

Übersicht

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Tübingen, Abt. Allgemeine und Umwelthygiene
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Botzenhart)

Eine Literaturstudie über Konzentrationen von Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber in Körperflüssigkeiten und Geweben zur Eingrenzung von Normalwerten und Erkennung von Belastungen

1. Mitteilung: Darstellung der Analysenverfahren und Arsen

A Literature Review on Concentrations of Arsenic, Cadmium, Lead and Mercury in Human Body Fluids and Tissues to Localize Normal Levels and to Detect Expositions

1. Communication: Description of Analytical Procedures; Arsenic

PETER BARON und FRITZ SCHWEINSBERG

Abstract

The present review covers 208 papers dealing with determination of the metals arsenic, cadmium, lead and mercury in human biologic material. A comprehensive data bank survey of the literature from January 1980 to April 1984 was conducted and supplemented by review of some earlier publications.

As shown by comparison of the results from a number of papers, the various state-of-the-art methods for determining metal content in biologic materials (e.g., atomic absorption spectrophotometry, neutron activation analysis, and x-ray fluorescent analysis) appear to be equally sensitive and reliable.

These detection methods are suited to determination of the above metals in the following media:

arsenic	in urine, hair
cadmium	in blood, urine, hair, renal cortex
lead	in blood, hair
mercury	in blood, urine, hair

To permit better comparison of the results presented in various publications, agreement must be reached on use of uniform concentration units and participation in quality control programs.

Safe levels of chronic biological exposure overlap with concentrations which cause health effects or measurable impairment of body function over a wide range. Individual sensitivity to biological exposure varies. In a number of studies, metal concentrations are measured in symptom-free persons which cause symptoms in persons examined in other studies. Due to

differences in the sensitivity of detection of symptoms, the range of minimum levels of biological exposure considered to be associated with deleterious health effects (levels of critical exposure) is unacceptably broad.

Minimum levels of critical exposure should protect against development of early symptoms of toxicity.

If the lowest published critical levels of biological exposure are taken as a cutoff, then a sizable portion of the persons currently revealing metal exposure in any of the reported media exceeds such levels. Symptoms of detrimental effects should be detectable in such persons and should be investigated.

In establishing and evaluating current minimum levels of critical chronic metal exposure, there is a general need for a quantitative increase in determinations and for a qualitative increase in the sensitivity of detection of symptoms and other health effects – in order to avoid dependence on reports of acute toxicity.

When detected levels of a given metal are in a range held to be normal, exclusion of toxic effects and poisoning requires additional consideration of clinical findings.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden 208 Veröffentlichungen über Messungen der Metalle Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber in menschlichem Material zusammengetragen. Mit Hilfe von Datenbanken wird eine Bestandsaufnahme der Veröffentlichungen von Januar 1980 bis April 1984 und einiger älterer Übersichtsarbeiten vorgestellt.

Verschiedene neuere Analysenmethoden für Metalle – Atom-Absorptions-Spektrophotometrie, Neutronen-Aktivierungs-Analyse und Röntgen-Fluoreszenz-Analyse – scheinen, wie einige Arbeiten im Vergleich zeigen, in ihren Meßergebnissen ebenbürtig zu sein.

Um einen besseren Vergleich zwischen den einzelnen Untersuchungen und den gemessenen Werten zu ermöglichen, ist für jedes biologische Material Einigung auf einheitliche Konzentrationsangaben und die Durchführung von Ringversuchen zu fordern.

Folgende biologische Materialien sind zur quantitativen Bestimmung geeignet. Für

Arsen:	Urin, Haare
Blei:	Blut, Haare
Cadmium:	Blut, Urin, Haare, Nierenrinde
Quecksilber:	Blut, Urin, Haare

Der Übergang von unbedenklichen Werten zu solchen, die Beschwerden oder meßbare körperliche Veränderungen verursachen, ist fließend. Die individuelle Empfindlichkeit ist verschieden. In vielen Untersuchungen werden bei Personen, bei denen keine Symptome beschrieben werden, Werte gemessen, die in anderen Untersuchungen Symptome verursachen. Wegen ungenügend feiner Erfassung von Symptomen sind kritische Werte oft zu hoch angesetzt. Kritische Werte sollen vor dem Auftreten von Symptomen schützen.

