

Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung - Arsen

Claudia Schroeder und Torsten Arndt

Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Konrad-Adenauer-Straße 17,
D – 55218 Ingelheim; claudia.schroeder@bioscientia.de

1. Einleitung

Arsen ist ein graues, metallisch glänzendes Halbmetall. Der Name Arsen leitet sich vom persischen al-zarnikh (zar = Gold) bzw. dem griechischen arsenikon (αρσενικόν) ab, der Bezeichnung des Arsenminerals Auripigment (As_2S_3) [1]. Die Isolierung von elementarem Arsen wird bisweilen Albertus Magnus (1193 – 1280) zugeschrieben [1]. Arsensulfide, wie das gelb-orange Auripigment (As_2S_3) und das rote Realgar (As_4S_4), waren allerdings schon in der Antike bekannt [2]. Arsenik (As_2O_3) wurde wohl im 5. Jahrhundert erstmals gewonnen und seitdem als Heilmittel und Pestizid genutzt [2].



Abb. 1. Arsenkristalle aus Kladno, Böhmen, Tschechien; Stufe ca. 4,2x3,2x3,0 cm [3].

Original: Rob Lavinsky, iRocks.com – CC-BY-SA-3.0

Da Arsenik bis zur Einführung der Marshschen Probe im Jahr 1830 (s. u.) faktisch nicht in biologischen Matrices nachweisbar war, wurde es sehr oft als Mordgift genutzt und daher auch „poudre de succession“, „Altsitzerpulver“ [4] oder „Poison of King“ and „King of Poisons“ genannt [5]. Die toxikologische Relevanz des Arsens und seiner Verbindungen hat sich ab diesem Zeitpunkt gewandelt, da sie in der Gegenwart vor allem durch geologische Prozesse und durch das Wirken des Menschen unkontrolliert und in großen Mengen freigesetzt werden. So sind zum Beispiel derzeit ca. 100-200 Millionen Menschen exzessiv erhöhten Arsenkonzentrationen im Trinkwasser ausgesetzt, die z. T. fast 400fach über dem von der WHO empfohlenen Grenzwert von 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ liegen [2].

Die vorliegende Übersicht soll darauf hinweisen, dass Arsen als humanpathologisches Gift auch noch heute sowohl in unserer Lebensumwelt, den Nahrungsmitteln als auch aus arbeitsmedizinischer Sicht von Bedeutung sein kann. Möglicherweise nimmt diese durch Aufenthalte in und Zuwanderung aus mit Arsen belasteten Regionen sogar in Europa wieder zu.

2. Arsen in der Umwelt

2.1. Natürliche Arsenquellen

Arsen hat einen durchschnittlichen Anteil von 2-5 mg/kg an der Erdkruste [6]. Im Periodensystem steht es mit dem 1814 von Berzelius vorgeschlagenen Elementsymbol As, der Ordnungszahl 33 und einer relativen Atommasse von 74,92 in der Stickstoffgruppe (V. Hauptgruppe). Natürlich vorkommendes Arsen ist monoisotopisch (100% ^{75}As). Künstliche As-Isotope sind u. a. ^{73}As , ^{74}As und ^{76}As . Arsen liegt in anorganischen und organischen Verbindungen in den Oxidationsstufen –III, +III und +V vor [1,2]. Die Hauptvorkommen der Arsenerze liegen heute in Russland, Schweden, Frankreich, Mexiko und Chile. In Deutschland

kommt Arsen hauptsächlich in den Gesteinen des Buntsandsteins (Trias) bzw. des Rotliegenden (Perm) vor [6]. Elementares Arsen findet man in der Natur nur in geringen Mengen als Scherbenkobalt (Fliegenstein), z. B. im Erzgebirge bei Annaberg-Buchholz [7]. Häufiger sind intermetallische Verbindungen bspw. mit Antimon (Allemontit, AsSb) [1]. Auf natürlichem Weg wird Arsen durch Vulkanausbrüche und Verwitterung von Gesteinen und Böden freigesetzt [6].

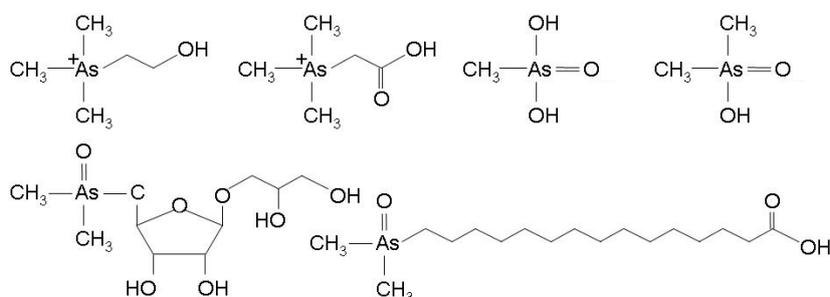


Abb. 2. Strukturen von Arsenocholin, Arsenobetain, Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure (oben v. l. n. r.), einem Arsenozucker (unten links) und einem Arsenolipid (unten rechts) nach [3,8,9].

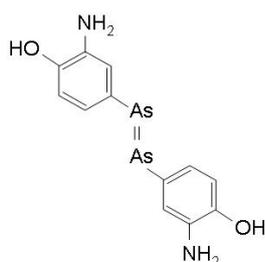
Anorganische Arsenverbindungen sind Sulfide wie Auripigment (As₂S₃) und Realgar (As₄S₄) oder Sulfiderze, z. B. Arsennickelkies (Ni[AsS]) und Glanzkobalt (Co[AsS]) bzw. Oxide wie Arsenik (As₂O₃) und Arsensäure (H₃AsO₄) [1]. Zu den organischen Arsenverbindungen zählen Arsenocholin- und Arsenobetain, Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure (MMAA, DMAA) [1,10]. Marine Einzeller sowie essbare Algen können Arsen in Form von Arsenozuckern [8] und Arsenolipiden [9] 1000fach im Vergleich zum umgebenden Wasser anreichern und so hohe Arsenmengen in die menschliche Nahrungskette eintragen [11].

2.2. Anthropogene Arsenexpositionsquellen

„Anthropogenes Arsen“ wird, aufgrund der hohen Flüchtigkeit von Arsenoxiden, hauptsächlich bei der Kupfer-, Blei- und Zinkverhüttung sowie bei der Verbrennung von fossilen Brenn- und Rohstoffen freigesetzt. Weitere Quellen sind die Stahlproduktion, die Entfärbung von Glas bzw. die Bleiglasherstellung, die Abholzung tropischer Regenwälder und die Müllverbrennung [2,6,12,13]. Arsen wird u. a. bei der Herstellung von Gallium-Arsenid-Halbleitern, Leuchtdioden, integrierten Schaltkreisen [2,13,14,15] und Schrotkugeln verwendet. Letztere bestehen aus einer Blei-Antimon-Arsen-Legierung (94,5% Pb, 4% Sb, 1,5% As) [16].

Verwendung fanden Arsenverbindungen, wie Kakodyl (Tetramethyldiarsin), Clark I (Diphenylarsinchlorid), Lewisit (2-Chlorvinylarsindichlorid) und Adamsit (Phenarsazinchlorid), auch als chemische Kampfstoffe [6,17].

Gaben von Arsenik mit Kalk wurden Pferden vor einem Verkauf oder Tauschgeschäft verabreicht. Dieses Mittel der Rosstäuscherei sollte Glätte und Glanz des Fells fördern [18,19].



Arsenhaltige Medikamente werden zur Behandlung der Schlafkrankheit (Melarsoprol-Cyclodextrin-Inklusions-Komplexe) [20, 21] und unterstützend bei Akuter Promyelozytenleukämie (As₂O₃) [21, 22] bzw. wurden zur Syphilis-Therapie (ab 1910 Salvarsan, Arsphenamin, Ehrlich-Hata 606) eingesetzt. Seit 1943 wird die Syphilis fast ausschließlich mit Penicillin behandelt [23].

