstäuber und Zyklon-Sprühkammer
- Kolbenhubpipetten mit variabler Volumeneinstellung von 1–10 μL , 10–100 μL bzw. 100–1000 μL mit den passenden Pipettenspitzen (z. B. Eppendorf)
- 250 mL-Urinsammelflaschen mit Schraubverschluss (z. B. Sarstedt Nr. 77.577)
- Verschiedene Messkolben und Bechergläser aus Glas (z. B. Schott)
- 0,45 μm -Zellulosefilter (z. B. VWR)
- 10 mL-Probengefäße aus Kunststoff (PE) für den Autosampler (z. B. Sarstedt)
- Ultraschallbad (z. B. VWR)

2.2 Chemikalien

- As(III)-Standardlösung in Salpetersäure, TraceCERT® 1000 mg/L As (z. B. Sigma-Aldrich Nr. 39436)
- As(V)-Standardlösung in Wasser, TraceCERT® 1000 mg/L As (z. B. Sigma-Aldrich Nr. 76686)
- Monomethylarsonsäure (MMA), 99,5 % (z. B. Chem Service Nr. N-12922)
- Dimethylarsinsäure (DMA), 99 % (z. B. Aldrich Nr. 20835)
- Arsenobetain, 95 % (z. B. Sigma-Aldrich Nr. 11093)

2194 Biomonitoring Methods

- Tetramethylammoniumhydroxid (25%ige Lösung in Wasser) (z. B. Merck Nr. 814748)
- Ammoniumcarbonat, 99,999 % (z. B. Sigma-Aldrich Nr. 379999)
- Natriumhydroxid, Plättchen (z. B. Merck Nr. 106498)
- Salpetersäure, 1 M (z. B. Merck Nr. 109966)
- hochreines Wasser, vollentsalzt (z. B. Milli-Q)
- Argon 5.0 (z. B. Air Liquide)
- Argon/Wasserstoff (8 % Wasserstoff im Argon) (z. B. Air Liquide)

2.3 Lösungen

• Natriumhydroxidlösung (1 M)

In einem 100 mL-Messkolben werden genau 4,0 g Natriumhydroxid eingewogen und in hochreinem Wasser gelöst. Im Anschluss wird der Kolben mit hochreinem Wasser aufgefüllt.

• Mobile Phase A

In einen 1000 mL-Messkolben werden 0,8 mL der 25%igen Tetramethylammoniumhydroxid-Lösung vorgelegt. Der Kolben wird mit hochreinem Wasser bis zur Marke aufgefüllt.

• Mobile Phase B

In einem 1000 mL-Becherglas werden genau 790 mg Ammoniumcarbonat eingewogen und in etwa 900 mL hochreinem Wasser gelöst. Der pH-Wert wird mit 1 M Natronlauge auf pH 9 eingestellt und die Lösung in einen 1000 mL-Messkolben überführt. Der Kolben wird anschließend mit hochreinem Wasser bis zur Marke aufgefüllt.

Das jeweilige Laufmittel (Mobile Phase) wird für jede Analysenserie frisch hergestellt, vor Verwendung filtriert (0,45 µm-Cellulosefilter) und im Ultraschallbad für fünf Minuten entgast.

2.4 Vergleichsstandards

• Stammlösung MMA, DMA und Arsenobetain (je 100 mg/L)

In einen 100 mL-Messkolben werden 10 mg MMA, 10 mg DMA und 10 mg Arsenobetain eingewogen und in hochreinem Wasser gelöst. Im Anschluss wird der Kolben mit hochreinem Wasser aufgefüllt.

Bei lichtgeschützter Lagerung im Kühlschrank bei +4 °C ist die Stammlösung mindestens 12 Monate haltbar.