Wenn die niedrigsten angegebenen kritischen Werte als Maßstab herangezogen werden, dann hat ein beträchtlicher Teil der belasteten Populationen bei allen Metallen in allen untersuchten biologischen Materialien, diesen kritischen Wert überschritten. Bei diesen sollte auf Symptome geachtet werden.

Allgemein ist zu fordern, daß quantitativ mehr und qualitativ feinere Beurteilungen vorgenommen werden, um bei der Festlegung von kritischen Werten nicht auf Fälle akuter Vergiftungen angewiesen zu sein.

Auch wenn Werte im „Normalbereich“ gemessen werden, können nur nach differentialdiagnostischer Analyse Belastungen ausgeschlossen werden.

1. Einleitung

In der Arbeitsmedizin, Hygiene, Inneren Medizin und Neurologie taucht beim Erheben der Anamnese, bei Vergiftungsfällen und in der Differenzialdiagnostik immer wie-

der die Frage nach Schwermetallbelastungen und -vergiftungen auf. Über die Umwelt kommt heute jeder Mensch mit Schwermetallen in Berührung. Die in der älteren Literatur beschriebenen Untersuchungsmethoden sind mangelhaft und mangels ausreichender Anzahl für einen Vergleich kaum zu verwerten. Die bei verschiedenen Kollektiven gemessenen Werte sind breit gestreut, die Übergänge von Unbelasteten zu Belasteten sind fließend. Eine Objektivierung und Beurteilung der am einzelnen Patienten gemessenen Werte fällt schwer. In zwei Monografien sind Werte für Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber in Körpermedien zusammengestellt (58, 79a).

Mit der vorliegenden Literaturrecherche wird der Versuch unternommen, für die genannten Metalle eine Vielzahl aktueller Messungen in Körpermedien unter überprüfbaren Meßmethoden tabellarisch aufzulisten.

Das Ziel der Arbeit liegt

- im Erfassen von gemessenen Werten und in der Gliederung nach Körpermedien
- im Festlegen von Normbereichen für Unbelastete
(Unbelastete: Personen, die weder beruflich noch durch die Umwelt vermehrt mit Metallen in Berührung kommen, und die keine durch Metalle verursachten Gesundheitsschäden erwarten lassen.)
- im Aufspüren von Werten, bei denen über Gesundheitsschäden berichtet worden ist
- im Festlegen von kritischen Werten
(kritischer Wert: bei Überschreiten dieses Wertes sind schädliche Wirkungen möglich)
- im Vergleich der ermittelten kritischen Werte mit bestehenden Grenzwerten wie MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentration), BAT-Werten (Biologischer Arbeitsstofftoleranz-Wert) oder Grenzwerten, die von einzelnen Autoren oder internationalen Organisationen (WHO) angegeben werden.

Es kann nur auf die Wirkung jeweils eines Metalles eingegangen werden, Kombinationswirkungen mit anderen Stoffen und Parametern bleiben unberücksichtigt.

2. Methodik

Neben der Berücksichtigung der Untersuchungen, die im Hygiene-Institut Tübingen vorlagen, wurde das DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information) mit der *Literatursuche* für den Zeitraum Januar 1980 – April 1984 beauftragt. Im DIMDI, das vom Bundesministerium für Familie und Gesundheit geführt wird, sind 35 internationale Datenbanken mit über 2600 Zeitschriften zusammengefaßt. Von diesen Datenbanken wurde aufgrund der Themenstellung die umfangreichste namens „Medlars“ benutzt und sämtliche dort seit 1980 gespeicherten Veröffentlichungen über Messungen der genannten Metalle in menschlichen Körperproben abgerufen. Die so erfaßten Veröffentlichungen wurden dann, soweit sie in Tübinger Universitätsbibliotheken vorhanden waren, dort, andernfalls über Fernleihe von anderen Universitätsbibliotheken angefordert und ausgewertet.

