

Stoffmonographie Arsen – Referenzwert für Urin

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Arsenverbindungen sind ubiquitär in den Umweltmedien vorhanden. Anorganische Arsenverbindungen wie Arsenoxid und Arsenpentoxid stammen sowohl aus geogenen Quellen als auch aus industriellen Emissionen. Sie sind im Hinblick auf ihre chronische Toxizität und kanzerogene Wirkung von hoher umweltmedizinischer Relevanz [1, 2]. Organische Arsenverbindungen werden von biologisch aktiven Systemen gebildet und kommen besonders reichlich in Meerestieren vor. Sie wurden bisher als wenig toxisch eingeschätzt.

Die aktuelle korporale Belastung des Menschen über die verschiedenen Expositionspfade kann durch Bestimmung der Arsenkonzentration im Urin abgeschätzt werden. Die Analytik muss mit einer für das Human-Biomonitoring validierten Methode erfolgen.

Vorkommen und Verwendung

Vorkommen in Umweltmedien

Arsen ist natürlicher Bestandteil der Erdkruste mit einem durchschnittlichen Anteil von 2–5 mg/kg. Die stärkste natürliche Emission erfolgt durch Vulkanausbrüche, daneben spielt die Verwitterung eine Rolle. Anthropogene Emissionen entstehen hauptsächlich durch den Einsatz von fossilen Roh- und Brennstoffen (mit natürlichen Arsengehalten) in thermischen Prozessen, begünstigt durch die hohe Flüchtigkeit von Arsenoxiden. Wichtige Emittenten sind die Nichteisenmetallerzeugung (insbesondere die Verhüttung von Kupfer), Eisen- und Stahlerzeugung, Steine/Erden mit Glaserzeugung sowie Hausfeuerungsanlagen. Die

Abfallverbrennung trägt heute nur geringfügig zur Gesamtarsenemission bei.

In der Luft liegt Arsen meist in partikulärer Form als As_2O_3 vor [3]. In der Umgebung von Kupferhütten oder (Kohle-)Kraftwerken konnten vor einigen Dekaden Konzentrationen zwischen 1,4 und $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gemessen werden. Im letzten Jahrzehnt ist die Arsenemission durch Immissionschutzmaßnahmen und abnehmenden Einsatz rückläufig. Die geschätzten Emissionen aus dem Kfz-Verkehr und stationären Quellen betragen im Jahr 1990 in den alten Bundesländern 20 t und 100 t in den neuen Bundesländern [4]. Die Außenluftkonzentrationen für Arsen liegen in wenig belasteten Gebieten zwischen 0,5 und $1 \text{ ng As}/\text{m}^3$ und nahe Emittenten bis $15 \text{ ng As}/\text{m}^3$ [5].

In natürlichen Böden findet man Arsengehalte meist zwischen 0,1 und 20 mg/kg. Geogen bedingt, können die Gehalte auch über 100 mg/kg liegen. Kontaminierte Böden, z. B. im Umfeld von Kupferhütten und ehemaligen Arsenproduktionsstätten, können mehr als 1.000 mg/kg enthalten [3, 6, 7, 8]. Ähnlich hohe Konzentrationen können nach Anwendung von arsenhaltigen Herbiziden auf landwirtschaftlich genutzten Flächen vorkommen [2]. Über die chemische Form des Arsens im Boden ist wenig bekannt. Es ist anzunehmen, dass durch die biologische Aktivität ein Teil in der organischen Form vorliegt [9].

Die Gehalte von Arsen im Grundwasser sind stark durch geologische und örtliche Gegebenheiten beeinflusst [10, 11]. In Grund- und Oberflächengewässern hängt das Verhältnis zwischen As(III) und As(V) vom Redoxpotenzial ab. In Grundwässern können in Abhän-

gigkeit von den Sauerstoffverhältnissen bis 50% des Gesamtarsens in der dreiwertigen Form gefunden werden [12].

Arsen ist in Deutschland im Wesentlichen an Gesteine des Buntsandsteins (Trias) und des Rotliegendes (Perm) gebunden. In arsenreichen Gebieten kann sich regional eine überdurchschnittliche Belastung mit anorganischem Arsen aus Trinkwasser ergeben. Wegen der oxidativen Aufbereitung wird im Trinkwasser meist etwa 80–90% des Gesamtarsens in der fünfwertigen Form gefunden. Der Grenzwert der Trinkwasserverordnung von $10 \mu\text{g}/\text{l}$ wird in aller Regel weit unterschritten. Die mittleren Gehalte von Arsen im häuslichen Trinkwasser (Stagnationsprobe) der 18- bis 69-jährigen Bevölkerung liegen nach dem Umweltsurvey 1998 bei $0,4 \mu\text{g}/\text{l}$ [13]. In einigen Gegenden der Welt sind jedoch sehr hohe Arsengehalte im Bereich von 100–1.000 $\mu\text{g}/\text{l}$ Trinkwasser entdeckt worden.

Höhere Arsengehalte (bis über $50 \mu\text{g}/\text{l}$) kommen in Deutschland vereinzelt geogen bedingt in Heilquellen vor. Der Grenzwert der Mineralwasserverordnung von 1991 liegt für natürliche Mineralwässer, Quell- und Tafelwasser bei $50 \mu\text{g}/\text{l}$ und für Wasser zur Zubereitung von Säuglingsnahrung bei $5 \mu\text{g}/\text{l}$. Arsengehalte in Fertiggetränken liegen üblicherweise weit unter $10 \mu\text{g}/\text{l}$.

Die meisten Lebensmittel enthalten weniger als $2,5 \mu\text{g}$ Arsen pro kg. Meeresfrüchte und manche Seefische weisen deutlich höhere Arsengehalte auf. Diese liegen größtenteils als organische Verbindungen, z. B. als Arsenobetain oder Arsenocholin vor, die im Meerestier an-

gereichert werden [14]. Die Konzentrationsangaben liegen für Meeresfrüchte im Bereich von 1–15 mg/kg Frischgewicht (normal) bis zu 150 mg/kg (belastetes Gewässer), für Salzwasserfisch um 3 mg/kg. Süßwasserfische enthalten dagegen nur etwa 0,3 mg/kg. Bei den übrigen Lebensmitteln liegen heute die Arsenkonzentrationen meist unterhalb der Nachweisgrenze von 0,05 mg/kg Frischgewicht [15]. Die Arsengehalte in Frauenmilch sind meist niedrig (<0,3 µg/l) [16]. Arsen ist als Bestandteil von Schädlingsbekämpfungsmitteln im Weinbau seit 1942 in Deutschland verboten. Erhöhte Gehalte in importiertem Wein können jedoch vorkommen.

Verwendung

Die natürlich vorkommenden Arsensulfide Auripigment und Realgar wurden schon im antiken Ägypten als gelbe Farbe, Schminke und Hilfsmittel in der Lederindustrie eingesetzt. Auripigment war in der Alchemie bedeutsam, da es beim Reiben an Silber einen Goldglanz bildet.

In der industriellen Produktion hat der Einsatz von Arsen trioxid bei der Zinkelektrolyse und der Glasherstellung mengenmäßig die größte Bedeutung. Heute wird Arsen auch zur Herstellung von speziellen Metalllegierungen verwendet. Wichtig ist der Einsatz von Gallium- oder Indiumarsenid in der Halbleitertechnik. In der Bundesrepublik ist die Verwendung von Arsen aufgrund der Gefahrstoffverordnung (1986) in weiten Bereichen eingeschränkt. Arbeitsstoffe, die mehr als 0,3 Gew.-% Arsen enthalten, dürfen in vielen Bereichen nicht verwendet werden.