Abb. 3. Struktur von Salvarsan nach [24].

Der Einsatz von arsenhaltigen Pestiziden wurde in Deutschland 1974 verboten [6,25]. Er ist jetzt in der gesamten EU sowie der Schweiz nicht mehr erlaubt [26,27]. Bedingt durch staat-

liche Regulierungen ist der Absatz von Arsen auf dem europäischen Markt rückläufig. Trotzdem wurden in Deutschland im Jahr 2008 noch 60 t Arsen industriell verwendet [28].

2.3. Arsen in unserer Lebensumwelt

Der Arsengehalt in unserer Lebensumwelt wird zum Einen stark durch geologische und zum Anderen durch nicht-geologische örtliche Gegebenheiten beeinflusst. So liegt der Arsengehalt in natürlichen Böden meist im Bereich von 0,1 bis 20 mg/kg, während man in Gebieten mit arsenreichen Gesteinen oder Erzen Konzentrationen über 100 mg/kg, im Umfeld von Kupferhütten sogar von mehr als 1000 mg/kg findet [6]. Zum Vergleich: In Deutschland liegt der Prüfwert von Arsen im Boden von Kinderspielflächen bei 25 mg/kg [29].

In der Außenluft liegen die Arsenkonzentrationen, meist partikuläres Arsenik, bei 0,5 bis 1,0 ng/m³ und in belasteten Gebieten bei bis zu 15 ng/m³. In direkter Nähe von Kupferhütten und Kraftwerken hingegen können Werte bis zu 160 000 ng/m³ detektiert werden [6]. Zum Vergleich: Die technische Richtkonzentration für Arsen am Arbeitsplatz, in der Fassung vom Jahr 2000, liegt bei 0,1 mg/m³ (= 100 000 ng/m³) [30]¹.

Durch oxidative Aufbereitung des Trinkwassers bspw. mit Kaliumpermanganat oder Wasserstoffperoxid in Anwesenheit von Eisenionen und nachfolgender Fällung des entstandenen Manganoxidhydrats bzw. der Eisen(III)salze werden die Arsenkonzentrationen in Trinkwasser in Deutschland auf 0,4 µg/L gesenkt [6,31,32]. Sie liegen damit deutlich unter dem von der Trinkwasserverordnung vorgeschriebenen Grenzwert von <10 µg/L, als auch unter dem Grenzwert von <5 µg/L für Wasser, welches für die Zubereitung von Säuglingsnahrung verwendet wird [6,33]. Der Grenzwert für Arsen in natürlichem Mineral-, Quell- und Tafelwasser wurde im Jahr 2006 ebenfalls auf 10 µg/L abgesenkt [34].

Die meisten Lebensmittel enthalten weniger als 2,5 µg/kg Arsen [6]. Am Lebensmittelinstitut Braunschweig fand man im Jahr 2011 in 11 von 15 Reisproben 100 bis 120 µg/kg und in 4 Proben 140 bis 190 µg/kg anorganisches Arsen [35]. Im Vergleich zu Süß- und Salzwasserfischen sowie Meeresfrüchten, die 0,3 mg/kg, 3 mg/kg bzw. 1 bis 15 mg/kg Arsen enthalten [6,36], erscheint dies wenig. Jedoch liegen im Reis vor allem hochtoxische anorganische [37] und in maritimen Lebewesen hauptsächlich die weniger toxischen organischen Arsenverbindungen, insbesondere das Arsenobetain, vor [8,37]. Algen und Muscheln enthalten vor allem vielfältige Arsenozucker und Arsenolipide (Abb. 1), deren Metabolismus und Toxizität noch weitgehend unklar ist [2,8,9]. Domestizierte Tiere können große Mengen Arsen über die Nahrung und das Wasser aufnehmen. Ursächlich hierfür sind die Böden, auf denen die Futterpflanzen und/ oder Tiere aufwachsen sowie Pestizidrückstände in Futtermitteln [38]. Rinder- bzw. Schweinefleisch enthält weniger Arsen als Wildfleisch [28].

3. Arsen im menschlichem Organismus

Arsen ist ein nichtessentielles, toxisches Spurenelement, für das im menschlichen Organismus bisher keine physiologische Funktion bekannt ist. Tiere zeigen unter arsenarmer Diät Wachstums- und Funktionseinschränkungen [39]. Trinkwasser und Böden mit hohem Arsengehalt sind weltweit das größte Risiko für eine chronische Arsenexposition. In unbelasteten Gegenden sind Reis und Geflügel die wesentlichen Quellen für anorganisches sowie maritime

¹Die aktuelle Fassung der TRGS 900 vom 2.3.2015 enthält nur für Arsin einen Arbeitsplatzgrenzwert, nicht mehr für Arsensäure, Arsenige Säure und deren Salze wie in der hier zitierten Fassung. Mglw. fehlen hierzu noch die aus dem aktuellen europäischen Chemikalienrecht (REACH) geforderten Kennwerte (DNEL – derived no effect level). Bis zu deren Vervollständigung wird deshalb häufig mit den bisherigen Grenzwerten gearbeitet.

Lebewesen für organisches Arsen [2]. Die Inhalation von Arsen bei Rauchern spielt eine untergeordnete Rolle [6,39].

3.1. Aufnahme, Verteilung, Speicherung und Ausscheidung

Aufnahme: Oral aufgenommene Arsenverbindungen werden im Magen und Darm-Trakt schnell und effektiv resorbiert. Die Resorptionsrate ist jedoch stark von der jeweiligen Arsenpezies abhängig [39]. Gelöste anorganische drei- bzw. fünfwertige Arsenverbindungen werden zu >90%, organisches Arsen zu 75 bis 85% und schwerlösliches Arsen(III)oxid in deutlich geringeren Anteilen resorbiert [6,40,41]. Die pulmonale Arsenaufnahme, hauptsächlich Arsen(III)oxid, ist ein zweistufiger, auch von der Partikelgröße abhängiger, Prozess aus Partikeldeposition (oropharyngealer Partikelablagerung, im Mittel ca. 40%) und Resorption (75 bis 85%). Dies entspricht einer Gesamtaufnahme von 30 bis 35% des in einem definierten Luftvolumen enthaltenen Arsens [6,41]. Die dermale Resorption liegt bei anorganischen Arsenverbindungen unter 1%, bei organischen im Bereich von wenigen Prozent [6].

Verteilung, Speicherung, Metabolismus: Vom Körper resorbiertes anorganisches Arsen wird schnell in Organe wie Leber, Lunge, Muskeln und Knochen verteilt, so dass nach 24 h nur noch ca. 1% des aufgenommenen Arsens im Blut zirkulieren. Vor allem Arsen(III) wird in Konzentrationen, die 2- bis 25fach über denen der fünfwertigen Arsenpezies liegen, akkumuliert. Die Langzeitspeicherung von Arsen findet in keratin- und sulfhydrylreichem Gewebe, z. B. der Haut und ihren Anhangsgebilden Haaren und Nägeln statt [6,39,41].

Organische Arsenverbindungen wie Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure werden nur in sehr geringen Mengen an das Gewebe gebunden. Arsen kann ungehindert die Plazentaschranke passieren, der Übergang in die Muttermilch ist hingegen nur sehr gering [6,39].

Anorganische Arsenverbindungen werden zunächst in der Leber größtenteils zu Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure methyliert und anschließend renal eliminiert [6,41], wobei die individuelle Methylierungskapazität von Alter, Geschlecht und Arsenexposition sowie dem Glutathion-S-Transferase-Genotyp abhängig ist [37].