Bei *Blei* ist die Unterteilung in Unbelastete und Belastete nicht möglich, da, je nach Verkehrsdichte in der Umgebung der untersuchten Personen, in Industriestaaten wie der BRD eine Grenze zu Unbelasteten nicht erkennbar ist. Deshalb wurde die ganze Breite der unterschiedlichen Verkehrsbelastungen in eine Gruppe der beruflich nicht Belasteten aufgenommen und den beruflich Belasteten gegenübergestellt.

In den *Wertetabellen* wurde der Mittelwert vorangestellt, der Meßbereich, wenn vorhanden, in Klammern angegeben und die untersuchte Population kurz beschrieben. Abschließend folgen Hinweise auf Angaben zur Analysenmethodik und zu den Autoren.

Wenn in den Veröffentlichungen ausführlichere Angaben vorhanden waren, wurden sie mit in die Tabellen aufgenommen.

In vielen Untersuchungen sind die *Konzentrationsangaben* in mol angegeben. Zur Vereinheitlichung wurden diese in g umgerechnet. Die dabei entstandenen Hundertstel- und Tausendstelstellen hinter dem Komma wurden, wie auch andere übergenaue Angaben, auf eine Stelle hinter dem Komma gerundet.

Die gemessenen Konzentrationen wurden in verschiedenen statistischen Begriffen angegeben:

- Das arithmetische Mittel (\bar{x}) von Meßwerten ist deren Summe geteilt durch ihre Anzahl. Es liefert bei ausreichend großem n der Stichprobe zuverlässige Schätzwerte für die Parameter der Grundgesamtheit, sollte jedoch nicht bei mehrgipfligen, asymmetrischen Verteilungen oder extrem kleinen Stichproben angewendet werden. Im überaus größten Teil der vorliegenden Untersuchungen wird das arithmetische Mittel verwendet. Es wird deshalb im Tabellenteil nicht besonders gekennzeichnet.
- Der Median (Zentralwert) ist in der nach ihrer Größe geordneten Rangreihe der Meßwerte derjenige Wert, der die Reihe halbiert. Er ist angebracht bei extrem kleiner Beobachtungszahl und stark asymmetrischen Verteilungen.
- Der Modalwert ist der in einer Verteilung am häufigsten vorkommende Meßwert. Treten zwei oder mehrere benachbarte Meßwerte gleich oft auf und ist ihre Häufigkeit größer als die der anderen Meßwerte, dann betrachtet man das arithmetische Mittel zwischen den häufigsten Meßwerten als den Modalwert. Treten zwei nicht benachbarte Meßwerte mit relativen Häufigkeitsmaxima auf, dann werden diese beiden Meßwerte als Modalwerte angegeben. Die Verteilung ist dann zweigipflig. Der Modalwert ist geeignet, mehrgipflige Verteilungen zu kennzeichnen.

Bei streng symmetrischen Verteilungen fallen die drei besprochenen Kennwerte zusammen. Bei schiefen Verteilungen ist dies nicht der Fall. Bei linksschiefen Verteilungen gilt: Modalwert kleiner als Median kleiner als arithmetisches Mittel. Bei rechtsschiefen Verteilungen gilt: arithmetisches Mittel kleiner als Median kleiner als Modalwert. Ist keiner der drei bisher besprochenen Mittelwerte geeignet das typische einer Verteilung zu zeigen, dann ist die Anwendung des geometrischen Mittel zu empfehlen.

- Das geometrische Mittel von n Werten ist die n -te Wurzel aus dem Produkt der Werte. Es soll nur für Daten bestimmt werden, denen eine Absolutskala zugrunde liegt. Es wird meist mit Logarithmen berechnet und dazu verwendet, um den durchschnittlichen Betrag einer Veränderung zu bestimmen.

Die Beschreibung der *Analysenmethodik* wird in den einzelnen Veröffentlichungen sehr unterschiedlich gehandhabt. Soweit überhaupt Angaben vorhanden sind, gliedern sie sich meist in zwei Schwerpunkte: den physikalisch-chemischen Aufschluß des Körpermediums und die anschließende Meßmethode. Die dazu vorhandenen Angaben sind unter Analysenmethodik aufgeführt. Ist im Tabellenteil in der Spalte Methodik keine Angabe gemacht, so war in der Literatur keine zu finden.