In der Medizin wurden Arsenpräparate seit Hippokrates' Zeiten beschrieben. Fowler-Lösung (Kaliumarsenit mit etwa 1% Arsen trioxid) wird in der Psoriasisbehandlung eingesetzt. Zu Anfang dieses Jahrhunderts brachte die Einführung von organischen Arsenverbindungen wie Salvarsan einen Durchbruch in der Behandlung zahlreicher bakterieller Erkrankungen wie Syphilis. Die Suche nach neuen wirksamen arsenhaltigen Mitteln führte zur Synthese von über 30.000 Arsenverbindungen. Jedoch wurden Arsenverbindungen durch Antibiotika fast vollständig abgelöst. Heute sind weltweit nur noch einige Präparate verfügbar, z. B. Melarsoprol zur Behandlung der Schlafkrankheit. Einige Homöopathika enthal-

ten Arsenik oder andere Arsenverbindungen. In asiatischen Heilmitteln wurden z. T. toxisch hohe Arsenkonzentrationen gefunden. Hoch dosiertes Arsen trioxid wird neuerdings in der Chemotherapie von Leukämien eingesetzt [17].

Arsenverbindungen wurden im 1. Weltkrieg als Kampfstoffe eingesetzt. Lewisit ist eine chlororganische Arsenverbindung, die durch Vernetzung von körpereigenen Sulfhydrylgruppen das Gewebe sowohl lokal (Haut, Atemwege, Auge) als auch nach rascher systemischer Aufnahme in den inneren Organen zerstört. Als Antidot wurde das BAL (Britisch-Anti-Lewisit) entwickelt, eine Verbindung, die durch ihre Sulfhydrylgruppen Arsenverbindungen abfängt.

Arsenhaltige Pestizide waren früher weltweit üblich (z. B. Arsen trioxid), sind aber in der Bundesrepublik Deutschland seit 1974 verboten. Rückstände in Importwaren sind allerdings nicht auszuschließen. Eine Mischung aus Arsen-, Kupfer- und Chromsalzen wird zur Konservierung von Holz im Hochdruckverfahren eingesetzt.

Übliche Expositionen

Aufnahme durch Lebensmittel

Die durchschnittliche wöchentliche Aufnahme von anorganischen Arsenverbindungen über Lebensmittel und Trinkwasser wird für Erwachsene in Deutschland auf 1 µg/kg pro kg Körpergewicht und Woche geschätzt [18]. Dies liegt unter dem PTWI-Wert der Weltgesundheitsorganisation (15 µg/kg Körpergewicht und Woche), der nicht die kanzerogenen Wirkungen berücksichtigt, aber über dem RfD-Wert von 0,3 µg/kg und Tag der US-Umweltbehörde EPA. Mit der Fischnahrung werden nur untergeordnete Mengen anorganisches Arsen aufgenommen [19]. Frühere Studien kamen zu anderen Ergebnissen, jedoch wurden damals Analyseverfahren angewandt, die die verschiedenen Arsenpezies nicht spezifisch und zuverlässig erfassen konnten [20].

Organische Arsenverbindungen nimmt der Mensch besonders mit Fischnahrung und Meeresfrüchten auf. Arsenobetain und Arsenocholin stellen den größten Anteil des mit der Fischnahrung aufgenommenen Arsens dar. Es folgen dann Dimethylarsinsäure (DMAA) [19] sowie Trimethylarsenoxid (TMAO) und Trimethylarsin (TMA) [21].

Andere Aufnahmewege

Die inhalative Aufnahme von Arsen beträgt im Allgemeinen weniger als 0,1 µg/Tag. Rauchen spielt bei der Arsenaufnahme eine untergeordnete Rolle [22]. Die Arsenaufnahme über Boden- und Staubingestion ist für nicht besonders exponierte Personen in unseren Regionen vernachlässigbar, spielt aber bei Kindern auf arsenreichen Böden eine Rolle, besonders in Trockengebieten mit Bodenverwehungen [23, 24]. Arsenhaltige Arzneimittel (s. oben) können zu sehr hohen Expositionen führen.

Kinetik

Systemische Aufnahme

Oral aufgenommene organische und anorganische Arsenverbindungen werden im Magen-Darm-Trakt rasch und effektiv (etwa 45–90%) resorbiert [25, 26]. Schwerlösliche Arsenverbindungen werden im Allgemeinen weniger resorbiert als leichtlösliche. Da Arsen in der Luft partikulär vorliegt, verläuft dessen pulmonale Aufnahme in einem zweistufigen Prozess, bestehend aus der Partikeldeposition und der anschließenden Resorption. Der erste Prozess wird durch die Partikelgrößenverteilung bestimmt und der zweite durch die Löslichkeit der inhalierten Arsenverbindung. Obwohl verschiedene tierexperimentelle Ergebnisse [27, 28, 29] und Untersuchungen am Arbeitsplatz [30, 31, 32] vorliegen, ist es nicht möglich, pauschale Aufnahmequoten anzugeben. Als mittlere Aufnahme kann man eine Deposition von 40% und eine Resorption von 30% annehmen. Die dermale Resorption ist je nach chemischer Form verschieden und liegt zwischen <1% bei verschiedenen anorganischen Arsenverbindungen und wenigen Prozent bei verschiedenen organischen Arsenverbindungen [33, 34, 35].

Verteilung, Speicherung

Resorbiertes anorganisches Arsen (III) und Arsen (V) wird rasch in den Organen verteilt. Nach 24 h findet man etwa 1% der aufgenommenen Menge im Blut. Der größte Anteil befindet sich in Muskel, Knochen, Nieren und Lunge, überwiegend als Arsen (III). Bei chronischer Aufnahme akkumuliert Arsen vor allem in keratin- bzw. sulfhydrylreichen Geweben wie Haaren, Nägeln und Haut. Mono-

methylarsonsäure (MMAA) und Dimethylarsinsäure (DMAA) binden kaum an Gewebe. Arsen passiert ungehindert die Plazentaschranke. Der Übergang in die Muttermilch ist gering [36].

Metabolismus, Ausscheidung

Organische Arsenverbindungen, die mit Fisch und Meerestieren aufgenommen werden, wie Arsenobetain, Dimethylarsinsäure, Trimethylarsenoxid und Trimethylarsin werden vom Menschen fast unverändert innerhalb von etwa 2–3 Tagen weitgehend renal eliminiert. Arsenzucker, die in Meerespflanzen und in Algennahrung reichlich vorkommen, werden im Säuger teilweise metabolisiert und weisen eine etwas längere Halbwertszeit auf [37].

Anorganische Arsenverbindungen werden in der menschlichen Leber zu einem erheblichen Anteil zu Monomethylarsonsäure (MMAA) und Dimethylarsinsäure (DMAA) methyliert [38]. MMAA und DMAA werden rasch renal eliminiert. In der Bilanz werden beim Menschen etwa 10–20% des anorganischen Arsens als As (III)+As (V) ausgeschieden, etwa 15–25% als Monomethylarsonsäure und 30–60% als Dimethylarsinsäure [39, 40]. Die quantitativen Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen variieren stark. Ein Teil des Arsens wird in die Galle ausgeschieden [26]. Insgesamt gibt es eine hohe Variabilität zwischen Individuen.

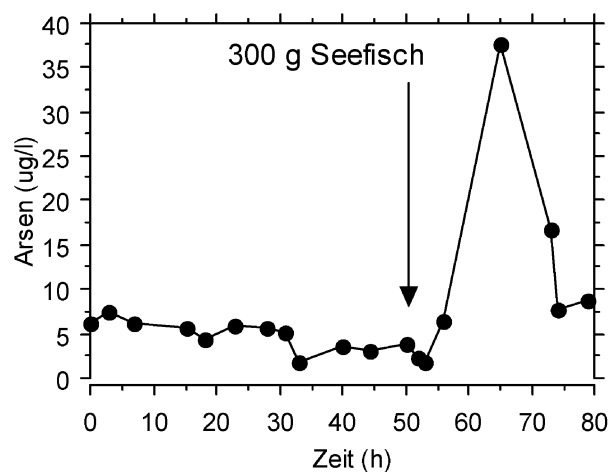
Als Folge der vielen Kompartimente und metabolischen Formen verläuft die Elimination in mehreren Phasen. Der überwiegende Teil wird mit einer Halbwertszeit je nach Arsenverbindung von einem bis zu wenigen Tagen ausgeschieden, ein kleiner Teil mit einer Halbwertszeit bis zu etwa einem Monat [25, 41, 42]. Ergebnisse von Tierversuchen sind nicht direkt auf den Menschen übertragbar, da der Arsenmetabolismus erhebliche Speziesunterschiede aufweist [39, 43]. Abbildung 1 zeigt beispielhaft den Verlauf der Arsenkonzentration im Urin nach Genuss von Seefisch (Heilbutt) bei einem 50-jährigen Probanden.