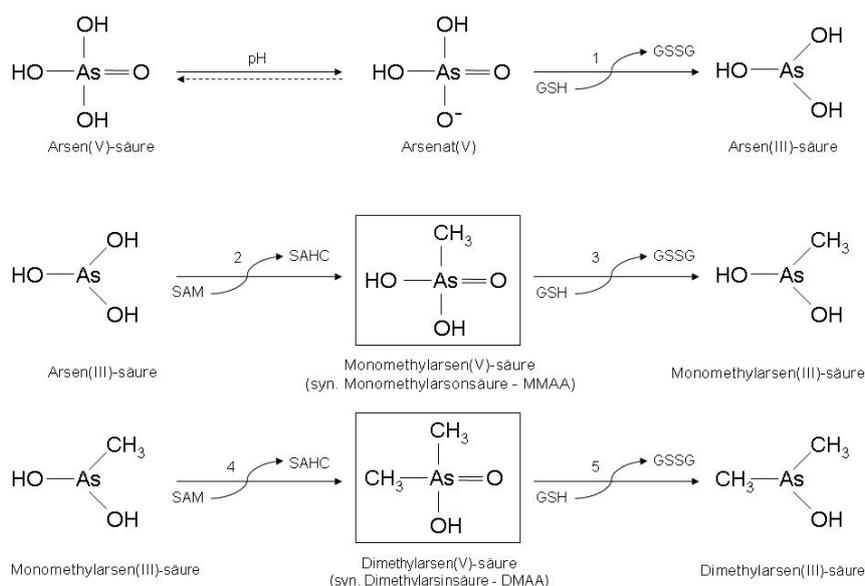


Abb. 4. Hepatischer Metabolismus der stark toxischen anorganischen Arsen(V)- und Arsen(III)-Verbindungen zu den weniger toxischen Arsenorganoverbindungen (MMAA und DMAA) unter Wirkung von Reduktasen bzw. Glutathion-S-Transferasen (1,3,5) und Methyltransferasen (2,4). Glutathion (GSH) und S-Adenosylmethionin (SAM) wirken als Wasserstoff- bzw. Methylgruppendonatoren. GSSG (Glutathiondisulfid) und SAHC (S-Adenosylhomocystein) sind Nebenprodukte der enzymatischen Umsetzungen [2,37].

Hierbei sei betont, dass die weniger toxischen Arsen(V)-verbindungen weiter zu den toxischeren Arsen(III)-Spezies abgebaut werden können [37].

Ausscheidung: Arsenverbindungen werden in mehreren Phasen mit Halbwertszeiten von 2 (66%), 9 (30%) und 38 Tagen (4%) eliminiert [39,41]. Dies konnte durch orale Aufnahme des künstlichen Arsenisotops ^{74}As gezeigt werden [42]. Über Fisch und Meeresfrüchte aufgenommene organische Arsenverbindungen wie Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure, Trimethylarsenoxid und Arsenobetain werden mit Eliminationshalbwertszeiten von ca. 20 h innerhalb von 2 bis 3 Tagen über die Niere ausgeschieden [6,39]. In Algen enthaltene Arsenzucker haben eine etwas längere Eliminationshalbwertszeit [6,43]. Im Urin liegen 10 bis 20% As(III) und As(V), 15 bis 25% Monomethylarson- und 30 bis 60% Dimethylarsinsäure vor [6,13,41]. Bei starker Intoxikation wird ein Teil des Arsens über die Galle eliminiert [6,39].

3.2. Toxizität

Anorganische Arsenverbindungen haben oral und inhalativ eine hohe akute und chronische Toxizität. Sie betrifft faktisch alle Organsysteme wie Haut, Lunge, Leber, Niere, das Immun-, Nerven-, Hämatopoese-, Hämostase- und Reproduktionssystem [37]. Arsen(III) ist ca. 60fach toxischer als Arsen(V) [44]. Organische Arsenverbindungen gelten als gering toxisch [8,9,37], sie besitzen jedoch eine zell- und DNA-schädigende Wirkung [6,45,46].

$\text{AsH}_3 > \text{As(III)} > \text{As(V)} > \text{Organoarsen}$

Abb. 5. Toxizität von Arsenverbindungen [2].

Arsen(III)-verbindungen können sich an Sulfhydrylgruppen von Proteinen und Peptiden binden und so eine Konformationsänderung mit (teilweisem) Funktionsverlust auslösen. Betroffen sind bis zu 200 Enzyme, von denen einige an der DNA-Replikation und -Reparatur sowie dem zellulären Energiestoffwechsel beteiligt sind [47-49]. Letzterer wird ebenso durch die Bildung von ADP-Arsenat(V) anstelle von ATP gestört [6,48,50]. Erhöhte Arsenkonzentrationen können den Methylierungsgrad der DNA verändern und die Expression des Protoonkogens *c-myc* induzieren [48,51]. Arsen fördert durch Veränderung der mitochondrialen Integrität und Absenkung des Potentials der mitochondrialen Membran die Bildung freier Radikale, wie z. B. Superoxid-Anion-Radikale ($\text{O}_2^{\cdot-}$) [50,52]. Hydroxylradikale ($\cdot\text{OH}$) entstehen aus bei der Oxidation von As(III) zu As(V) gebildetem Wasserstoffperoxid und anschließender Fenton-Reaktion mit Eisen [50,53]. Diese Mechanismen erklären die Kanzerogenität des Arsens [48,52].

Akute Arsenvergiftung: Die akute Arsenintoxikation ist heute eher von arbeitsmedizinischer Bedeutung, da kriminelle oder suizidale Hintergründe selten sind [6,39,48]. Kleine Mengen an Arsen von <5 mg führen zu Erbrechen und Diarrhöe. In diesen Fällen tritt nach 12 h eine Besserung auf, so dass eine Behandlung oftmals nicht notwendig ist [48]. Die letale Dosis von oral aufgenommenem Arsen liegt bei 100 bis 300 mg [48]. Von inhalativ aufgenommenem Arsin (AsH_3) sollen 800 mg/m^3 Luft sofort tödlich wirken, $80 - 160 \text{ mg/m}^3$ nach 30 min [55]. Erste Symptome einer akuten Arsenvergiftung sind schwere reiswasserartige Durchfälle, die Blut enthalten können, Erbrechen und Koliken, begleitet von einem knoblauchartigem Körpergeruch, einer toxischen Kardiomyopathie, Krämpfen, Hautauschlägen, Schleimhautschädigungen (inhalative Intoxikation) und akuten Psychosen. Ebenfalls charakteristisch sind hämatologische Veränderungen, Hämoglobinurie und Gerinnungsstörungen. Berichtet werden auch Fälle von Nierenversagen, Atemversagen und Lungenödem. Neurologische Manifestationen beinhalten periphere Neuropathien und Enzephalopathien [6,48].

Chronische Arsenvergiftung: Eine längerfristig erhöhte Arsenaufnahme kann zu Polyneuropathien mit schmerzhaften peripheren Parästhesien, Schleimhautveränderungen, Veränderun-

gen der Haut, wie Hyperkeratosen und veränderter Pigmentierung sowie weißen Querstreifen in den Nägeln (Mees-Bänder) führen. Beobachtet werden auch allgemeine Schwäche, Diarrhöe, Erbrechen und neurologische Auffälligkeiten [6,39,48]. Schädigungen der Blutgefäße und Durchblutungsstörungen traten gehäuft in Taiwan auf und wurden als „blackfoot disease“ bekannt [6,56]. Menschen in arsenbelasteten Gebieten sollen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Symptomaten, Atemwegserkrankungen sowie Diabetes Mellitus haben [48].