• Arbeitslösung (1 mg/L)

In einen 100 mL-Messkolben werden je 100 µL der käuflich erworbenen As(III)- und As(V)-Stammlösung sowie 1000 µL der MMA-, DMA- und Arsenobetain-

Stammlösung pipettiert. Der Kolben wird mit hochreinem Wasser bis zur Marke aufgefüllt und gut durchmischt. Diese Lösung enthält – bezogen auf die jeweiligen Arsenspezies – 1 mg/L As und wird im Kühlschrank bei maximal +4 °C gelagert und wöchentlich frisch angesetzt.

• Kalibrierlösungen

Durch Verdünnen der Arbeitslösung mit hochreinem Wasser gemäß dem in Tabelle 2 dargestellten Schema, werden Kalibrierstandards im Konzentrationsbereich von bis zu 50 µg/L hergestellt.

Die Kalibrierstandards müssen zu jedem Messtag frisch angesetzt werden.

Tab. 2 Pipettierschema zur Herstellung der Kalibrierstandards für die Arsenspeziesbestimmung in Urin.

Kalibrier- standard	Volumen Arbeitslösung	Volumen hochreines Wasser	Endvolumen	Konzentration des Kalibrierstandards
	[mL]	[mL]	[mL]	[µg/L]
0	0	100	100	0
1	0,1	99,9	100	1,0
2	0,2	99,8	100	2,0
3	0,5	99,5	100	5,0
4	1,0	99,0	100	10
5	2,0	98,0	100	20
6	5,0	95,0	100	50

Eine matrixangepasste Kalibration erfolgt durch Standardaddition der Analyten aus der Arbeitslösung auf einen Humanurin mit möglichst niedriger Arsen-Konzentration. Zur Herstellung von sechs Kalibrierlösungen werden diesem Aufstock-Urin schrittweise ein definiertes Volumen der Arbeitslösung sowie hochreines Wasser zugegeben, so dass eine 1:5 Verdünnung des Urins erfolgt. Diese Standardadditionskalibration wird dann in eine externe Kalibrierung umgewandelt.

3 Probenahme und Probenaufbereitung

3.1 Probenahme

Wie bei allen Spurenelementanalysen, wird von den Reagenzien und den verwendeten Materialien höchste Reinheit verlangt. Auch bei der Probenahme muss jegliche Kontamination vermieden werden. So müssen die zur Probenahme verwendeten Polyethylengefäße vor der Benutzung mit 1 M Salpetersäure gereinigt werden. Dazu

werden die Gefäße mit 1 M Salpetersäure gefüllt und für mindestens 2 h stehen gelassen. Anschließend werden die Gefäße mit hochreinem Wasser gründlich ausgespült und getrocknet. Für eine Bestimmung im Bereich der Nachweisgrenze lässt sich der Reinigungseffekt durch Erwärmen der Salpetersäure weiter verbessern.

Für die Bestimmung der Arsenspezies ist ein 24 h-Sammelurin am besten geeignet. Ist die analytische Bestimmung nicht sofort durchführbar, kann der Urin für ca. eine Woche bei +4 °C im Kühlschrank aufbewahrt werden. Für die längere Lagerung (Wochen oder Monate) empfiehlt sich eine Lagerung bei –20 °C.

3.2 Probenaufbereitung

Die Urinproben werden auf Raumtemperatur gebracht und gut durchmischt. Anschließend wird ein Aliquot von 1 mL der Urinprobe mit 4 mL hochreinem Wasser verdünnt und filtriert (0,45 µm Cellulosefilter).

4 Instrumentelle Arbeitsbedingungen

Die analytische Messung erfolgt an einer Gerätekombination bestehend aus einer HPLC mit Anionenaustauschersäule und ICP-MS.

4.1 Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie

Trennsäule:	Material: Dionex IonPac AS14
Länge:	250 mm
Innerer Durchmesser:	4,0 mm
Partikelgröße:	9 µm
Trennprinzip:	Anionenaustausch
Vorsäule:	Material: Dionex IonPac AG14
Mobile Phase:	Laufmittel A: Tetramethylammoniumhydroxid-Lösung Laufmittel B: Ammoniumcarbonat-Lösung, pH 9
Flussrate:	1,5 mL/min
Injektionsvolumen:	100 µL

Das Gradientenprogramm ist in Tabelle 3 gegeben.