Wirkungen auf den Menschen

Mechanismen

Zu den toxischen Wirkungen von Arsen tragen verschiedene molekulare Mechanismen bei:

Abb. 1 ▶ Verlauf der Arsenkonzentration im Urin nach Genuss von Seefisch (Heilbutt) bei einem 50-jährigen Probanden (Hydrid-Batch-Methode)



- ▶ Hemmung der zellulären ATP-Bildung infolge Konkurrenz mit Phosphat (akut),
- ▶ Hemmung der Sulfhydrylgruppen in Enzymen,
- ▶ Schädigung der Chromosomen.

Während anorganische Arsenverbindungen aufgrund dieser Mechanismen eine hohe akute und chronische Toxizität aufweisen, wurde die Toxizität von organischen Arsenverbindungen bisher als sehr gering eingestuft. Diese Anschauung muss möglicherweise revidiert werden, da neuere Befunde zeigen, dass MMAA und DMAA, die im menschlichen Körper aus anorganischem und vermutlich auch organischem Arsen [44] entstehen, zelltoxisch sind [45], ein DNA-schädigendes Potenzial aufweisen [46] und im Tierversuch Hauttumore (DMAA) fördert [47]. Aus diesen ersten Befunden können noch keine Neueinschätzungen bezüglich der Bedeutung für den Menschen vorgenommen werden.

Akute Wirkungen

Akute Wirkungen haben zwar keine umweltmedizinische, aber eine forensische und arbeitsmedizinische Bedeutung. Dabei spielt der Nachweis durch Human-Biomonitoring eine wichtige Rolle. Anorganische Arsen-(III-)Verbindungen wurden aufgrund ihrer hohen akuten Toxizität über Jahrhunderte als Mordgift verwendet. Arsen (III) ist mobiler und aufgrund seiner besseren Bioverfügbarkeit 2- bis 10-mal toxischer als Arsen (V). Die orale Aufnahme von 0,1 g (Arsen III) kann tödlich sein. Kurz nach der Aufnahme treten schwere Durchfä-

le und Erbrechen ein, begleitet von knoblauchartigem Körpergeruch und neurologischen Symptomen. Die Blutkapillaren werden durchlässig, das Blut dickt ein. Es schließen sich Schocksymptomatik und ein Nierenversagen an.

Die inhalative Aufnahme des hochgiftigen Gases Arsin bei Unfällen führt nach einem Intervall von einigen Stunden zu einer massiven Hämolyse, deren frühes Zeichen ein rot gefärbter Harn ist. Arsenhaltige Reizkampfstoffe führen zu schweren Schädigungen der Haut und Schleimhäute und nach systemischer Aufnahme zu einem allgemeinen Organversagen.

Chronische Wirkungen

Nicht-Krebserkrankungen

Bei längerfristiger erhöhter Aufnahme von anorganischen Arsenverbindungen, z. B. durch stark belastetes Trinkwasser, kommt es zu Polyneuropathie mit schmerzhaften peripheren Parästhesien sowie Hautveränderungen. Letztere machen sich in einer veränderten Pigmentierung, Hyperkeratosen der Haut und weißen Querstreifen in den Nägeln bemerkbar. Schädigungen der Blutgefäße mit Durchblutungsstörungen wurden endemisch unter anderem in Taiwan beobachtet und als „blackfoot disease“ bekannt [48].

In den letzten Jahren wurden in verschiedenen Regionen der Erde, besonders auch in Bangladesh und West-Bengalen, sehr hohe Arsenbelastungen im Trinkwasser als großes umweltmedizinisches Problem erkannt [11, 49, 50]. In Bangladesh fanden sich bei 37% der untersuchten Brunnen Konzentrationen von

über 50 µg Arsen pro Liter. 20% der Bevölkerung hatten arsentypische Veränderungen der Haut, begleitet von hohen Inzidenzen an allgemeiner Schwäche und neurologischen Erscheinungen. Über 100 Millionen Menschen sind dort von den hohen Arsenbelastungen betroffen.

Krebserkrankungen

Arsen ist ein Krebs erzeugender Stoff, wobei der Mechanismus der Krebs auslösenden Wirkung noch unklar ist. Arsen ist kein chemisches Mutagen, d.h., es greift die DNA nicht direkt an. Es führt aber in vitro und in vivo zu chromosomalen Mutationen [15, 51]. Hinzu kommt die Hemmung von DNA-Reparaturmechanismen. Aufgrund der kürzlich beschriebenen DNA-Schädigung auch durch DMAA und MMAA ist nicht auszuschließen, dass organische Arsenverbindungen ebenfalls zur Kanzerogenität beitragen können.

Hautkrebs (Basal- und Plattenepithelzellkarzinome) ist die charakteristische Erkrankung von Menschen mit hoher oraler Arsenbelastung. Erhöhte Inzidenzen fanden sich bei Patienten, die wegen einer Schuppenflechte mit der arsenhaltigen Fowler-Lösung behandelt wurden, bei Weingärtnern, die nach Ausbringen arsenhaltiger Pestizide durch Weingenuss (hoch belasteter Haustrunk) mit Arsenrückständen belastet waren, bei Arbeitern in Kupferhütten und bei Menschen in Ostasien, Indien und Südamerika, deren Trinkwasser stark mit Arsen verunreinigt ist [2].

Lungenkrebs ist der kritische Endpunkt nach inhalativer Aufnahme von Arsen (III) und (V) [52, 53]. Die Existenz einer Wirkungsschwelle, die für den oralen Pfad z. T. diskutiert wurde, wird für den inhalativen Pfad nicht angenommen. Wahrscheinlich hängen die Lungentumore mit einer lang andauernden Arsenfreisetzung aus den in den Lungen deponierten Partikeln zusammen. Nach Einschätzung des Länderausschusses für Immissionsschutz gehört Arsen zu den bedeutsamen Außenluftkanzerogenen [54]. Lungenkrebs [55, 56] sowie Blasen-, Nieren- und Leberkrebs sollen auch durch arsenreiches Trinkwasser begünstigt werden [57].

Umweltmedizinische Relevanz

Die Arsenbelastung in den Umweltmedien ist in Mitteleuropa und in Deutschland durch regulatorische Maßnahmen

in den letzten Jahrzehnten stark reduziert worden. Dennoch wird dem Arsen eine erhebliche umweltmedizinische Bedeutung zugeschrieben. Wenn man die oralen und inhalativen unit-risk-Werte der US-EPA (s. Abschnitt „Grenzwerte, Richtwerte, Empfehlungen“) zugrunde legt, so ergibt sich ein nach umweltmedizinischen Maßstäben merkliches Krebsrisiko. Viel dramatischer wird die Situation in arsenreichen Gegenden der Welt eingeschätzt, wo die Exposition 100fach über derjenigen in Deutschland liegen kann. Insofern gehört Arsen weltweit zu den bedeutsamen Umweltschadstoffen.

Bestimmung von Arsen im Human-Biomonitoring

Biologisches Material

Die innere Arsenbelastung des Menschen erfasst man heute üblicherweise durch die Bestimmung dieses Elements und seiner Verbindungen im Urin. Die Arsenbestimmung im Blut hat praktisch keine Bedeutung. Die Halbwertszeiten des Arsens im Blut sind nur kurz, sodass die Konzentrationen im Blut niedrig sind und eine empfindliche und zuverlässige Abschätzung der internen Arsenbelastung nicht zulassen. Haar- und Nagelanalysen haben einen Stellenwert in der forensischen und epidemiologischen Untersuchung zur Abschätzung einer weiter zurückliegenden Arsenaufnahme [58].