Krebserkrankungen: Arsen und dessen anorganische Verbindungen wurden von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als kanzerogen (Gruppe 1), die organischen Arsenverbindungen Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure als möglicherweise für den Menschen krebserzeugend (Gruppe 2B) und Arsenobetain als bzgl. seiner kanzerogenen Wirkung nicht klassifizierbar (Gruppe 3) eingestuft [57]. Die Entstehung von Hautkrebs ist eine typische Folge von längerfristiger oraler Arsenintoxikation, z. B. durch arsenhaltiges Trinkwasser [6]. Ein Zusammenhang zwischen Fowler-Lösung-Behandlung (Wirkstoff Kaliumarsenit, $KAsO_2$) bei Schuppenflechte (Psoriasis)-Patienten und einer erhöhten Inzidenz von Basal- und Plattenepithelkarzinomen wurde diskutiert [6]. In Deutschland wird die Fowlersche Lösung allerdings seit den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts bspw. nicht mehr für die Behandlung von Schuppenflechte eingesetzt [58]. Sowohl die inhalative als auch die orale Arsenaufnahme führt zur Bildung von Lungenkrebs [59]. Zusätzliches Rauchen besitzt einen additiven bzw. multiplikativen Effekt auf das Lungenkrebsrisiko. Interessanterweise scheint dieser Effekt bei starken Rauchern jedoch weniger ausgeprägt zu sein [6,41,60,61]. Blasen-, Nieren- und Leberkrebs und Leukämie werden auch mit Arsen assoziiert [6,54].

4. Präanalytik der Arsenbestimmung

4.1. Auswahl des geeigneten Untersuchungsmaterials

Urin ist die Matrix der Wahl bei einer akuten Arsenbelastung. Blutuntersuchungen können im Akutfall oder bei arbeitsmedizinischen Indikationen hilfreich sein, spielen aber aufgrund der geringen Halbwertszeit des Arsens in dieser Matrix eine untergeordnete Rolle. Zum Nachweis einer Langzeitbelastung bzw. einer weiter zurückliegenden Intoxikation mit Arsen für forensische und epidemiologische Analysen werden Haare und Nägel verwendet [6].

4.2. Probennahme und Stabilität

Bei nicht-akuten Intoxikationen sollte der Patient 2-3 Tage Fisch oder Meeresfrüchte meiden. Es können sonst um den Faktor 2 bis 3 höhere Arsenwerte gemessen werden. Für die Arsenbestimmung in Urin sollte entweder eine 24 h Sammelharnprobe oder falls dies nicht möglich ist Morgenurin verwendet werden. Ausgeschlossen werden muss die Kontamination der Probe durch Wasser, Reagenzien, Probengefäße und Geräte, z. B. durch Einsatz speziell geprüfter Entnahmebestecke und Reagenzien. Urinproben sind bis zu 7 Tage bei 4 bis 8 °C stabil, während Blut, Serum und Plasma 14 Tage unter diesen Bedingungen gelagert werden können. Eine längere Lagerung (1 Jahr) der Proben ist bei -20 °C möglich [6,39].

5. Analytik

Über Jahrhunderte war der Arsennachweis in biologischen Matrices problematisch und Arsenik ein populäres (Mord)Gift. Der Nachweis von Arsenik über einen gelben Niederschlag von Auripigment As_2S_3 (Hahnemann Test) unterlag vielfältigen Störungen [62]. Eine deutliche Verbesserung wurde mit der Marshschen Probe erreicht [62].

Heute gelten die u. g. spektrometrischen Methoden als Standardmethoden der Arsen-(Speziations)-Analytik [63]. Daneben wird mit und an elektrochemischen Methoden (Stripping Voltammetry) und Arsen-Biosensoren auf der Basis rekombinanter Enzyme gearbeitet [63].

5.1. Die Marshsche Probe

Ein Meilenstein der Arsenanalytik war die von James Marsh (1794-1846) im Jahr 1836 beschriebene Marshsche Probe [62]. Dabei wird Arsenik in Gegenwart von Zink durch Schwefelsäure unter Bildung von naszierendem Wasserstoff in Arsin überführt. Dieses wird thermisch zersetzt, wobei sich an einer Glaswand ein schwarzer Arsenspiegel ausbildet [62,64].

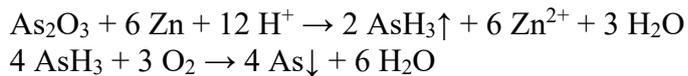
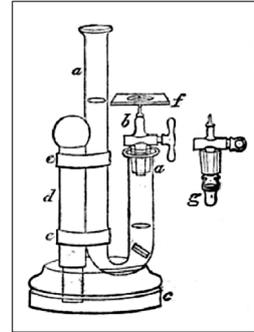


Abb. 6. Arsennachweis nach Marsh. Abbildung Original von Marsh (1836), reproduziert in [62]. Reaktionsgleichungen aus [64].



Eine höhere analytische Sensitivität wird erreicht, wenn man das AsH_3/H_2 -Gemisch durch ein Trockenmittel und Bleiacetat (Adsorption von H_2S) leitet und das AsH_3 thermisch zersetzt (Probe nach Marsh-Liebig) [65]. Dieser Test war für lange Zeit die gerichtsmedizinische Standardmethode zum Test auf Arsen (im Mageninhalt) [65].

5.2. Spektrometrische Arsenanalytik

Mitte des 20. Jahrhunderts wurde die Marshsche Probe sukzessive durch modernere Analysemethoden wie Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) ersetzt [62]. In der häufig angewendeten Hydrid-AAS wird die Humanprobe mit Salzsäure angesäuert, anorganisches und methyliertes Arsen mit Natriumborhydrid zu Arsin hydriert und dieses thermisch zersetzt [66]. Die dabei entstehenden freien, angeregten Arsenatome zeigen eine charakteristische und sensitive Absorptionslinie bei 193 nm [67]. Die o. g. Organoarsenverbindungen lassen sich nicht hydrieren [66,68]. Die Bestimmung des Gesamtarsengehalts (inkl. organischer Arsenverbindungen) im Urin kann mittels Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) durchgeführt werden. Durch die hohe Plasmatemperatur der ICP-MS werden die Probenbestandteile verdampft, alle Arsenspezies atomisiert und anschließend in ihre ionisierte Form überführt. Die Detektion erfolgt nach massenspektrometrischer Trennung der Arsenionen vom Rest der Probe im Hochvakuum [69]. Zur Differenzierung unterschiedlich toxischer Arsenspezies, können diese zuvor chromatographisch getrennt werden. Die anschließende Detektion erfolgt dann ebenfalls mit ICP-MS bzw. AAS [6,70,71].

6. Interpretation

Die Referenzwerte des Biomonitoringparameters Arsen werden anhand des 95. Perzentils der Häufigkeitsverteilung in einer Bevölkerungspopulation ohne berufliche Belastung festgelegt [72]. Der Referenzwert für (Gesamt)Arsen im Urin Erwachsener ohne Fisch- und Meeresfruchtverbrauch 2 Tage vor Probenahme, liegt bei 15 $\mu\text{g/L}$ [39,73]. Dabei soll die Kreatininkonzentration zwischen ca. 0,3 bis 3,0 g/L liegen [74,75].

Bei Fischverzehr wurden 2- bis 3fach höhere Werte beobachtet, sodass eine eventuell zusätzlich vorliegende Arsenbelastung unter Umständen nur schwer zu erkennen ist. Darüber hinaus konnte eine Abhängigkeit des Arsengehalts vom Lebensalter, dem Geschlecht, dem Arsen-

gehalt in Böden und häuslichem Trinkwasser sowie dem Konsum von Wein, Sekt und Obstwein gezeigt werden. Daher gelten für die Interpretation der Arsenergebnisse die Erfassung von personenbezogenen klinischen Daten und die Abklärung der Lebensumstände der untersuchten Person als unumgänglich [6].

6.1. Referenz- und andere Grenzwerte

In der nachfolgenden Tabelle sind Referenz- und Grenzwerte für Arsen zusammengefasst. Ein immer besseres Verständnis zur Toxikologie der Arsenverbindungen wird auch in Zukunft eine Anpassung von Entscheidungsgrenzen an den aktuellen Wissenstand erfordern. Es sei deshalb auf die jeweils aktuell geltenden Vorschriften und Verordnungen verwiesen.