In der *Diskussion* werden in dem Unterpunkt „Kritische Werte, Symptome“ Werte, bei denen Symptome auftraten, mit Grenzwerten, die in der MAK- oder BAT-Liste oder von der WHO oder anderen Autoren angegeben werden, verglichen. Außerdem sind bei einzelnen Metallen und Körpermedien die Unterpunkte „Allgemeines“ und „Symptome ohne Angabe von Werten“ aufgeführt. Sie enthalten erläuterndes Material, das in den erfaßten Veröffentlichungen vorkommt und können nicht, auch nur annähernd, ein Gesamtbild über die Metalle mit ihrem chemischen, biologischen, ökologischen und medizinischen Verhalten umreißen.

3. Analysenmethodik

1. Serum (2 x zentrifugiert) – 5 µg Yttrium Standard/ml Serum, 5 ml auf Formvarfilm pipettiert und getrocknet, Film mit 1 Trpf. Formvarlösung (1,0 g Formvarpulver in 50 ml, 1,2-Dichloräthan) präpariert.

Röntgenfluoreszenzanalyse.

2. Flammenlose AAS nach: *Peter, F., Growcock, G., Strune, G.*: Anal. Chim. Acta 104, 177, 1979.
3. Generation Spectrophotometric method nach: *Sunshine, I.*: CRL Manual of analyt. Toxicology, 32–5, 1971, Cleveland, Ohio: Chemical Rubber Co.
4. 20 ml über Nacht bei 80 °C mit 2 g MgO gemischt – Mg (NO₃)₂ zufügen – trocknen – 650 °C erhitzen – lösen in 6N HCl, wenn nötig durch Erhitzen auf 20 ml reduzieren – 5 ml davon mit HCl/HClO₄/HBr (10/3/3) und 0,2 ml 40% KJ mischen – extrahieren und wässrige Phase mit elektrothermaler AAS messen.
5. Flammenlose AAS.
6. Aufschluß und Extraktion mit Salpetersäure, Perchlorsäure und Schwefelsäure. Gesamarsenmessung mit Hydrid-AAS-Technik.
7. Test nach *Mann und Whitney*.
8. Metallbestimmung im Urin ohne vorherige Chelatmobilisierung. Bereitung mit Silberdithiocarbamin.
Kalorimetrische Methode nach *Bencko* (1971).
9. Proximale 1–2 cm Kopfhare, gewaschen.
Arsenbestimmung mit Neutronenaktivierung (Ge (Li) detektor) INNA.
10. Kopfhare proximal max. 2,5 cm, mit Detergentien und Azeton gewaschen, Graphitrohr-AAS.
11. Neutronenaktivierungsanalyse nach *Simková* (1975).
12. Messungen über neun Tage.
Urinbehandlung nach *Braman und Foreback*: Science 182, 1247, 1973. Analyse nach *Braman et al.*: Anal. Chem. 49, 621, 1977.
13. Flammenlose Hydrid-AAS-Technik.
14. Flammenlose AAS nach *Buchet et al.* (1980 und 81).
15. Graphitrohr-AAS nach *Fernandez, F. J.*: Clin. Chem. 21, 558, 1975.
16. 10 ml Blut mit EDTA versetzt, 1/2 zentrifugiert (Plasma), 1/2 in Polystyrenröhrchen, Präzipitation der Proteine mit Trichloressigsäure, Cd-Extraktion mit Ammonium-Pyrolidin-Dithiocarbamat, gelöst mit Methylisobutylketon.
Graphitrohr-AAS.
17. 3 gm Plazenta: Konzentri. Salpetersäure u. Hydrogenperoxyd (1:2). 0,5 gm Blut: Konzentrierte Salpetersäure u. Hydrogenperoxyd (1:4). 2 h bei 128 °C in Teflonkontainer – 0,8 ml Hydrogenperoxyd – erhitzt – getrocknet – 1 ml 5% Salpetersäure – 3 ml Aqua dest.
Graphitrohr-AAS.
18. Graphitrohr-AAS nach *Castillo u. Herber* (1977).
19. Heparinisiertes Blut – 2 ml 1,612 mol/l Trichloressigsäure 1 min – 10 min bei 2600 zentrifugieren – Überstand dekantieren – zum Präzipitat 2 ml 0,612 mol/l TCA – 1 min schütteln – 10 min bei 2600 x g zentrifugieren – Überstände kombinieren – 1 Trpf. Methylrotindikator zufügen – 1,5 mol/l Ammoniumhydroxyd bis zur Gelbfärbung – 0,2 mol/l Salpetersäure bis rosa titrieren – 0,15 mol/l Ammoniumhydroxyd bis gelb – 1 ml 0,122 mol/l APDC 30 sec schütteln – 1 ml MIKB 1 min schütteln – 5 min bei 1370 x g zentrifugieren – Obergrenze des Extrakts direkt zur Messung.
Graphitrohr-AAS.
20. Analyse nach: *Watanabe et al.*: A semiautomated system for analysis of metals in biological materials and its application to mass determination of cadmium in blood. Toxicol. Lett. 13, 231–8, 1982.
21. Mineralisation in salpetersaurem Milieu.
Graphitrohr-AAS.
22. Naßaufschluß.
Graphitrohr-AAS nach *Watanabe* 1982, s. 20).
23. 20 µl Vollblut in 3% Diammoniumhydrogenorthophosphatlösung.
Graphitrohr-AAS (Delves-Art).