Standard-Bestimmung mit der Hydridtechnik/Atomabsorptionsspektrometrie

Das Hydridverfahren

Zur Bestimmung von Arsen im Urin wird heute überwiegend die so genannte Hydridatomabsorption (Hydrid-AAS) eingesetzt. Dabei gelangen anorganische Arsenverbindungen sowie MMAA, DMAA, TMAO und TMA bei hinreichender Vorreduktion gemeinsam zum Nachweis. Arsenobetain und Arsenocholin werden mit dieser Methode nicht erfasst [59, 60]. Die im Harn analytisch nachweisbaren Arsenkonzentrationen hängen ab von der:

- ▶ Menge des aufgenommenen anorganischen Arsens,
- ▶ Menge der aufgenommenen organischen Arsenverbindungen,

- ▶ Art der Probenahme und Aufarbeitung und
- ▶ Art des angewandten Analyseverfahrens.

Bei der Anwendung der Hydrid-AAS wird die im Harn ausgeschiedene Arsenkonzentration nur dann die innere Belastung durch anorganisches Arsen angemessen abbilden, wenn sichergestellt werden kann, dass das Messergebnis nicht durch die Arsenaufnahme mit Fischen und Meeresfrüchten beeinträchtigt ist. Dies kann unterstellt werden, wenn der Proband mindestens 3 Tage keine Fischnahrung zu sich genommen hat.

Präanalytische Phase

Vor der Urinabgabe sollte der Proband drei Tage lang weder Fisch noch Meeresfrüchte, wie z.B. Muscheln, Krabben, Krebse etc., zu sich genommen haben. Für die Urinuntersuchung sollte nach Möglichkeit eine 24-Stunden-Harnprobe verwendet werden. Wenn unter Praxisbedingungen die Sammlung vollständiger Tagesurinproben nicht sicher gewährleistet werden kann, sollte für die Arsenbestimmung eine Morgenurinprobe verwendet werden. Die Sammel- und Transportgefäße müssen dekontaminiert sein. Nach der Abgabe sollte der Urin unmittelbar an das Analysenlabor gesandt werden. Falls unumgänglich, können die Proben bis zu 48 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden. Bei längerer Lagerzeit empfiehlt sich eine Aufbewahrung in einem Tiefkühlschrank (ca. -18°C). Unter diesen Bedingungen können die Proben bis zu einem halben Jahr aufbewahrt werden.

Analytische Phase

Vor der weiteren Aufbereitung werden die gekühlten Urinproben auf Raumtemperatur gebracht. Vor der Aliquotierung werden die Proben kräftig geschüttelt, sodass sich etwa auftretendes Sediment gleichmäßig im Volumen verteilt. Zur Bestimmung von Arsen im Urin mittels der Hydrid-AAS (Batch-Verfahren) steht eine Methode zur Verfügung, die hinsichtlich ihrer analytischen Zuverlässigkeit und Nachvollziehbarkeit geprüft ist [60]. Bei dieser Methode, die so oder ähnlich weltweit angewandt wird, wird der Urin in salzsaurer Lösung mit Natriumborhydrid umgesetzt.

Die flüchtigen Arsenhydride werden in eine Quarzküvette überführt, die sich im Strahlengang eines Atomabsorptionsspektrometers befindet. Dort werden die Hydride thermisch zersetzt und die durch Arsen verursachte Extinktion instrumentell gemessen. Die Auswertung der Analyseergebnisse erfolgt über Standardadditionsverfahren. Die mit dieser Methode erzielbare Nachweisgrenze liegt bei 1 µg/l.

FIAS-Systeme

Zur Vermeidung des zeitaufwändigen diskontinuierlichen Batch-Verfahrens erfolgt die Probenaufgabe bei der Hydridtechnik in vielen Laboratorien zunehmend durch automatisierte Flow-Injection-Systeme (FIAS), bei denen die Reagenzien der zu analysierenden Probe automatisch zugegeben werden. Bei der Verwendung solcher Systeme zur Arsenbestimmung im Urin werden nach allgemeiner Erfahrung im Vergleich zum Batch-Verfahren stark abweichende und systematisch zu niedrige Werte erzielt. Dies dürfte daran liegen, dass sich mit diesem System die schwerer hydrierbaren Arsenspezies leicht dem Nachweis entziehen. Bei der Verwendung von FIAS-Systemen muss dieser Fehlermöglichkeit durch eine eingehende Validierung der Methode evtl. auch durch eine entsprechende Vorreduktion und eine intensive Qualitätssicherung begegnet werden. Diese Methode erscheint deswegen derzeit nicht für das routinemäßige Human-Biomonitoring von Arsen geeignet.

Qualitätssicherung

Für die Arsenbestimmung im Urin gelten die allgemeinen Regeln der Qualitätssicherung im Human-Biomonitoring [61]. Zur laborinternen Qualitätssicherung stehen käufliche Kontrollmaterialien zur Verfügung. Ringversuche zur laborexternen Prüfung der Richtigkeit werden auf internationaler Ebene von der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) sowie vom Centre de Toxicologie Quebec angeboten. Die von der DGAUM durchgeführten Ringuntersuchungen zeigen, dass Laboratorien mit gültigen Zertifikaten Ergebnisse erzielen, die im Konzentrationsbereich von 3–4 µg Arsen/l Harn maximal 30% vom Sollwert abweichen [62]. Bei höheren Konzentrationen betragen die Abwei-

chungen zertifizierter Laboratorien weniger als 20% [63]. Hoch qualifizierte Laboratorien (Referenzlaboratorien) erzielen Ergebnisse, die in den angegebenen Konzentrationsbereichen maximal 10 bzw. 6% vom Sollwert abweichen.

Analytische Bestimmung der unterschiedlichen Arsenspezies in Harn (Speziation)

Im Schrifttum findet sich heute eine Reihe von analytischen Methoden, mit denen die im Urin ausgeschiedenen unterschiedlichen organischen und anorganischen Arsenverbindungen zunächst chromatographisch getrennt und anschließend mittels AAS oder ICP-MS bestimmt werden können [64, 65, 66, 67, 68, 69].

Mittlerweile hat auch die DFG eine dem Stand der Technik entsprechende Methode zur Bestimmung von Arsenspezies veröffentlicht [70]. Es handelt sich um ein Verfahren, bei dem die einzelnen Arsenspezies zunächst hochdruckflüssigkeitschromatographisch getrennt und nach Überführung in die jeweiligen Arsenhydride atomabsorptionsspektrometrisch bestimmt werden. Mit dieser Methode gelingt es, As (III), As (V), MMAA und DMAA in einem Analysenlauf zu bestimmen. Dabei handelt es sich um diejenigen Arsenspezies, die für toxikologisch bedeutsam gehalten werden. Arsenocholin und Arsenobetain werden mit dieser Methode nicht erfasst. Die Nachweisgrenzen liegen bei 0,9 [As (III)], 2,3 (DMAA), 1,4 (MMAA) und 2,0 [As (V)] µg Arsen/l Urin. Bei diesem Verfahren werden die in einer Analysenserie erzielbaren Präzisionen mit Werten zwischen 4 und 8% angegeben.

In ersten Ringversuchen der DGAUM zum Nachweis von Arsenspezies im Urin liegen die Toleranzbereiche (3fache Standardabweichung der Referenzlaboratorien) zwischen 25 und 36%. Dies betrifft

Konzentrationen, die mit Werten zwischen 10 und 40 µg/l eher dem arbeitsmedizinischen Konzentrationsbereich entsprechen. Für den umweltmedizinischen Bereich sind die derzeitigen Nachweisgrenzen solcher Methoden nicht befriedigend, und zudem sind zurzeit nur wenige Laboratorien in der Lage, derartige Bestimmungen durchzuführen.