Tab. 1. Referenz- und sonstige Grenzwerte für Arsen.

<p>Referenzbereich Erwachsene 18 – 69 Jahre <15 µg/L Urin [39], <12 µg/L Blut [73], <0,5 µg/g Haare und <1,2 µg/g Nägel [39]</p> <p>Referenzbereich Kinder 3 – 14 Jahre <15 µg/L Urin [74]</p>
<p>Biologischer Leitwert (BLW) [75] <50 µg/L Urin anorganisches Arsen und methylierte Metabolite – durch direkte Hydrierung bestimmte flüchtige Arsenverbindungen [75]</p> <p>Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) [75] <0,5 µg/L Urin As³⁺ <0,5 µg/L Urin As⁵⁺ <2,0 µg/L Urin Monomethylarsensäure (MMAA) <10 µg/L Urin Dimethylarsinsäure (DMAA) Arsen + methylierte Arsenverbindungen außer Arsin BAR derzeit ausgesetzt</p>
<p>Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) [75] <15 bis <130 µg/L Urin As³⁺ + As⁵⁺ + MMAA + DMAA 5 EKA-Werte abhängig von der Luftkonzentration an Arsen und anorganischem Arsen ohne Arsenwasserstoff in mg/m³ <50 bis 130 µg/L Urin anorganisches Arsen + methylierte Metabolite 3 EKA-Werte abhängig von der Luftkonzentration an Arsen in mg/m³ – durch direkte Hydrierung bestimmbar flüchtige Arsenverbindungen</p>
<p>Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI) 15 µg/kg Körpergewicht [39]</p>
<p>Trinkwasser <10 µg/L [39]</p>
<p>Technische Richtkonzentration (TRK) 0,1 mg/kg Körpergewicht [39]</p>

In Tabelle 1 fehlen die nach der REACH -Verordnung (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) geforderten DNEL-Werte (Derived No-Effect Level), also jene Expositionsgrenzwerte einer chemischen Verbindung, unterhalb derer ein Stoff nach dem Kenntnisstand der Wissenschaft zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit

führt und die der Hersteller oder Importeur eines Stoffes für die wahrscheinlichsten Expositionswege (oral, dermal, inhalativ) und die wahrscheinliche Expositionsdauer und -häufigkeit anzugeben hat. Für Arsenverbindungen liegen nach unserer Kenntnis derzeit noch keine DNEL-Werte vor [76].

6.2. Bewertung der Arsenbestimmung

Die Interpretation der gemessenen Arsenkonzentrationen ist abhängig von individuellen Faktoren (Geschlecht, Alter), dem Lebensstil (Ernährung) und regional bedingten Aspekten (Luft, Wasser, Böden). Hierbei muss eine geringfügige Überschreitung des Referenzbereiches nicht automatisch eine Gefahr für die Gesundheit darstellen, zeigt jedoch, dass die untersuchte Person stärker als die Vergleichsgruppe gegenüber Arsen exponiert ist.

Trotzdem gilt für Arsen ein Minimierungsgebot. Bei erhöhten Arsenwerten wird eine Kontrolluntersuchung empfohlen (Probenahme frühestens 3 besser 5 bis 6 Tage nach dem letzten Fisch- bzw. Meeresfrüchtekonsum). Ggf. muss anschließend nach der Arsenquelle, wie bspw. Nahrungs- und Genussmitteln, arsenhaltigen Erdböden oder Medikamenten, gesucht und diese beseitigt werden [6]. Eine begleitende (labordiagnostische) Überwachung potenziell betroffener Organsysteme ist indiziert [77].

7. Beispiele für Arsenbelastungen und Arsenvergiftungen aus der neueren Literatur

Tab. 2. Arsenintoxikationen in Gruppen- und Einzelfällen.

Patient(en)	Arsen	Bemerkungen	Quelle
Bangladesch >29 Mio Menschen chronisch mit Arsen vergiftet, Manifestation in Veränderungen des Hautbildes, chronischem Husten, Diabetes Mellitus, Bluthochdruck, Schwäche, davon 200 000 – 300 000 Krebsfälle	Bis 4730 µg/L Arsen im Grundwasser; Gesamtarsen im Urin im Mittel 495 µg/L (24 – 3086 µg/L)	Natürliche Kontamination des Grundwassers mit Arsen aus geologischen Schichten; Im Jahr 2011: ca. 16% der Rohrbrunnen mit Arsen >50 µg/L; Diese Rohrbrunnen mit Entnahmetiefen von wenigen Metern wurden angelegt, um die Bevölkerung mit mikrobiell sauberem Wasser zu versorgen. Hierbei wurden arsenhaltige Sedimente angebohrt.	[78-81]
Guizhou Provinz in China, mind. 3000 Menschen mit endemischer Arsenvergiftung + Hyperkeratose	Doppelte Arsenkonzentration im Urin (184 ± 200 µg/g Krea) im Vergleich zur Kontrollgruppe (87 ± 64 µg/g Krea)	Arsengehalt der Kohle ca. 600 ppm, Kohleöfen ohne Schornstein → Raumluft und Essen werden mit Arsen angereichert	[82]
Mann (ca. 20 Jahre alt) zeigt Hämaturie, Erbrechen, 37,5°C, ikterische Bindehaut, gerötete Rachenhöhle, Anämie, renale und hepatische Dysfunktion	Nach 34 h: As (s) 245 mit As(V) 5,2 und As(III) 46 µg/L, MMAA 18 und DMAA 9,3 µg/L. Nach 6 Tagen: As (u) 2769 mit As(V) 21, As(III) 385, MMAA 547, DMAA 1816 µg/g Kreatinin	Akute Arsin-Vergiftung; Arbeiter kommt vermutlich bei Entgasungsvorgang mit Arsin in Kontakt; Erythrozyten-Transfusion	[77]
3 Jahre alter Junge 3x Erbrechen, Sinustachykardie (114/ min)	Urin 237 mg/L As (normal <35 µg/L); Blut 655 µg/L As (normal <62 µg/L)	Aufnahme 5 mL Herbizid mit 47,6% Natriummethylarsenat; DMSA-Therapie; 10 Tage später asymptomatisch	[83]
54-Jährige: seit 2 Jahren zunehmend Haarausfall; Gedächtnisverlust, Müdigkeit, Diarrhöe, Übelkeit, Erbrechen, Belastungskopfschmerz, Hautausschlag, Onycholysis	Urin 83,6 µg As/g Kreatinin (normal <50 µg/g); Kelpalgen-Präparat mit 8,5 mg/kg Arsen	Chronische Arsenvergiftung durch Nahrungsergänzungsmittel, nach Absetzen des Algenpräparates schnelles Abklingen der Symptomatik	[84]

Tab. 2. Arsenintoxikationen in Gruppen und Einzelfällen (Fortsetzung).