Die HPLC ist durch einen kurzen Teflon-Schlauch direkt an den Meinhard-Zerstäuber mit Zyklon-Sprühkammer des ICP-MS angeschlossen.

Tab. 3 Gradientenprogramm für die Arsenspeziesbestimmung in Urin.

Zeit [min]	Laufmittel A [%]	Laufmittel B [%]
0	100	0
0,5	100	0
0,6	0	100
8,0	0	100
8,1	100	0
15,0	100	0

4.2 Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma

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

Plasma-Leistung:	1200 W
Plasma-Gas:	15 L/min Argon
Hilfsgas:	0,6 L/min Argon
Zerstäubergas:	0,75 L/min Argon + 0,175 mL/min Wasserstoff
Zerstäuber:	Meinhard
Zerstäuberkammer:	Zyklon-Typ
Analysierte Massenspektren:	75, 77

5 Analytische Bestimmung

Von den nach Abschnitt 3 aufgearbeiteten Proben werden jeweils 100 µL in das HPLC-ICP-MS-Gerät injiziert. Es empfiehlt sich eine Doppelbestimmung jeder Probe. Die Identifizierung der Arsenspezies erfolgt anhand der Retentionszeiten, die in Tabelle 4 zusammengestellt sind. Die angegebenen Retentionszeiten können nur als Anhaltspunkt dienen. Der Anwender hat sich selbst von der Trennleistung der verwendeten HPLC-Säule und dem daraus resultierenden Retentionsverhalten der Analyten zu überzeugen. Bei jeder Analysenserie wird ein Reagenzienleerwert (deionisiertes Wasser anstelle der Urinprobe) mitgeführt.

Abbildung 2 (im Anhang) zeigt für die Methode beispielhaft das Chromatogramm einer mit Standardlösungen dotierten Urinprobe.

Tab. 4 Retentionszeiten der untersuchten Arsenspezies.

Spezies	Retentionszeit
	[min]
Arsenobetain	1,4
DMA	3,2
As(III)	4,0
MMA	6,1
As(V)	7,8

6 Kalibrierung

Zur Kalibrierung der Methode werden die unter Abschnitt 2 beschriebenen Kalibrierlösungen analog zu den Proben aufgearbeitet und mittels HPLC-ICP-MS (vergleiche Abschnitt 4) analysiert. Durch Auftragen der Konzentration der Kalibrierlösung gegen die Peakfläche des ^{75}As -Massenpeaks wird eine Kalibrierfunktion erstellt. Die Linearität der Kalibrierfunktionen ist unter den beschriebenen Bedingungen im Bereich von der Nachweisgrenze bis zu $100\text{ }\mu\text{g As/L}$ für alle Analyten gegeben. Es sollte für jede Analysenserie neu kalibriert werden. Abbildung 3 (im Anhang) zeigt beispielhaft Kalibrierfunktionen der Analyten.

7 Berechnung der Analysenergebnisse

Der Analytgehalt einer Probe in $\mu\text{g As/L}$ Urin wird durch Einsetzen der in der untersuchten Urinprobe ermittelten Peakflächen des ^{75}As -Massenpeaks der Analyten in die zur Analysenserie gehörenden Kalibrierfunktionen berechnet. Durch Multiplikation mit dem Faktor 5 wird die Verdünnung der Urinprobe bei der Aufbereitung rechnerisch berücksichtigt. Eventuell vorliegende Reagenzienleerwerte werden durch Subtraktion berücksichtigt.