Der Vorteil der Arsenspeziation besteht ganz offenbar darin, die unterschiedlich toxischen Arsenverbindungen getrennt erfassen und bewerten zu können. Allerdings ist zu bedenken, dass anorganische Arsenverbindungen im menschlichen Körper methyliert werden. Sollte man sich deshalb bei der toxikologischen Bewertung allein auf die Konzentration von As (III) und As (V) stützen, würde man das Gesundheitsrisiko wahrscheinlich unterschätzen. Auch führt die Arsenspeziation nicht zu einer Lösung des Problems, das mit der Aufnahme organischer Arsenverbindungen mit Fischen und Meeresfrüchten verbunden ist. Auch bei der Anwendung der Arsenspeziesanalyse darf die Urinabgabe frühestens 3 Tage nach der letzten Fischmahlzeit stattfinden, um zu Ergebnissen zu gelangen, die hinsichtlich ihrer gesundheitlichen Relevanz beurteilt werden können.

Bestimmung des gesamten im Harn ausgeschiedenen Arsens

Mit den heute verfügbaren Methoden der instrumentellen Analytik kann auch die gesamte im Urin ausgeschiedene Arsenmenge bestimmt werden. Dazu werden die Harnproben in der Regel zunächst einer Mineralisierung mittels oxidierender Säuren unterworfen. Danach liegt das Arsen in Form anorganischer Ionen vor. Diese lassen sich mit der oben beschriebenen Hydridtechnik ebenso wie mit der ICP-MS bestimmen. Die Bestimmung des Gesamtarsengehaltes ist speziellen Frage-

Tabelle 1
Arsengehalte im Urin von 18- bis 69-Jährigen ohne Fischverzehr innerhalb von 48 Stunden vor der Probennahme – 95%-Konfidenzintervalle für 95. Populationsperzentile [73]

	Alter	N	KI 95. PP
µg As/l Urin	18–69	3924	14,9–16,3

N Stichprobenumfang; KI 95. PP approximatives 95%-Konfidenzintervall für 95. Populationsperzentile.

stellungen, wie etwa der Bilanzierung aufgenommenen und ausgeschiedener Arsenmengen, vorbehalten. Für die umweltmedizinische Praxis wird dem Gesamtarsengehalt derzeit eine geringe Bedeutung zugemessen, weil in ihm auch die als weniger toxisch angesehenen Arsenspezies enthalten sind. Die Bestimmung von Gesamtarsen im Urin liefert bei Gruppenuntersuchungen ohne Fischkarenz etwa 3fach höhere Medianwerte als die Batch-Methode. Nach einer mindestens 3-tägigen Fischkarenz entsprechen sich die Werte weitgehend.

Indikation zum Human-Biomonitoring

Eine Indikation zum Human-Biomonitoring kann bevölkerungs- und individualmedizinisch bestehen. Sie ist bei Bevölkerungsgruppen gegeben, bei denen zu prüfen ist, ob sie einer erhöhten Belastung durch Arsen ausgesetzt sind. Dabei kann es sich z. B. um industrielle Emissionen oder um nahrungsbedingte Arsenaufnahmen handeln. In diesen Fällen erlaubt es das Biomonitoring, eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhte innere Belastung zu objektivieren. Auch bei Einzelpersonen kann eine Arsenbestimmung im Urin angezeigt sein, wenn aufgrund von Anamnese und Umgebungsuntersuchungen eine erhöhte Exposition angenommen wird, deren Höhe abzuklären ist.

Darüber hinaus ist das Human-Biomonitoring die Diagnostik der Wahl, um im Falle eines Arsen-Intoxikationsverdachtes, sei es chronisch (Polyneuropathien, Schmerzen in den Händen) oder akut (Durchfälle, Erbrechen, knoblauchartiger Körpergeruch, neurologische Zeichen), eine sichere Abklärung herbeizuführen.

Interpretation von Human-Biomonitoringbefunden

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss bedacht werden, dass die Arsenkonzentration im Urin nur die kurzfristig zurückliegende Arsenaufnahme widerspiegelt und deswegen Rückschlüsse auf ein chronisches Risiko nicht ohne weiteres zulässt. Beim Vergleich mit Befunden aus der Literatur ist zu prüfen, ob Gesamtarsen oder hydrierbare Arsenspezies erfasst worden sind.

Referenzwerte für Arsen

Ableitung eines Referenzwertes

Der Referenzwert entspricht dem 95. Populationsperzentil der Arsenkonzentration in der Bevölkerung [71]. Die Ableitung der Referenzwerte für Arsen im Urin erfolgte auf Basis der bevölkerungsrepräsentativen Erhebung des Umwelt-Surveys 1998 an Erwachsenen [72, 73], die mindestens 48 Stunden vor der Probenahme keinen Fisch verzehrt haben. Da für Kinder keine bevölkerungsrepräsentativen Daten vorliegen, kann kein Referenzwert für Kinder abgeleitet werden.

Der Umweltsurvey wurde bei einer nach Gemeindegröße, Alter und Geschlecht repräsentativen Querschnittsstichprobe (N=4.741 Personen) der 18- bis 69-jährigen Bevölkerung in Deutschland im Zeitraum vom Oktober 1997–März 1999 durchgeführt [72, 73]. Die Bestimmung von Arsen im Morgenurin erfolgte in Anlehnung an standardisierte Methoden [70] mithilfe der Hydrid-Batch-Technik und einer Bestimmungsgrenze von 0,6 µg/l [73].

Als statistische Grundlage für die Ableitung der Referenzwerte werden in Anlehnung an die Richtlinie der IUPAC [74] die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle (KI) der 95. Populationsperzentile (PP) berechnet. In Tabelle 1 sind die entsprechenden Kennwerte für Arsen im Urin (µg/l) für die 18- bis 69-jährige Bevölkerung in Deutschland wiedergegeben.

Als Referenzwert wird festgelegt: Erwachsene (18–69 Jahre) ohne Fischverzehr 48 Stunden vor der Probenahme: 15 µg/l Urin.

Für Erwachsene, die (entgegen den Probenahmeempfehlungen) in den letzten 48 Stunden Fisch oder Meeresfrüchte zu sich genommen haben, liegt das 95. Perzentil etwa 2- bis 3fach höher.

Die Arsenkonzentrationen in Abhängigkeit vom Fischverzehr sind in Tabelle 2 dargestellt, dem stärksten Prädiktor auf die Arsenausscheidung über den Urin der Allgemeinbevölkerung.

Da die Arsenausscheidung über den Urin stark in Abhängigkeit des Fischverzehrs variiert, werden zusätzliche Umweltbelastungen schwer erkennbar. Deswegen und wegen der angenommenen geringeren toxikologischen Bedeutung der organischen Arsenverbindungen kam die Kommission überein, Referenzwerte für Arsen im Urin für Personen, die mindestens 48 Stunden vor der Probenahme keinen Fisch/keine Meeresfrüchte verzehrt haben, festzulegen.

Einflussfaktoren auf die Arsenkonzentration im Urin

Bei dem Teilkollektiv des Umwelt-Surveys, das angab, in den 48 Stunden vor der Probenahme keinen Fisch verzehrt zu haben, wurden signifikante Zusammenhänge ($p \leq 0,001$) zwischen dem Arsengehalt im Urin (sowohl volumen- als auch kreatininbezogen) und dem Geschlecht, dem Lebensalter, dem Arsengehalt im häuslichen Trinkwasser (Stagnationsprobe), der Häufigkeit des Konsums von Fisch und von Wein/Sekt/Obstwein festgestellt [73]. Die Unterschiede in der Arsenausscheidung zwischen den nach diesen Merkmalen gebildeten Untergruppen sind im Vergleich zum Einfluss einer 48-stündigen Fischkarenz vor der Probenahme weniger stark ausgeprägt. Die Verteilungen der Arsengehalte im Urin, stratifiziert nach diesen Merkmalen, sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 2
Arsengehalte im Urin (µg/l) der 18- bis 69-jährigen Bevölkerung in Deutschland in Abhängigkeit vom Fischverzehr – Umwelt-Survey 1998 [73]

	N	N<BG	P50	P95	GM	KI-GM		
Stichprobe								
Gesamt	4.741	208	4,1	35,4	3,92	3,81	–	4,03
Fischverzehr innerhalb von 48 h vor der Probenahme								
Ja	788	6	7,5	48,1	7,91	7,38	–	8,48
Nein	3.924	199	3,7	13,1	3,40	3,30	–	3,50

N Stichprobenumfang; n<BG Anzahl der Werte unter der Bestimmungsgrenze (BG); P50, P95 Perzentile; GM geometrisches Mittel; KI-GM approximatives 95%-Konfidenzintervall für GM; Werte unter BG sind als BG/2 berücksichtigt.