Patient(en)	Arsen	Bemerkungen	Quelle
51-jähriger Mann: seit 10 Monaten zunehmende Verdauungsstörungen, Appetitverlust, Übelkeit, andauerndes Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Verstopfung, Gewichtsverlust von mehr als 10 kg, Magenkrebs, Erbrechen von Blut, Blutungen, Ohnmachtsanfälle, Tod	Haare 37,4 und 42,1 ng/mg As (normal 0,03 bis 0,08 ng/mg)	Der junge Mann war Napoleon Bonaparte: Schweinfurter (Scheeles) Grün $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3 \text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$ der Zimmertapete, wurde durch den Arsenpilz (<i>Microascus/Scopulariopsis brevicaulis</i>) unter Freisetzung von gasförmigem, hochgiftigen Trimethylarsin $(\text{CH}_3)_3\text{As}$ abgebaut und in die Raumluft freigesetzt. Diese chronische Arsenvergiftung wurde durch die Behandlung der anfänglichen Symptome mit Kalomel und Brechweinstein verstärkt.	[85-89]
34-jähriger Chemiestudent nimmt in suizidaler Absicht 30 g metallisches Arsen ein; in den ersten Stunden nur Müdigkeit, dann wiederholt Erbrechen und heftige Diarrhoen; nach 15 h: Noteinweisung, voll orientiert, Tachycardie, exzessive arterielle Hypotonie, beginnendes Nierenversagen, Oligurie; nach 1 Tag Intensivmedizin: respiratorische Insuffizienz, Multiorganversagen, 48 h nach Arsenaufnahme Tod	Vollblut: 1,13 (Behandlungsbeginn), 0,37 μg As/g (nach 28 h) Harn: 85 mg As/L (vor Dialyse), 4 mg As/L (unter Dialyse); Mageninhalt: Marsh- und Ringprobe positiv; 1,9 (Leichenblut), 1,9 (Gehirn), 2,6 (Lunge), 105 (Leber), 11,4 (Niere), 12,8 (Kopfhaare) μg As/g	Therapie: Magenspülungen mit Tierkohle, Flüssigkeitszufuhr, hochdosiert Noradrenalin, Hämodialyse, Dimercaprol. Patient wegen Depressionen in Behandlung, 2 vorangegangene Suizidversuche, Valiumgaben; Im Abschiedsbrief meint der Suizident, dass elementares Arsen ein „reines Gift“ sei.	[90]
5 Pferde: wässriger Durchfall, exzessive Salivation, Muskelzittern, Ataxie, Depression, 4 starben nach 24 h; Sektion: grünschwärzer Darminhalt, Schleimhautulcera, Nekrosen in Caecum und Kolon	Leber (2 Pferdeproben): 14,5 ppm und 11 ppm Arsen (normal <10 ppm), Nierenrinde (1 Probe): 108 ppm Arsen (normal <10 ppm)	Pferde hatten Getreide-Pulver-Mischung gefressen, die > 3000 ppm Arsen enthielt, Pulver war evtl. ein Herbizid oder Insektizid	[91]

8. Therapie

Bei geringfügig erhöhten Arsenkonzentrationen, die nahrungsbedingt sind oder infolge von Umweltbelastungen auftreten, sieht die Kommission für Humanes Biomonitoring keine Indikation für eine Chelattherapie. In diesen Fällen hilft es, die Arsenquelle schnellstmöglich zu finden und zu beseitigen [6].

Bei chronischen Arsenvergiftungen werden in der Regel einmalig 300 bis 400 mg DMPS (Dimercaptopropansulfonsäure, ein wasserlösliches Nachfolgemedikament von Dimercaprol) oral verabreicht [92]. Durch die Arsen-Komplexierung können die zuvor durch Arsenbindung konformationell veränderten Proteine ihre Normalstruktur und volle biochemische Funktion zurück erlangen [92].

Akute Arsenintoxikationen (> 5 mg), z. B. bei Unfällen oder (Selbst)mordversuchen, werden parental mit DMPS (in mehreren Dosen a 250 mg langsam injiziert) behandelt. Zur weiteren Entgiftung wird der Chelatbildner mehrere Tage lang oral verabreicht [92]. Die Chelattherapie unterstützende Maßnahmen beinhalten ggf. Darmspülungen mit Aktivkohle, adäquate intravenöse Flüssigkeitsgabe sowie die Hämodialyse bei renalem Versagen [93].

9. Schlussfolgerung

Arsen als humanpathologisches Gift besitzt auch in der aktuellen Zeit noch eine Relevanz. Hierbei treten aufgrund der guten analytischen Nachweismöglichkeiten Arsenvergiftungen durch Mordversuche in den Hintergrund, jedoch gewinnt die Arsenanalytik bspw. aus arbeitsmedizinischer und epidemiologischer Sicht an Bedeutung.

Arsenintoxikationen können individuell und akut bei Unfällen, chronisch durch Nahrungsergänzungsmittel oder durch Umweltbelastungen hervorgerufen werden. Je nach Dosis, Dauer und Arsenverbindung kann sich die Vergiftung in einer vielseitigen Symptomatik zeigen, die alle Organe und Organsysteme betreffen kann. Zur Abklärung einer eventuellen Arsenvergiftung kann die Diagnostik durch eine zeitnahe Bestimmung mittels ICP-MS- oder AAS-Methoden in Urin, Blut, Haaren und Nägeln durchgeführt werden. Für die Interpretation der erhaltenen Arsenwerte eines Probanden, die anhand des Gesamtarsens oder der einzelnen Arsenverbindungen durchgeführt werden kann, müssen jedoch eine Vielzahl an Faktoren, die individuell oder auch regional bedingt sein können, berücksichtigt werden.

10. Danksagung

Wir danken Frau Dipl.-Chemikerin Christiane Arndt (Koblenz) für die kritischen Anmerkungen zum Thema Grenzwerte, REACH, DNEL und TRGS.

11. Literatur

- [1] Wiberg N. Holleman-Wiberg - Lehrbuch der Anorganischen Chemie. 101. Aufl., de Gruyter Berlin, New York, 1995.
- [2] Flora SJS. Arsenic: chemistry, occurrence, and exposure. In: Flora SJS (ed.) Handbook of Arsenic Toxicology. Elsevier-Academic Press, London, San Diego, Waltham, Oxford, 2015, Kapitel 1, 1-49.
- [3] <http://de.wikipedia.org/wiki/arsen>; .../wiki/arsenobetain; .../wiki/arsenocholin (Stand: 17.08.2015)
- [4] <http://de.wikipedia.org/wiki/Arsen%28III%29-oxid> (Stand 03.06.2015)
- [5] Aposhian Vasken H. Forword. In: Flora SJS (ed.). Handbook of Arsenic Toxicology. Elsevier-Academic Press, London, San Diego, Waltham, Oxford, 2015, Forword, XVii-XViii.
- [6] Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Stoffmonographie Arsen – Referenzwert für Urin. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2003;46:1098-1106.
- [7] Nickerl F, Röthig H. Verzeichnis der Berggebäude von Buchholz 1500-1900. Streifzüge durch die Geschichte des oberen Erzgebirges, Bergbaunachrichten. Arbeitskreis Annaberg-Buchholzer Heimatforscher, 2000.
- [8] Francesconi KA, Tanggaard R, McKenzie CJ, Goessler W. Arsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar. Clin Chem 2002;4:92-101.
- [9] Taleshi MS, Seidler-Egdal RK, Jensen KB, Schwerdtle T, Francesconi KA. Synthesis and characterization of arsenolipids: naturally occurring arsenic compounds in fish and algae. Organometallics 2014;33:1397-1403.
- [10] Hong Y-S, Song K-H, Chung J-Y. Health Effects of Chronic Arsenic Exposure. J Prev Med Public Health 2014;47:245-252.
- [11] Kalia K, Khambholja DB. Arsenic contents and its biotransformation in the marine environment. In: Flora SJS (ed.) Handbook of Arsenic Toxicology. Elsevier-Academic Press, London, San Diego, Waltham, Oxford, 2015, 675-700.
- [12] Schindler I, Ronner C. R-152 Stand der Technik bei der Glasherstellung. Umweltbundesamt, Wien, 1999.
- [13] Cheung J-Y, Seung-Do Y, Young-Seoub H. Environmental Source of Arsenic Exposure. Prev Med Public Health 2014;47:253-257.
- [14] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Lyon, 2006; Volume 86.
- [15] Chitambar CR. Medical Applications and Toxicities of Gallium Compounds. Int J Environ Res Public Health 2010;7:2337-2361.
- [16] <http://www.spektrum.de/lexikon/chemie/schrotblei/8276> (Stand: 11.02.2015).
- [17] Schulz H, Weber M. 100 Jahre Chemische Kampfstoffe als Mittel der Kriegsführung – Rückblick und aktueller Stand der Kenntnisse zu Toxikologie und Forensik des Schwefel-Lost. Toxichem Krimtech 2015;82:5-14.
- [18] Meyer H. Rosstäuscherei. Pferdeheilkunde 2002; 18: 377-389.
- [19] Mortgens A. Enthüllte Geheimnisse aller Handelsvortheile und Pferde-Verschönerungskünste der Pferdehändler. Ilmenau 1824.
- [20] Rodgers J, Jones A, Gibaud S, Bradley B, McCabe C et al. Melarsoprol Cyclodextrin Inclusion Complexes as Promising Oral Candidates for the Treatment of Human African Trypanosomiasis. PLOS Neglected Tropical Diseases 2011;5(9).
- [21] Hunt KM, Srivastava RK, Athar M. Cutaneous toxicology of arsenic. In: Flora SJS (ed.) Handbook of Arsenic Toxicology. Elsevier-Academic Press, London, San Diego, Waltham, Oxford, 2015, Kapitel 10, 301-314.
- [22] Ralph SJ. Arsenic-Based Antineoplastic Drugs and Their Mechanisms of Action. Metal-Based Drugs 2008; 1-13 doi 10.1155/2008/260146.