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 wird bei jeder Serie mindestens eine Qualitätskontrollprobe mit bekannten und konstanten Analytkonzentrationen mit untersucht. Da käufliches Material nicht zur Verfügung steht, muss das Kontrollmaterial selbst hergestellt werden. Dafür wird Poolurin von beruflich nicht gegenüber Arsen exponierten Personen mit einer definierten Menge der Arsenspezies versetzt und aliquotiert. Aliquote dieser Lösun-

gen können bei Lagerung bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zu einem Jahr zur Qualitätskontrolle verwendet werden. Der Sollwert und die Toleranzbereiche des Qualitätskontrollmaterials werden im Rahmen einer Vorperiode ermittelt [Bader et al. 2010]. Die Messwerte der mit jeder Analysenserie untersuchten Kontrollprobe sollten jeweils innerhalb der ermittelten Toleranzbereiche liegen.

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 bewiesen.

9.1 Präzision

Zur Ermittlung der Präzision in Serie wurden Urinproben mit je $5\text{ }\mu\text{g/L}$ der einzelnen Arsenspezies dotiert, mehrfach parallel aufgearbeitet und analysiert. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Präzisionsbestimmung in Serie zusammengestellt.

Tab. 5 Präzisionen in der Serie für die Bestimmung der Arsenspezies im Urin ($n = 7$).

Analyt	Gehalt [$\mu\text{g As/L}$]	Standardabweichung (rel.) [%]	Streubereich [%]
As(III)	5,0	6,3	15,4
As(V)	5,0	2,1	5,1
MMA	5,0	2,0	4,9
DMA	5,0	3,5	8,6
Arsenobetain	5,0	1,8	4,4

Zur Ermittlung der Präzision von Tag zu Tag wurden vom Prüfer der Methode dotierte Urinproben an verschiedenen Tagen aufgearbeitet und analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 und 7 zusammengestellt.

9.2 Richtigkeit

Zur Ermittlung der relativen Wiederfindungsrate wurde Urin mit je $5\text{ }\mu\text{g As/L}$ der einzelnen Arsenspezies dotiert, mehrfach parallel aufgearbeitet und analysiert. Die Berechnung der relativen Wiederfindung erfolgte anhand der ermittelten Gehalte im dotierten Urin unter Abzug eventueller Hintergrundgehalte der Analyten im undotierten Urin. In Tabelle 8 sind die Ergebnisse zusammengestellt.

2200 Biomonitoring Methods

Tab. 6 Präzisionen von Tag zu Tag für die Bestimmung der Arsenspezies im Urin (Q_{low} , $n = 22$).

Analyt	Mittelwert [$\mu\text{g As/L}$]	Standardabweichung (rel.) [%]	Streubereich [%]
As(III)	0,2	21,8	45,3
As(V)	0,3	17,8	37,0
MMA	0,7	8,9	18,5
DMA	2,2	5,1	10,6
Arsenobetain	2,4	4,9	10,2

Tab. 7 Präzisionen von Tag zu Tag für die Bestimmung der Arsenspezies im Urin (Q_{high} , $n = 22$).

Analyt	Mittelwert [$\mu\text{g As/L}$]	Standardabweichung (rel.) [%]	Streubereich [%]
As(III)	0,4	27,0	56,2
As(V)	5,6	5,1	10,6
MMA	2,8	4,6	9,6
DMA	19,6	2,8	5,8
Arsenobetain	19,8	4,7	9,8

Tab. 8 Relative Wiederfindungsraten für die Bestimmung der Arsenspezies in Urin ($n = 7$).

Analyt	Gehalt [$\mu\text{g As/L}$]	mittlere relative Wiederfindung [%]
As(III)	5,0	119
As(V)	5,0	102
MMA	5,0	112
DMA	5,0	114
Arsenobetain	5,0	106

Zusätzlich wurden vier unterschiedliche Urinproben analysiert, bei denen neben den Arsenspezies auch der Gesamtgehalt an Arsen (nach UV-Aufschluss und SF-ICP-MS) ermittelt wurde. Insgesamt ergab sich hier eine gute Übereinstimmung zwischen der Summe der Arsenspezies und dem Arsen-Gesamtgehalt in Urin. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tab. 9 Vergleich der Summe der Arsenspezies mit dem Arsengesamtgehalt in vier Individualurinen.