Tabelle 3

Arsengehalte im Urin ($\mu\text{g/l}$) der 18- bis 69-jährigen Bevölkerung in Deutschland – ohne Fischverzehr innerhalb von 48 h vor der Probenahme – Umwelt-Survey 1998 [73]

	N	n<BG	P50	P95	GM	KI-GM		
Geschlecht								
Weiblich	1.960	126	3,4	12,1	3,07	2,95	–	3,21
Männlich	1.963	74	4,0	13,8	3,75	3,61	–	3,90
Lebensalter in Jahren								
18–19	161	3	4,5	11,2	3,93	3,51	–	4,39
20–29	673	21	3,9	14,3	3,79	3,56	–	4,04
30–39	912	36	3,9	12,1	3,52	3,33	–	3,72
40–49	774	44	3,6	13,5	3,36	3,13	–	3,60
50–59	741	46	3,6	12,9	3,26	3,07	–	3,53
60–69	663	50	3,2	13,2	2,93	2,71	–	3,16
Häufigkeit des Fischverzehrs								
Mehrmals/Woche	379	17	4,2	17,3	3,89	3,54	–	4,27
Etwa 1-mal/Woche	1.455	76	3,9	13,9	3,55	3,38	–	3,73
2- bis 3-mal/Woche	984	45	3,6	13,8	3,35	3,16	–	3,54
Max. 1-mal/Monat	644	30	3,6	11,3	3,30	3,09	–	3,53
(fast) nie	454	31	3,2	9,3	2,87	2,64	–	3,12
Arsengehalt des häuslichen Trinkwassers								
> 2 $\mu\text{g/l}$	275	9	4,7	11,7	4,47	4,07	–	4,92
\leq 2 $\mu\text{g/l}$	3.637	191	3,6	13,2	3,32	3,22	–	3,42
Häufigkeit des Konsums von Wein/Sekt/Obstwein								
Mehrmals/Woche	454	16	4,3	13,3	3,88	3,58	–	4,21
Max. 1-mal/Woche	1.308	57	3,8	12,7	3,55	3,38	–	3,72
Max. 1-mal/Monat	2.146	125	3,5	13,2	3,22	3,09	–	3,35
(fast) nie	476	31	3,3	10,3	2,98	2,74	–	3,24

N Stichprobenumfang; n<BG Anzahl der Werte unter der Bestimmungsgrenze (BG); P50, P95 Perzentile; GM geometrisches Mittel; KI-GM approximatives 95%-Konfidenzintervall für GM; Werte unter BG sind als BG/2 berücksichtigt.

Bei der statistischen Auswertung wurde eine Vielzahl von weiteren potenziellen Einflussgrößen geprüft, für die aber keine signifikanten Zusammenhänge mit der Arsenausscheidung über den Urin nachgewiesen werden konnten. Hierzu gehörten u. a. Variablen zur Wohnungsumgebung, zur Wohnung und zur Ernährung, zur Biozidnutzung, zum Rauchverhalten und zum sozioökonomischen Status, zur Jahreszeit der Probenahme und zum Body-Mass-Index.

Untersuchungen über den Einfluss des Arsengehaltes im Boden zeigten, dass Personen, die in Siedlungen mit erhöhtem Arsengehalt im Oberboden (bis 100 mg/kg) leben, keinen Unterschied in der Arsenkonzentration im Urin im Vergleich zu Kontrollpersonen aufweisen [75]. In einer anderen Untersuchung mit Arsenmittelwerten im Boden zwischen 237 und 371 mg/kg Boden ergab sich ein signifikant erhöhter Median bei exponierten (3,6 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) im Vergleich zu Kontroll-

personen (2,4 $\mu\text{g}/24\text{ h}$), die auf Böden mit weniger als 20 mg Arsen/kg leben [2, 23]. Bei Personen, die ihr Trinkwasser aus arsenreichen Quellen beziehen, finden sich im Urin weit höhere Arsenkonzentrationen als bei nicht über arsenhaltiges Trinkwasser belasteten Kontrollpersonen [15].

Am Referenzwert ausgerichtete Maßnahmen

Da für Arsen ein Minimierungsgebot besteht, sollte bei Werten oberhalb des Referenzwertes eine Wiederholungsmessung vorgenommen werden, und zwar frühestens 3 Tage, zur Sicherheit besser 5–6 Tage, nachdem kein Fisch und keine Meeresfrüchte konsumiert wurden. Wenn die Arsenkonzentration bei der Wiederholungsmessung wieder erhöht ist und ein Konsum von Fisch/Meeresfrüchten sicher ausgeschlossen werden kann, spielt evtl. eine andere Arsenquelle eine Rolle. Als Quelle kommen unter anderem in

Frage: Trinkwasser, Mineral-, Heilwasser, Sekt/Wein/Obstwein, arsenhaltige Medikamente, hohe Bodenbelastungen oder hohe Belastungen am Arbeitsplatz. Möglichkeiten der Verminderung der Arsenaufnahme sollten gesucht werden.

Die Kommission sieht auch bei erhöhten Arsenkonzentrationen im Urin infolge von Umweltbelastungen keine Indikation für eine Chelattherapie [76]. Lediglich bei Unfällen oder (Selbst-) Mordversuchen mit Arsen und klarer klinischer Symptomatik sollte der Patient mit Chelatbildnern unter Beachtung des klinischen Bildes und der Arsenkonzentration im Urin behandelt werden.

HBM-Werte

Die Kommission sieht sich derzeit nicht in der Lage, toxikologisch begründete HBM-Werte für Arsen abzuleiten. Der wesentliche Grund liegt darin, dass – im Gegensatz zur Arbeitsplatzsituation – Arsen im Urin aus verschiedenen Quellen mit unterschiedlichen chemischen Spezies stammt, die sich hinsichtlich ihrer Toxizität stark unterscheiden. Im arbeitsmedizinischen Bereich wurde von der MAK-Kommission ein Biologischer Leitwert (BLW) in Höhe von 50 $\mu\text{g/l}$ für anorganisches Arsen und methylierte Metabolite im Urin festgelegt.

Grenzwerte, Richtwerte, Empfehlungen

Einstufung der MAK-Kommission

Die MAK-Kommission der DFG hat Arsentrioxid, Arsenpentoxid, arsenige Säure, Arsensäure und ihre Salze, z. B. Bleiarsenat und Kalziumarsenat, in die Kategorie 1 aufgenommen. Hierbei handelt es sich um Stoffe, die beim Menschen erfahrungsgemäß bösartige Geschwülste verursachen können. Das Expositionsäquivalent für Krebs erzeugende Stoffe (EKA) ergibt bei Arbeitern zu Schichtende folgenden Zusammenhang:

Einstufung der MAK-Kommission

mg Arsen/m ³ Luft	μg Arsen/l Urin
0,01	50
0,05	90
0,1	130

Der Biologische Leitwert (BLW) wurde auf 50 μg Arsen/l Urin festgelegt.