- [23] Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief History of Syphilis. *J Med Life* 2014;7: 4–10.
- [24] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/#collection=compounds>.
- [25] Falbe J, Regitz M (Hrsg.) *CD Römpp* 9. erweiterte und überarbeitete Auflage des Römpp Chemie Lexikons auf CD-ROM, Version 1.0. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1995.
- [26] European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy, Scientific Opinion on Arsenic in Food - EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *EFSA Journal* 2009;7:1351.
- [27] 814.82 Verordnung zum Rotterdamer Übereinkommen über das Verfahren der vorherigen Zustimmung nach Inkennzeichnung für bestimmte Chemikalien im internationalen Handel. (PIC-Verordnung, ChemPICV), vom 10. November 2004 (Stand am 1. Januar 2015). <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20021523/index.html#> (Stand:10.02.2015).
- [28] Erdmann L, Behrendt S, Feil M. Kritische Rohstoffe für Deutschland "Identifikation aus Sicht deutscher Unternehmen wirtschaftlich bedeutsamer mineralischer Rohstoffe, deren Versorgungslage sich mittel- bis langfristig als kritisch erweisen könnte". Im Auftrag der KfW Bankengruppe. Ab. Berlin: IZT - Institut für Zukunftsstudien und Technologiebewertung, Berlin 2011.
- [29] Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV) 1999, letzte Änderung Artikel 5 Absatz 31 des Gesetzes vom 24. Februar 2012 (BGBl. I S. 212).
- [30] Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS), Grenzwerte in der Luft am Arbeitsplatz "Luftgrenzwerte" TRGS 900, 2000.
- [31] Eine Mitteilung des DVGW-Fachausschusses „Wasseraufbereitung“. Entfernung von Arsen bei der Wasseraufbereitung. Wasser-Information Nr. 47, 1995;5.
- [32] Becker K, Kaus S, Helm D et al. Umwelt-Survey 1998, Band IV: Trinkwasser. Elementgehalte in Stagnationsproben des häuslichen Trinkwassers der Bevölkerung in Deutschland. Umweltbundesamt, Eigenverlag WaBoLu-Heft, Berlin 2001.
- [33] Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch. Trinkwasserverordnung – TrinkwV 2001.
- [34] Verordnung über natürliches Mineralwasser, Quellwasser und Tafelwasser. Mineral- und Tafelwasser-Verordnung 1984, letzte Änderung Artikel 1 der Verordnung vom 22. Oktober 2014 (BGBl. I S. 1633).
- [35] Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LaVes). Arsen in Lebensmitteln. http://www.laves.niedersachsen.de/portal/live.php?navigation_id=20053&article_id=104173&_psmand=23 (04.12..2014).
- [36] Shibata Y, Morita M, Fuwa K. Selenium and Arsenic in Biology: Their Chemical Forms and Biological Functions. *Adv Biophys* 1992;28:31–80.
- [37] Ramasamy S, Lee JS. Arsenic risk assessment. In: Flora SJS (ed.) *Handbook of Arsenic Toxicology*. Elsevier-Academic Press, London, San Diego, Waltham, Oxford, 2015, Kapitel 4, 95-120.
- [38] Selby LA, Case AA, Osweiler GD, Hayes HM. Epidemiology and Toxicology of Arsenic Poisoning in Domestic Animals. *Environmental Health Perspectives* 1977;19: 183-189.
- [39] Meissner D. Arsen. In: Gressner AM, Arndt T (Hrsg.) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, 2. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg, 2013, 122-123.
- [40] Ishinishi N et al. Arsenic. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk BV (Eds.) *Handbook of the Toxicology of Metals*, Vol. II. Amsterdam-New York-Oxford, Elsevier 1986.
- [41] WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition 2000; Chapter 6.1; unter: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0014/123071/AQG2ndEd_6_1_Arsenic.PDF?ua=1 (Stand: 11.12.2014).
- [42] Pomory C et al. Human Retention Studies With ⁷⁴As. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1980;53:550-556.
- [43] Le XC, Cullen WR, Reimer KJ. Human urinary arsenic excretion after one-time ingestion of seaweed, crab, and shrimp. *Clin Chem* 1994;40:617–624.
- [44] Bradberry SM, Vale JA. Poisoning due to metals, and their salts. In: Bateman N, Jefferson R, Thomas S, Thompson J, Vale A. (ed) *Oxford Desk Reference: Toxicology*. Oxford University Press 2014, Kapitel 10, 267-270.
- [45] Petrick JS, Ayala-Fierro F, Cullen WR et al. Methylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;163:203–207.
- [46] Schwerdtle T, Mackiw I, Hartwig A. Arsenite and its methylated metabolites MMA(V) and DMA(V) induce oxidative DNA damage in HeLa S3 cells. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2002; 365 [Suppl]:R135.
- [47] Shen S, Li X-F, Cullen WR, Weinfeld M, Le XC. Arsenic Binding to Proteins. *Chemical Reviews* 2013;113: 7769–7792.
- [48] Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J* 2003;79:391.
- [49] Webb JL. *Enzyme and Metabolic Inhibitors*. Academic Press: New York 1966; Vol. III, 595.
- [50] Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M et al. Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *J Appl Toxicol* 2011;31:95–107.
- [51] Chang Q, Chen B, Thakur C, Lu Y, Chen F. Arsenic-induced sub-lethal stress reprograms human bronchial epithelial cells to CD61⁺ cancer stem cells. *Oncotarget* 2014;5:5:1290–1303.
- [52] Partridge MA, Huang SXL, Hernandez-Rosa E, Davidson MM, Hei TK. Arsenic Induced Mitochondrial DNA Damage and Altered Mitochondrial Oxidative Function: Implications for Genotoxic Mechanisms in Mammalian Cells. *Cancer Res* 2007;67:5239-5247.
- [53] Hug SJ, Leupin O. Iron-Catalyzed Oxidation of Arsenic(III) by Oxygen and by Hydrogen Peroxide: pH-Dependent Formation of Oxidants in the Fenton Reaction. *Environ Sci Technol* 2003;37:2734–2742.
- [54] Tchounwou PB, Udensi KU, Isokpehi RD, Yedjou CG, Kumar S. Arsenic and Cancer. In: Flora SJS (ed.) *Handbook of Arsenic Toxicology*. Elsevier-Academic Press, London, San Diego, Waltham, Oxford, 2015, Kapitel 23, 533-555.
- [55] Ausschuss für Gefahrstoffe – AGS-Geschäftsführung – BAuA. Begründung zu Arsin in TRGS 900. Januar 2006, zuletzt geändert und ergänzt: März 2007; unter: <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/900/900-arsin.pdf?blob=publicationFile>
- [56] Tseng WP. Blackfoot disease in Taiwan: a 30-year follow-up study. *Angiology* 1989;40:547–558.
- [57] International Agency for Research on Cancer. Arsenic and arsenic compounds. *IARC Monographs* 2012;100:41-93. unter: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-6.pdf>. (Stand: 05.01.2015).
- [58] Ternes W. *Biochemie der Elemente: Anorganische Chemie biologischer Prozesse*. Springer Spektrum 2013.
- [59] Ramsey K. Arsenic and Respiratory Disease. In: Flora SJS (ed.) *Handbook of Arsenic Toxicology*. Elsevier-Academic Press, London, San Diego, Waltham, Oxford, 2015, Kapitel 13, 335-347.
- [60] Pershagen G et al. On the interaction between occupational arsenic exposure and smoking and its relationship to lung cancer. *Scandinavian journal of work, environment & health* 1981; 7:302–309.