Analyt	Urin 1	Urin 2	Urin 3	Urin 4
As(III) [$\mu\text{g/L}$]	< NWG	< NWG	< NWG	< NWG
As(V) [$\mu\text{g/L}$]	2,5	3,1	3,6	4,0
MMA [$\mu\text{g As/L}$]	6,5	6,1	< NWG	0,7
DMA [$\mu\text{g As/L}$]	36,1	22,0	1,7	3,5
Arsenobetain [$\mu\text{g As/L}$]	19,5	87,5	4,2	5,0
unbekannt [$\mu\text{g As/L}$]	~3,0	~3,7	–	–
Summe Spezies [$\mu\text{g/L}$]	67,6	122,4	9,5	13,2
Gesamtgehalt As [$\mu\text{g/L}$]	71 $\pm$ 3	125 $\pm$ 5	10 $\pm$ 2	10 $\pm$ 3

Vom Prüfer der Methode wurde die Richtigkeit des Verfahrens durch die wiederholte, erfolgreiche Teilnahme am Ringversuch G-EQUAS bestätigt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

9.3 Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Unter den angegebenen Analysebedingungen wurden die Nachweisgrenzen in Urin aus der dreifachen Standardabweichung des Untergrundsignals für die jeweiligen Spezies ermittelt. Die Bestimmungsgrenze wurde analog aus der neunfachen Standardabweichung des Untergrundsignals ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

9.4 Störeinflüsse

Aufgrund der spektralen Interferenz von $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$ wird neben $^{75}\text{As}^+$ auch $^{77}\text{As}^+$ im Urin mitgemessen. Im unteren Konzentrationsbereich kann der breite $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$ -Peak zwischen DMA und As(III) die quantitative Bestimmung von As(III) bei Gehalten $< 1 \mu\text{g/L}$ As(III) stören. Einen ebenfalls störenden Einfluss auf die Bestimmung von DMA und As(III) hat die native Natriumchlorid-Konzentration im Urin, die üblicherweise etwa 1 % beträgt. Da die Störeinflüsse bei Natriumchloridgehalten von $< 0,2 \%$ vernachlässigbar sind, ist eine Verdünnung der Urinproben erforderlich.

Bei der Prüfung der Methode war auffällig, dass das As(V)-Signal eine geringe Störung aufzeigt, die vermutlich durch eine Akkumulation auf der analytischen Säule verursacht wurde. Trotzdem konnte eine gute Reproduzierbarkeit erreicht werden. Für Realproben besteht hier jedoch eine mögliche Fehlerquelle, da die Intensität des As(V)-Störpeaks von der Dauer der Regenerationszeit abhängt. Deshalb muss darauf geachtet werden, dass die Injektion der Proben immer mit konstanter Verzögerung nach der vorhergehenden Messung erfolgt, was bei größeren Analysenserien in der Regel gegeben ist.

2202 Biomonitoring Methods

Bedingt durch die sehr frühe Elution von Arsenobetain kann dieses Signal durch unbekannte Arsenspezies, die ebenfalls mit dem Totvolumen eluieren, überlagert werden.

Tab. 10 Ergebnisse der Teilnahme am Ringversuch G-EQUAS zur Bestimmung der Richtigkeit der Methode.