Kurzübersicht

Untersuchungsmedium	Substanz	Probenmaterial	Bestimmungsgrenze	Methode
Urin	Arsen	50 ml Urin (24h-Urin oder Morgenurin)	0,2 µg/l	Hybrid-Batch-Methode
Referenzwerte für Personengruppen			Untersuchungsmedium	Referenzwert
Erwachsene (18–69 Jahre) ohne Fischkonsum 48 h vor der Probenahme			Urin	15 µg/l
Quellen	Kinetik			Chronische Wirkungen
Anorganisches Arsen: Trinkwasser Bodenbelastung Emission aus Metallurgie Arzneimittel Pestizidrückstände Holzschutzmittel	Gastrointestinale Resorption: Gering bei schwerlöslichen Verbindungen 45–90% bei löslichen As (III)- und As (V)-Verbindungen 90% bei organischen Arsenverbindungen Inhalative Resorption: 30–40% bei löslichen Verbindungen			Krebsrisiko Zielorgane: Haut, Lunge, Nervensystem
Organisches Arsen: Lebensmittel, vor allem Fisch und Meerestiere Arzneimittel Kampfstoffe	Speicherung: Muskel, Knochen, Nägel Ausscheidung: Halbwertszeit für die Ausscheidung über Urin: rund 2–4 Tage für anorganisches Arsen; rund 1–2 Tage für organisches Arsen			

Maßnahmen zur Expositions-minderung: bei Werten oberhalb des Referenzwertes: Wiederholungsmessung frühestens 3 Tage, nachdem kein Fisch und keine Meeresfrüchte konsumiert wurden. Bei erneut erhöhten Werten: weitere Überprüfung der Urinkonzentration und Suche nach einer Quelle einleiten. Als Quelle kommen unter anderem in Frage: lokale Trinkwasserversorgung mit Arsenbelastung, Mineral-, Heilwasser, hohe Bodenbelastungen, hohe Belastungen am Arbeitsplatz oder arsenhaltige Medikamente.

TRK-Wert

Die technische Richtkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz (TRK) liegt bei 0,1 mg Gesamtarsen/m³.

Provisional tolerable weekly intake (PTWI)

Die WHO hat für die nichtkanzerogene Wirkung des anorganischen Arsens 1988 einen PTWI-Wert von 15 µg/kg Körpergewicht und Woche vorgeschlagen.

Reference dose (RfD)

Bei Einhalten der Referenzdosis (RfD) der US-EPA von 0,3 µg/kg Körpergewicht und Tag ist auch mit den empfindlichsten chronischen Wirkungen (Hyperpigmentierung, Keratosen und mögliche vaskuläre Schäden) nicht mehr zu rechnen.

Unit risk der EPA (oral)

Bei durchschnittlicher oraler Aufnahme anorganischer Arsenverbindungen in Höhe von 0,14 µg/kg KG und Tag wird das Zusatzrisiko für Hautkrebs mit $2,5 \times 10^{-4}$ (2,5 zusätzliche Krebsfälle auf 10.000 Menschen) angegeben.

Unit risk des LAI (inhalativ)

Der deutsche Länderausschuss für Immissionsschutz (LAI) hat ein „unit risk“ von 4×10^{-3} geschätzt. Das bedeutet, dass unter einer Million Personen, die lebenslang gegenüber 1 ng As/m³ Luft exponiert sind, mit 4 zusätzlichen Todesfällen durch Lungenkrebs zu rechnen ist.

Trinkwasser-Grenzwerte

Der WHO-Leitwert für (anorganisches) Arsen beträgt 10 µg/l, der Grenzwert der Trinkwasserverordnung seit 1991 und der neuen EU-Trinkwasserrichtlinie von 1998 10 µg/l.

Literatur

- Abernathy CO, Calderon RL, Chappell WR (1997) Arsenic, exposure and health effects. Chapman and Hall, London
- WHO (2001) Arsenic. Environmental health perspectives, 224. Genf, Eigenverlag
- Matschullat J (2000) Arsenic in the geosphere-a review. Sci Total Environ 249:297–312
- Umweltbundesamt (1995) Jahresbericht. Eigenverlag, Berlin
- Reimann C, de Caritat P (1998) Chemical elements in the environment. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Dickerson OB (1980) Arsenic. In: Waldron HA (ed) Metals in the environments. Academic Press, New York
- Creclius EA, Johnson CJ, Hofer GC (1974) Contamination of soils near a copper smelter by arsenic, antimony and lead. Water Air Soil Pollution 3:337–342
- Binder S, Forney D, Kaye W, Paschal D (1987) Arsenic exposure in children living near a former copper smelter. Bull Environ Contam Toxicol 39:114–121
- Turpeinen R, Panssar-Kallio M, Haggblom M, Kairesalo T (1999) Influence of microbes on the mobilization, toxicity and biomethylation of arsenic in soil. Regul Toxicol Pharmacol 30:117–129
- Kevekordes S, Suchenwirth R, Gebel T et al. (1998) Trinkwassergewinnung unter Berücksichtigung geogener Arsenbelastungen. Gesundheitswesen 60:580–585
- Chowdhury UK, Biswas BK, Chowdhury TR et al. (2000) Groundwater arsenic contamination in Bangladesh and West Bengal, India. Environ Health Perspect 108:393–397
- Umweltbundesamt (1983) Umwelt- und Gesundheitskriterien für Arsen. Erich Schmidt, Berlin
- Becker K, Kaus S, Helm D et al. (2001) Umwelt-Survey 1998, Band IV: Trinkwasser. Elementgehalte in Stagnationsproben des häuslichen Trinkwassers der Bevölkerung in Deutschland. Umweltbundesamt, Eigenverlag WaBoLu-Heft, Berlin
- Shibata Y, Morita M, Fuwa K (1992) Selenium and arsenic in biology: their chemical forms and biological functions. Adv Biophys 28:31–80
- Gebel T, Becher H (2000) Arsen. In: Wichmann HE, Schlipkötter WH, Füllgraß G (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin. Ecomed, Landsberg
- Sternowski HJ, Moser B, Szadkowsky D (2002) Arsenic in breast milk during the first 3 month of lactation. Int J Hyg Environ Health 205:405–409
- Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM (2002) Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. Blood 99:759–767