24. 10 µl Blut mit 30 µl Diammoniumhydrogenorthosphatlösung bei 105 °C getrocknet. Unmittelbare Messung mit Graphitrohr-AAS (Delves-Art).
25. 0,5 cm³ Blut mit 0,3 cm³ 70% Perchlorsäure und 0,6 cm³ Perhydrol mischen – 3 h 60 °C, 20 sec 100 °C, bei 400 °C 30 sec veraschen, bei 2000 °C 10 sec atomisieren, bei 2900 °C 3 sec ausbrennen.
Graphitrohr-AAS.
26. 1 ml Ammoniumpyrrolidondithiocarbamat – Triton X100 – Methylisobutylketon.
Graphitrohr-AAS.
27. Graphitrohr-AAS nach *Stoeppler* und *Brandt*: *Fresenius Z. analyt. Chem.* 300, 372–380, 1980.
28. Enteiweißung durch Zugabe von 0,5 ml 0,8 M Salpetersäure zu Vollblut – schütteln – über Nacht 5 °C – schütteln – bei 11 500 rpm 5 min zentrifugieren – Überstand messen.
Graphitrohr-AAS nach *Stoeppler* und *Brandt*.
29. Präzipitation der Proteine mit 3% Salpetersäure nach *Stoeppler* und *Brandt*: *Fresenius Z. analyt. Chem.* 300, 372–380, 1980.
Graphitrohr-AAS.
30. Blut: hämolysiert in deionisiertem Wasser – Graphitrohr-AAS (Delves-Art).
Urin: direkt o. mit 0,1N HCl o. in deionisiertem Wasser gelöst – Graphitrohr-AAS.
Haare: gewaschen – Salpeter-Perchlorsäure – in Luft-Acetylenflamme aspiriert – Flammen-AAS.
Fäces: In Salpeter-Perchlorsäure gelöst – Graphitrohr-AAS.
31. Graphitrohr-AAS nach *Stoeppler* und *Brandt*: *Fresenius Z. analyt. Chem.* 300, 372–80, 1980.
32. Blut – Salpetersäure – Graphitrohr-AAS nach *Stoeppler* und *Brandt*: *Fresenius Z. analyt. Chem.* 300, 372–80, 1980.
33. Graphitrohr-AAS nach *Roels* (1978).
34. Graphitrohr-AAS nach *Stoeppler* et al.: *Analyst* 103, 714–22, 1978.
35. Isotope Dilution Mass Spectrometry (IDMS), Neutronenaktivationsanalyse oder Flammen-AAS je nach Labor.
Kontrolluntersuchungen ergaben gute Übereinstimmung der Messungen in den einzelnen Ländern.
36. Konzentrierte Ultrex-Salpetersäure u. Hydrogenperoxyd (1 : 4), 2 h 128 °C – 0,8 ml Hydrogenperoxyd – erhitzt, getrocknet – 1 ml 5% Salpetersäure u. 3 ml Aqua dest. – Standardadditionsmethode.
Graphitrohr-AAS (Deuteriumuntergrundkorrektor).
37. Nach Mineralisierung in salpetersaurem Milieu.
Graphitrohr-AAS (Deuteriumuntergrundkompensator).
38. 100 ml Urin mit H₂SO₄ und H₂O₂ erhitzt – Extraktion mit Natriumdiethyl-dithiocarbamat u. MIBK.
Graphitrohr-AAS nach *Berman, E.*: *At. Absorpt. Newsl.* 6, 57, 1967.
39. Albumin-, Glukose- u. Proteinbestimmung im Morgenurin: TCA-Methode: *Clin. Chim. Acta* 5, 757–61, 1960.
Cadmium- u. Creatininbestimmung: 8 h-Urin, als Präservativ 5 ml 50% 6 N Hydrochlorsäure – 1 : 1 mischen mit purer Salpetersäure – über Nacht bei Zimmertemperatur – Messung mit Standardlösungen. Graphitrohr-AAS (nach *Delves*).
40. Analyse durch Chelatierung u. Extraktion: 1 ml 2% Natrium-N,N-diethyl-dithiocarbamat mit 5 ml Urin mischen – zentrifugieren – 3 ml Methylisobutylketon zufügen – zentrifugieren – organische Phase messen.
Graphitrohr-AAS.
41. 50 mg Haare in 3 g/l Surfactantlösung (Triton-X-100) 30 min eingetaucht – 3 × in Detergentienlösung waschen – 3-fach dest. Wasser – 50 °C trocknen – 30 min in 12 ml Salpetersäure – 2 ml Perchlorsäure dazu – erhitzen u. mit dest. Wasser auf 10 ml auffüllen – Messen mit Standardaddition.
Graphitrohr-AAS.