Ringversuch	Analytgehalt [$\mu\text{g As/L}$]				
	As(III)	As(V)	MMA	DMA	Arsenobetain
57/2016 8A					
Ist	<NWG	0,74	0,77	2,39	5,45
Soll	0,1	0,80	0,64	2,74	5,12
Richtigkeit [%]	–	92,5	120,3	87,2	106,4
57/2016 8B					
Ist	0,75	0,72	0,88	1,79	23,3
Soll	0,64	0,68	0,66	2,04	24,2
Richtigkeit [%]	117,2	105,9	133,3	87,7	96,2
58/2016 8A					
Ist	0,70	0,60	1,94	7,17	48,6
Soll	0,68	0,68	1,44	7,95	51,1
Richtigkeit [%]	102,9	88,2	134,7	90,2	95,1
58/2016 8B					
Ist	0,87	1,18	2,90	18,3	35,6
Soll	0,82	1,25	2,19	20,5	36,9
Richtigkeit [%]	106,1	94,4	132,4	89,0	96,5
59/2017 8A					
Ist	0,36	0,30	0,77	2,17	2,59
Soll	0,35	0,46	1,02	2,37	2,89
Richtigkeit [%]	102,9	65,2	75,5	91,6	89,6
59/2017 8B					
Ist	1,37	1,47	1,28	6,82	29,0
Soll	1,62	1,60	1,65	7,22	31,6
Richtigkeit [%]	84,6	91,9	77,6	94,5	91,8
60/2017 8A					
Ist	0,24	0,39	0,65	4,94	23,9
Soll	0,30	0,46	0,73	5,14	28,7
Richtigkeit [%]	80,0	84,8	89,0	96,1	83,3
60/2017 8B					
Ist	1,18	0,77	2,96	16,0	58,1
Soll	1,41	0,97	3,10	16,8	65,7
Richtigkeit [%]	83,7	79,4	95,5	95,2	88,4

Tab. 11 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der untersuchten Arsenspezies.

Analyt	Nachweisgrenze	Bestimmungsgrenze
	[$\mu\text{g As/L}$]	[$\mu\text{g As/L}$]
As(III)	0,03	0,09
As(V)	0,05	0,15
MMA	0,04	0,12
DMA	0,02	0,06
Arsenobetain	0,03	0,09

10 Diskussion der Methode

Methoden zur Bestimmung des toxikologisch relevanten Arsens [Schaller et al. 1991] sowie zur Bestimmung der Arsenspezies [Begerow et al. 2000] wurden in dieser Sammlung bereits publiziert. Um die toxikologisch relevante Arsenkonzentration zu bestimmen, wurde früher vielfach die Hydrid-AAS eingesetzt. Dabei können die Arsenspezies (As(III), As(V), MMA und DMA) bestimmt werden, die das gasförmige Hydrid bilden; andere organische Arsen-Verbindungen (Arsenobetain, Arsenocholin) können mit diesem Verfahren jedoch nicht erfasst werden. Bei modernen Fließinjektionsmethoden mit der AAS-Hydridtechnik ergeben sich in der Praxis oftmals Schwierigkeiten bei der Kalibrierung, da nicht alle toxikologisch relevanten Arsenspezies die gleiche Empfindlichkeit in der Bestimmung aufzeigen.

Die vorliegende Methode gestattet es, die fünf hauptsächlich im Urin vorkommenden Arsenspezies As(III), As(V), MMA, DMA und Arsenobetain simultan und zuverlässig zu bestimmen. Die Methode ist dabei hinreichend sensitiv, so dass sowohl der arbeitsmedizinisch relevante Konzentrationsbereich abgedeckt wird, als auch eine Bestimmung der umweltbedingten Hintergrundbelastung möglich ist. Bei den einzelnen Arsenspezies kann es im Niedrigdosisbereich teilweise zu Überlagerungen durch verschiedene Störsignale kommen (siehe Abschnitt 9.4). Daher wird bei Konzentrationen der einzelnen Spezies unter $5 \mu\text{g/L}$ die Verwendung der Standard-Additions-Methode zur Quantifizierung empfohlen. Für den arbeitsmedizinisch relevanten Bereich ist aber in der Regel eine externe Kalibrierung unter Verwendung des Multi-Spezies-Standards ausreichend. Neben dem hier verwendeten Gerät stehen heute eine Reihe neuerer und leistungsstärkerer ICP-MS-Systeme zur Verfügung. Diese arbeiten zur Vermeidung von Interferenzen mit Kollisionszellen bzw. dynamischen Reaktionszellen.