18. Wilhelm M, Lombeck I, Kourou B et al. (1995) Duplikatstudie zur Aufnahme von einigen Metallen/Metalloiden bei Kindern in Deutschland. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 197:345–356
19. Heinrich-Ramm R, Mindt-Prüfert S, Szadkowski D (2002) Arsenic species excretion after controlled seafood consumption. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 778:263–273
20. Buchet JP, Pauwels J, Lauwerys R (1994) Assessment of exposure to inorganic arsenic following ingestion of marine organisms by volunteers. *Environ Res* 66:44–51
21. Cullen WR, Reimer KJ (1989) Arsenic speciation in the environment. *Chem Review* 89:713–764
22. Schneider G, Krivan V (1993) Multi-element analysis of tobacco and smoke condensate by instrumental neutron activation analysis and atomic absorption spectrometry. *Int J Environ Anal Chem* 53:87–100
23. Gebel T, Suchenwirth RHR, Bolten C, Dunkelberg H (1998) Human biomonitoring of arsenic and antimony in case of an elevated geogenic exposure. *Environ Health Perspect* 106:33–39
24. Matschullat J, Borba RP, Deschamps E et al. (2000) Human and environmental contamination in the Iron Quadrangle, Brazil. *Appl Geochem* 15:181–190
25. Pomroy C, Charbonneau SM, McCullough RS, Tam GK (1980) Human retention studies with ⁷⁴As. *Toxicol Appl Pharmacol* 53:550–556
26. Yamauchi H, Takahashi K, Yamamura Y (1986) Biliary and urinary excretion of metals in humans. *Arch Environ Health* 41:324–330
27. Pershagen G, Lind B, Björklund NE (1982) Lung retention and toxicity of some inorganic arsenic compounds. *Environ Res* 29:425–434
28. Leffler P, Gerhardsson L, Brune D, Nordberg GF (1984) Lung retention of antimony and arsenic in hamsters after the intratracheal instillation of industrial dust. *Scand J Work Environ Health* 10:245–251
29. Marafante E, Vahter M (1987) Solubility, retention, and metabolism of intratracheally and orally administered inorganic arsenic compounds in the hamster. *Environ Res* 42:72–82
30. Vahter M, Friberg L, Rahnster B et al. (1986) Airborne arsenic and urinary excretion of metabolites of inorganic arsenic among smelter workers. *Int Arch Occup Environ Health* 57:79–91
31. Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, Yamamura Y (1989) Biological monitoring of arsenic exposure of gallium arsenide – and inorganic arsenic – exposed workers by determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine and hair. *Am Ind Hyg Assoc J* 50:606–612
32. Yager JW, Hicks JB, Fabianova E (1997) Airborne arsenic and urinary excretion of arsenic metabolites during boiler cleaning operations in a Slovak coal-fired power plant. *Environ Health Perspect* 105:836–842
33. Wester RC, Maibach HI, Sedik L et al. (1993) In vivo and in vitro percutaneous absorption and skin decontamination of arsenic from water and soil. *Fundam Appl Toxicol* 20:336–340
34. Rahman MS, Hall LL, Hughes MF (1994) In vitro percutaneous absorption of sodium arsenate in B6C3F1 mice. *Toxicol Vitro* 8:441–448
35. Hughes MF, Mitchell CT, Edwards BC, Rahman MS (1995) In vitro percutaneous absorption of dimethylarsinic acid in mice. *J Toxicol Environ Health* 45:279–290
36. Concha G, Vogler G, Lezcano D et al. (1998) Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol Sci* 44:185–190
37. Le XC, Cullen WR, Reimer KJ (1994) Human urinary arsenic excretion after one-time ingestion of seaweed, crab, and shrimp. *Clin Chem* 40:617–624
38. Aposhian HV, Gurzau ES, Le XC et al. (2000) Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic. *Chem Res Toxicol* 13:693–697
39. Vahter M (1999) Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Sci Prog* 82:69–88
40. Apostoli P, Bartoli D, Alessio L, Buchet JP (1999) Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occup Environ Med* 56:825–832
41. Tam GK, Charbonneau SM, Bryce F et al. (1979) Metabolism of inorganic arsenic (⁷⁴As) in humans following oral ingestion. *Toxicol Appl Pharmacol* 50:319–322
42. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H (1981) Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *Int Arch Occup Environ Health* 48:71–79
43. Aposhian HV (1997) Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 37:397–419
44. 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* 203:475–477
45. Petrick JS, Ayala-Fierro F, Cullen WR et al. (2000) Monomethylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 163:203–207
46. Schwerdtle T, Mackwi I, Hartwig A (2002) Arsenite and its methylated metabolites MMA(V) and DMA(V) induce oxidative DNA damage in HeLa S3 cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* [Suppl]: R135
47. Yamanaka K, Katsumata K, Ikuma K et al. (1999) The role of orally administered dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, in the promotion and progression of UVB-induced skin tumorigenesis in hairless mice. *Food Addit Contam* 16:391–403
48. Tseng WP (1989) Blackfoot disease in Taiwan: a 30-year follow-up study. *Angiology* 40:547–558
49. Rahman MM, Chowdhury UK, Mukherjee SC et al. (2001) Chronic arsenic toxicity in Bangladesh and West Bengal, India – a review and commentary. *J Toxicol Clin Toxicol* 39:683–700
50. Ahsan H, Perrin M, Rahman A et al. (2000) Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *J Occup Environ Med* 42:1195–1201
51. Gebel T (1997) Arsenic and antimony: comparative approach on mechanistic toxicology. *Chem Biol Interact* 107:131–144
52. Taylor PR, Qiao YL, Schatzkin A et al. (1989) Relation of arsenic exposure to lung cancer among tin miners in Yunnan Province, China. *Br J Ind Med* 46:881–886
53. Lubin JH, Pottern LM, Stone BJ, Fraumeni JF Jr (2000) Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: results from more than 50 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 151:554–565
54. Länderausschuss für Immissionsschutz (LAI) (1993) Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen. Materialienband I und II. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen, Eigenverlag, Düsseldorf
55. Luechtrath H (1983) The consequences of chronic arsenic poisoning among Moselle wine growers. Pathoanatomical investigations of post-mortem examinations performed between 1960 and 1977. *J Cancer Res Clin Oncol* 105:173–182
56. National Research Council (1999) Arsenic in drinking water. National Academy Press, Washington DC
57. Bates MN, Smith AH, Hopenhayn Rich C (1992) Arsenic ingestion and internal cancers: a review. *Am J Epidemiol* 135:462–476
58. Karagas MR, Stukel TA, Tosteson TD (2002) Assessment of cancer risk and environmental levels of arsenic in New Hampshire. *Int J Hyg Environ Health* 205:85–94
59. Norin H, Vahter M (1981) A rapid method for the selective analysis of total urinary metabolites of inorganic arsenic. *Scand J Work Environ Health* 7:38–44
60. DFG (1991) Analysis of hazardous substances in biological materials, Vol. 3. In: Angerer J, Schaller KH (eds) Arsenik. Wiley-VCH, Weinheim
61. HBM-Kommission (1996) Qualitätssicherung beim Human-Biomonitoring. *Bundesgesundheitsblatt* 39:216–221
62. Angerer J, Göen T, Lehnert G (1998) Mindestanforderungen an die Qualität von umweltmedizinisch-toxikologischen Analysen. *Umweltmed Forsch Prax* 3:307–312
63. Angerer J, Lehnert G (1997) Anforderungen an arbeitsmedizinisch-toxikologische Analysen. *Deutsches Ärzteblatt* 94, Heft 37: A-2331–2338, B-1901–1908, C-1753–1760
64. He B, Jiang G, Xu X (2000) Arsenic speciation based on ion exchange high-performance liquid chromatography hyphenated with hydride generation atomic fluorescence and on-line UV photo oxidation. *Fresenius J Anal Chem* 368:803–808
65. Heitkemper D, Creed J, Caruso J, Fricke FL (1989) Speciation of arsenic in urine using high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometric detection. *J Anal At Spectrom* 279–284
66. Hakala E, Pyy L (1992) Selective determination of toxicologically important arsenic species in urine by high-performance liquid chromatography – hydride generation atomic absorption spectrometry. *J Anal At Spectrom* 7:191–196
67. Ng JC, Johnson D, Imray P et al. (1998) Speciation of arsenic metabolites in the urine of occupational workers and experimental rats using an optimised hydride cold-trapping method. *Analyst* 123:929–933
68. Lintschinger J, Schramel P, Hatalak-Rauscher A 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
69. Yoshida K, Inoue Y, Kuroda K et al. (1998) Urinary excretion of arsenic metabolites after long-term oral administration of various arsenic compounds to rats. *J Toxicol Environ Health* 54:179–192
70. DFG (2001) Analysis of Hazardous Substances in Biological Materials, Vol. 7. In: Angerer J, Schaller KH (eds) Arsenik. Wiley-VCH Weinheim
71. HBM-Kommission (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsblatt* 39:221–224
72. Krause C, Seifert B, Schulz C (1998) Umwelt-Survey 1997/98, Gesundheitsurvey. *Gesundheitswesen* 60 [Sonderheft 2]:77–82
73. Becker K, Kaus S, Krause C et al. (2002) Umwelt-Survey 1998, Band III: Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. *WaBoLu-Heft 01/02*. Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, Eigenverlag Berlin
74. IUPAC (1997) Calculation and application of coverage intervals for biological reference values. Technical report. *Pure Appl Chem* 69:1601–1611
75. Ewers U, Wittsiepe J, Hens-Bischoff G et al. (1997) Human biomonitoring-studies of arsenic, lead and PCDD/F in inhabitants of a contaminated residential area. *Gesundheitswesen* 59:41–50
76. HBM-Kommission (1999) Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin? Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 42:823–824