42. Haare 1 × in Azeton, 2 × in doppelt dest. Wasser, 1 × in Azeton waschen – 10% HNO_3 – Graphitrohr-AAS.
43. Brust- u. Packungsmilch: Extraktion mit Ammonium-pyrrolidindithiocarbamat u. Isobutylketon. Nach elektrothermaler Exzitation – Graphitrohr-AAS.
44. Transabdominelle Amniozentese anlässlich pränataler Diagnostik. 1 ml Fruchtwasser mit 5 ml Mischung aus 70% Perchlorsäure u. 65% Salpetersäure. Graphitrohr-AAS.
45. 15 g Teile 36 h bei 400 °C – abkühlen – 20 ml 0,5N Salpetersäure – Lösung in Aliquots von 10, 5, 3, 2 ml, chelatiert mit DDTC – extrahiert mit MJBK – Graphitrohr-AAS.
46. Cd-Fäces: Auflösung in Säure – Graphitrohr-AAS.
Cd-Urin: AAS nach Roels et al. 1978.
47. Fäces während 3 aufeinanderfolgender Tage gesammelt: durchschnittliches Naß-Gewicht 120 g/Tag – Unterschiede korrigiert.
4 g Fäces 15 h bei 110–115 °C getrocknet – 2 × 12,5 h bei 445 °C verascht – Asche über Nacht in 15 ml 1 M HNO_3 gelöst – Flammen-AAS. (Innerhalb des Versuchs Vergleich zwischen Graphitrohr- und Flammen-AAS).
48. Lippen und Mund 1 × mit 2% Zitronenlösung u. 2 × mit dest. Wasser ausgespült – 5 ml Proben – Präzipitation der Proteine mit Trichloressigsäure – Chelat-Cd-Extraktion (Ammonium-Pyrrolidin-Dithiocarbamat). Graphitrohr-AAS (Deuteriumkorrektor).
49. In-Vivo-Neutronen-Aktivationsanalyse: Neutronenquelle auf 10 cm großem Feld über der Leber. Details nach Krauel et al.: In vivo mesurement of organ tissue levels of cadmium. Int. J. Appl. Rad. Isotop. 31, 101–6, 1980.
50. In-Vivo-Neutronenaktivationsanalyse.
51. Duplikatmethode.
52. Aufschluß mit Salpetersäure – Graphitrohr-AAS.
53. Spektrographische Methode 1968–76.
AAS ab 1976.
54. Graphitrohr-AAS.
55. 5 ml Urin mit 0,5 ml 0,4M KH_2PO_4 – K_2HPO_4 – Puffer pH 7,6 und 1% NaN_3 mischen.
Blut u. Urin mit Graphitrohr-AAS nach Roels et al. 1978 gemessen. In Vivo Leber- u. Nierenmessung mit Neutronenfänger – γ -Strahlanalyse nach Thomas et al. 1979 u. Al Haddad et al. 1981.
56. Nierenrinde: In Vivo Röntgenfluoreszenzanalyse mit 11 GB1 241 Am Quelle, um die charakteristischen K alpha Röntgenstrahlen des Cd zu messen.
Blut u. Urin: keine Angaben.
57. Blut: freitags abgenommen,
Graphitrohr-AAS nach Ulander u. Axelson, Lancet, 682–3, 1974.
Urin: Montagmorgens abgenommen.
Graphitrohr-AAS nach Elinder et al.: Environ. Res. 15, 473–84, 1978.
58. Graphitrohr-AAS nach Fernandez: Clin. Chem. 21, 558, 1975.
59. Proben mit Na_2EDTA bei pH 7 fixiert.
Graphitrohr-AAS nach Roels et al. 1982.
60. 20 µg Aliquots – direkt in Graphitrohr-AAS (mit Untergrundkompensator)
61. Neutronenaktivierungsanalyse.
62. 1 ml Blut zu 1 ml konzentriert. Salpetersäure – 12 h bei 50 °C – verdünnen – Graphitrohr-AAS mit Deuteriumuntergrundkompensator.
Blut: 0,5 ml mit 0,3 ml 70% Perchlorsäure u. 0,6 ml Perhydrat bei 60 °C 3 h. – Graphitrohr-AAS.
Leberbiopsie: mit 100 µl 10% Tetramethyl-ammonium-hydroxyd 1/2 h bei 400 °C verascht – 10 sec bei 2000 °C atomisiert – 3 sec bei 2900 °C ausgebrannt – Graphitrohr-AAS.
63. Echographie, 3 MHz: Mit Hilfe der Nierentieftennmessung wurde eine Berichtigung früherer Messungen vorgenommen.