Für die Prüfung der Methode wurde die beschriebene Vorgehensweise leicht modifiziert. So erfolgte die chromatographische Trennung nicht über Anionenaustausch-HPLC sondern mittels Umkehrphasenchromatographie (verwendete Säule: Hamilton PRP-X100 ($250 \times 431 \text{ mm}$, $10 \mu\text{m}$) mit Hamilton PRP-X100 Vorsäule). Als mobile Phase wurde ein Gradient aus wässrigen Ammoniumdihydrogenphosphatpuffern eingesetzt. Die Validierung der Methode ergab vergleichbare Zuverlässigkeitsdaten.

Verwendete Geräte: ICP-Massenspektrometer ELAN 5000 (Perkin Elmer)

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>
- Begerow J, Dunemann L, Sur R, Emons H, Heinrich-Ramm R (2000) Arsenspezies (As(III), As(V), Monomethylarsonsäure, Dimethylarsinsäure). In: Angerer J, Schaller KH, Greim H (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 14. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
<https://doi.org/10.1002/3527600418.bi7560d0014>
- Bundesärztekammer (2014) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dt Ärztebl 111: A1583–1618
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2018) MAK- und BAT-Werte-Liste 2018, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung Nr. 54, Wiley-VCH, Weinheim
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527818396>
- Drexler H (2003) Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff). In: Lehnert G und Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 11. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
<https://doi.org/10.1002/3527600418.bb744038verd0011>
- Foà V, Colombi A, Maroni M, Buratti M, Calzaferri G (1984) The speciation of the chemical forms of arsenic in the biological monitoring of exposure to inorganic arsenic. *Sci Total Environ* 34: 241–259
- Hartwig A (Hrsg) (2015) Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff), Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 58. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
<https://doi.org/10.1002/3527600418.mb744038verd0058>
- Hartwig A (Hrsg) (2014) Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff), Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 57. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
<https://doi.org/10.1002/3527600418.mb744038verd0057>
- Heitland P und 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: 308–314
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (2012): Arsenic, Metals, Fibres and Dust. Volume 100C: 41–93
- Kalman DA, Hughes J, van Belle G, Burbacher T, Bolgiano D, Coble K, Mottet NK, Polissar L (1990) The effect of variable environmental arsenic contamination on urinary concentrations of arsenic species. *Environ Health Perspect* 89: 145–151
- Navas-Acien A, Umans JG, Howard BV, Goessler W, Francesconi KA, Crainiceanu CM, Silbergeld EK, Guallar E (2009) Urine arsenic concentrations and species excretion patterns in American Indian communities over a 10-year period: The strong heart study. *Environ Health Perspect* 117: 1428–1433

- Ochsmann E (2011) Arsen und anorganische Arsenverbindungen (mit Ausnahme von Arsenwasserstoff), Addendum. In: Drexler H und Hartwig A (Hrsg): Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 18. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
<https://doi.org/10.1002/3527600418.bb744038verd0018>
- Rivera-Núñez Z, Linder AM, Chen B, Nriagu JO (2011) Low-level determination of six arsenic species in urine by High Performance Liquid Chromatography-Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (HPLC-ICP-MS). *Anal Methods* 3: 1122–1129
- Schaller KH, Fleischer M, Angerer J, Lewalter J (1991) Arsen. In: Angerer J, Schaller KH, Henschler D (Hrsg): Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 10. Lieferung, VCH, Weinheim
<https://doi.org/10.1002/3527600418.bi744038d0010>
- 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)
- Umweltbundesamt (UBA) (2003) Stoffmonographie Arsen – Referenzwert für Urin, Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsblatt 46: 1098–1106