- [61] Jarup L, Pershagen G. Arsenic exposure, smoking, and lung cancer in smelter workers – a case-control study. *Am J Epidemiol* 1991;134:545–551.
- [62] Jensen BW. The Marsh Test for Arsenic. Notes from the Oesper Collections May/June 2014.
- [63] Singh M, del Valle M. Arsenic biosensors: challenges and opportunities for high-throughput detection. In: Flora SJS (ed.) *Handbook of Arsenic Toxicology*. Elsevier-Academic Press, London, San Diego, Waltham, 2015, Kapitel 25, 575–588.
- [64] Strähle J, Schweda E. Jander – Blasius Lehrbuch der Analytischen und Präparativen Anorganischen Chemie. 14. Auflage, S. Hirzel, Stuttgart – Leipzig, 1995.
- [65] Umland F, Wunsch G. Charakteristische Reaktionen Anorganischer Stoffe. 2. Auflage, AULA, Wiesbaden, 1991.
- [66] Bae H-S, Ryu D-Y, Choi B-S, Park J-D. Urinary Arsenic Concentrations and their Associated Factors in Korean Adults. *Toxicol Res* 2013;29:137-142.
- [67] Atomabsorptions-Spektrometer und Hochdrucklampe für ein Atomabsorptions-Spektrometer unter: <http://www.google.de/patents/DE4230298C2> (Stand: 22.02.2015).
- [68] Norin H, Vahter M. A rapid method for the selective analysis of total urinary metabolites of inorganic arsenic. *Scand J Work Environ Health* 1981;7:38-44.
- [69] Heitland P. Arsen (gesamt) in Urin. *Analytische Methoden*, Bd. 2: Analysen in biol. Material, 20. Lieferung, 2012; unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bi744038verd0020/pdf> (Stand: 22.02.2015).
- [70] Larsen EH, Pritzl G, Hansen S. Speciation of eight arsenic compounds in human urine by high-performance liquid chromatography with inductively-coupled plasma mass spectrometric detection using antimonite for internal chromatographic standardization. *J Anal Atom Spectrom* 1993;8:557–563.
- [71] Milstein LS, Essader A, Pellizzari ED, Fernando RA, Raymer JH et al. Development and Application of a Robust Speciation Method for Determination of Six Arsenic Compounds Present in Human Urine. *Environm Health Perspect* 2003;111:293-296.
- [72] Arbeitsmedizinische Leitlinie „Biomonitoring“. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. Stand 03/2013.
- [73] Lothar T (Hrsg). *Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 8. Auflage, TH-Books, Frankfurt am Main, 2012.
- [74] Umweltmedizinische Leitlinie Human-Biomonitoring. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM), Stand 09/2011.
- [75] Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK- und BAT-Werte-Liste 2015. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe 51. Mitteilung 2015; Wiley-VCH.
- [76] Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH); unter <http://www.reach-info.de/verordnungstext.htm> (Stand: 30.04.2015)
- [77] Yoshimura Y, Endo Y, Shimoda Y, Yamanaka K, Endo G. Acute Arsine Poisoning Confirmed by Speciation Analysis of Arsenic Compounds in Plasma and Urine by HPLC-ICP-MS. *J Occup Health* 2011;53:45-49.
- [78] Chowdhury UK, Biswas BK, Chowdhury TR, Samanta G, Mandal GK et al. Commentaries Groundwater Arsenic Contamination in Bangladesh and West Bengal, India. *Environm Health Perspect* 2000;108:393-397.
- [79] Centre for Health and Population Research. Arsenic and Contamination of Drinking-water in Bangladesh: A Public-health Perspective. *J Health Popul Nutr* 2002;20:193-197.
- [80] UNICEF. Arsenic Mitigation in Bangladesh. 2008; unter: <http://www.unicef.org/bangladesh/Arsenic.pdf>. (Stand: 25.01.2015).
- [81] Ahmad SA, Khan MH. Ground Water Arsenic Contamination and its Health Effects in Bangladesh. In: Flora SJS (ed.) *Handbook of Arsenic Toxicology*. Elsevier-Academic Press, London, San Diego, Waltham, Oxford, 2015, Kapitel 2, 51-72.
- [82] Xie Y, Kondo M, Koga H, Miyamoto H, Chiba M. Urinary Porphyrins in Patients with Endemic Chronic Arsenic Poisoning Caused by Burning Coal in China. *Environm Health Prevent Med* 2001;5:180-185.
- [83] Roth B, Schwarz E, Feng S-Y, Young A. Good Outcomes Despite High Urinary Arsenic Concentrations from Overdose with Crabgrass Killer. *J Med Toxicol* 2011;7:158-161.
- [84] Amster E, Tiwary A, Schenker MB. Case Report: Potential Arsenic Toxicosis Secondary to Herbal Kelp Supplement. *Environm Health Perspect* 2007;115:606-608.
- [85] Keynes M. The Death of Napoleon. *J Royal Soc Med* 2004;97:507.
- [86] Kintz P, Ginet M, Cirimele V. Multi-Element Screening by ICP-MS of Two Specimens of Napoleon's Hair. *J Analyt Toxicol* 2006;30:621-623.
- [87] Krickel R. *Katzengold und Silberfisch*. Verlag Brüder Hollinek – Pukersdorf, 2010.
- [88] Mari F, Bertol F, Fineschi E, Karch SB. Channelling the Emperor: What really killed Napoleon? *J Royal Soc Med* 2004;97:397-399.
- [89] Kintz P, Goullé J-P, Fornes P, Ludes B. A New Series of Hair Analyses from Napoleon Confirms Chronic Exposure to Arsenic. *J Analyt Toxicol* 2002;26:584-585.
- [90] Logemann E, Krützfeld B, Pollak S. Suizidale Einnahme von elementarem Arsen. *Archiv f. Kriminologie* 1990;185:80-88.
- [91] Pace LW, Turnquist SE, Casteel SW, Johnson PJ, Frankeny RL. Acute Arsenic Toxicosis in Five Horses. *Vet Pathol* 1997;34:160-164.
- [92] Daunderer – *Handbuch der Umweltgifte Ausgabe 6/2006* 19.10.2007 unter: <http://www.toxcenter.org/klin-tox/g-gift/dmgs-dmsa.pdf> (Stand: 13.03.2015).
- [93] Scholz H, Schwabe U. *Taschenbuch der Arzneibehandlung – Angewandte Pharmakologie*. Springer-Verlag Berlin – Heidelberg, 2005; 13. Auflage, 370.

Ergänzung nach Redaktionsschluss: Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) teilt in einer Pressemitteilung vom 11.06.2015 mit, dass „Reis und Reisprodukte größere Mengen an anorganischem Arsen enthalten“ und „...dass einige Reisprodukte wie zum Beispiel Reiswaffeln höhere Gehalte an anorganischem Arsen aufweisen als Reiskörner.“ Die Gründe für die höheren Gehalte in bestimmten Reisprodukten müssten noch aufgeklärt werden [Bundesinstitut für Risikobewertung. Pressemitteilung 14/2015 vom 11.06.2015. Reis und Reisprodukte enthalten viel anorganisches Arsen. www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2015/14/].