64. Blut u. Plazenta: 2 ml 45% Natriumhydroxyd u. 1 ml 1% Cystein-Hydrochloresäure zusetzen, bis zur Lösung erhitzt, Kochen vermeiden. Extraktionsmethode nach *Cappon* u. *Smith* (Anal. Chem. 49, 365, 1977) modifiziert nach *Kuhnert, Erhard, Kuhnert* (ABC Press, 753, 1980). Messung mit Gaschromatographie.
65. Messung des Gesamt-Hg-Gehalts mit flammenloser AAS nach Perkin-Elmer mercury analysis manual, Valley Forge, PA; Perkin-Elmer Co., 1971.
66. Kaltaufschlußverfahren – flammenlose AAS nach *Greenwood* et al.: Epidemiological experience with the Magos reagents in the determination of different forms of mercury in biological samples by flameless atomic absorption. J. Anal. Toxicol. 1, 265–9, 1977. Ausatemluft nach 3 min 120 × Kauen von zuckerfreiem Kaugummi, Atemstrom 5 sec.
67. AAS nach *Pikin* et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 151, 565, 1976.
68. Blut: HNO_3 u. H_2SO_4 .
Urin: HNO_3
Hydridtechnik-AAS nach *Hatch* u. *Ott*: Anal. Chem. 40, 2085–7.
69. Flammenlose AAS.
70. Messung des Gesamt-Hg mit Hydridtechnik-AAS.
71. Haare mit synthetischem Detergent u. Azeton gewaschen, getrocknet u. in Reaktionshitze mit starker Lauge, Säure u. mit angesäuertem Potassiumpermanganat bei Raumtemperatur aufgeschlossen.
Urin nach *Nishimura* et al.: A simplified method for determining mercury in urine: Igaku to Seibutsugaku 70, 167–72, 1965. Messung von Haaren und Urin mit Hydridtechnik-AAS.
72. Morgenurin – Hydridtechnik-AAS nach *Ebbestad, U., Gundersen, N., Torgrimsen, T.*: A simple method for the determination of inorganic mercury and methyl mercury in biological samples by flameless atomic absorption: At. Absopt. Newsl. 14, 142–4, 1975.
73. Urin mit Salpeter- u. Perchlorsäuremischung aufgeschlossen – Hydridtechnik-AAS.
74. AAS – keine weiteren Angaben.
75. Mit Diäthyläther- H_2O -Äthanol-Azeton gewaschen.
Bestimmungsmethode nach *Kacprzak* u. *Chrojka*: J. Ass. Off. Anal. Chem. 59, 153–7, 1976.