Entwickler der Methode: P. Schramel, B. Michalke

Prüfer der Methode: H. Emons, Th. Göen

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

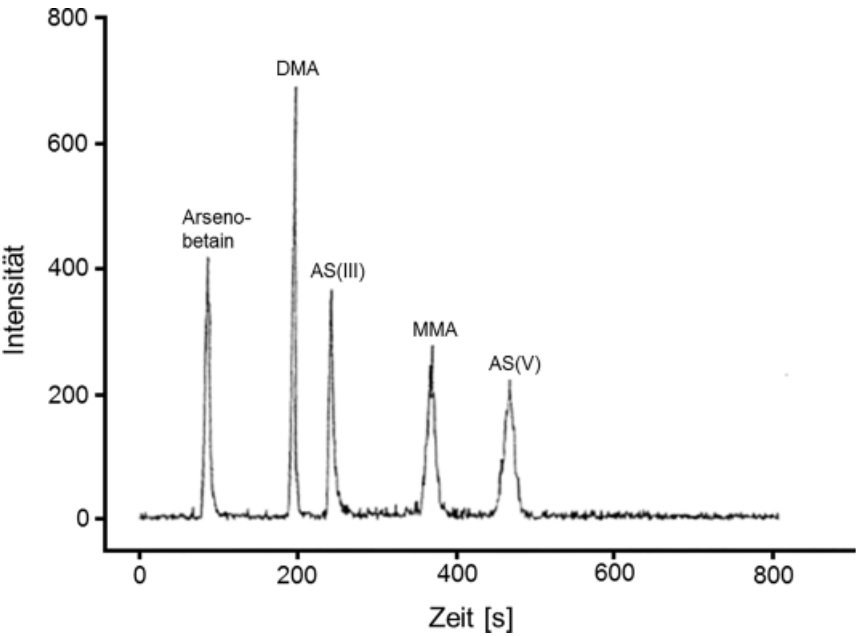


Abb. 2 Chromatogramm einer mit Standardlösungen dotierten Urinprobe.

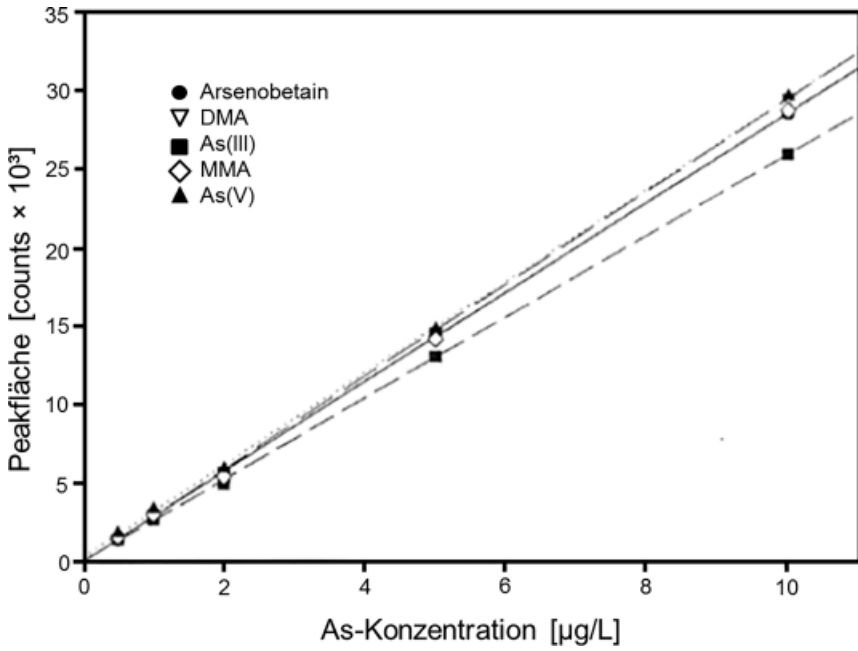


Abb. 3 Beispiele von Kalibriergeraden für die mit der vorliegenden Methode bestimmbaren Arsenspezies.