76. Organe: Schwefel- u. Salpetersäure, tin-Dichlorid
Urin u. Haare: AAS nach *Opekar, B.* et al.: Prac. lék. 21, 226–30, 1979.
77. 20% Zinn-2-Chloridlösung in 6M/l Salzsäure u. 65% Salpetersäure – Hydridtechnik-AAS nach Druckaufschlußverfahren.
78. 1 ml Urin – 0,2 ml KMnO_4 -Lösung – 10 ml HNO_3 - H_2SO_4 -Lösung – 1 ml Entschäumer – NaBH_4 – Hydridtechnik-AAS.
79. Blut: Hydridtechnik-AAS.
Haare: Behandlung nach *Petering, H. G.* et al.: Tracers metal content in hair. Arch. Environ. Hlth 23, 202–7, 1971.
80. AAS nach *Magos* u. *Clarkson* modifiziert nach *Giovanoli-Jakubczak*: Clin. Chem. 20, 222–9.
81. Hydridtechnik-AAS. Nach *Magos* u. *Henderson*.
82. AAS, keine weiteren Angaben.
83. Hydridtechnik-AAS nach *Henderson* et al.: Am. Ind. Hyg. Ass. J. 35, 576–80, 1978.
84. Hydridtechnik-AAS nach *Sharl*: Analyst 97, 148, 1972.
85. Hydridtechnik-AAS.
86. Kurzzeitgedächtnis: 50% Schwelle für korrekten Serienwideruf. Urinmessungen nach *Henderson* et al.: s. 83).
87. Graphitrohr-AAS mit Deuteriumuntergrundkompensator nach: *Einarsson, Lindstedt* in: Scand. J. Clin. Lab. Invest. 23, 367, 1969.
88. 5% Triton X-100 Detergent mit 5 μl Aliquot.
Graphitrohr-AAS mit Untergrundkorrektor.
89. Antikoagulant-Puffer: 80 mg Zitronensäure, 234 mg Natriumcitrat, 245 mg Dextrose-monohydrat, 10 ml steriles Wasser.

- Vollblut (400 µl) mit 400 µl Wasser u. 200 µl Triton X-100-Lösung über Nacht im Kühlschrank aufbewahren.
Graphitrohr-AAS.
90. Chelatierung: 10 ml 10% CaNa_2EDTA i. v., Urin in folgenden 24 h messen.
Urin: Salpetersäure, Pyrrolidin-dithiocarbamat, saures Ammoniumsalz, Methylisobutyl-ketonextraktion.
Blütmethode nach *Fernandez, E. J.*: Clin. Chem. 21, 558–61, 1975.
Graphitrohr-AAS mit Untergrundkorrektor.
91. Blut: 20–25-fach mit Wasser verdünnt – direkte Messung mit AAS nach *Hwang*: Anal. Chem. 45, 795–8, 1973.
Milch: verascht u. in 1% Salpetersäure gelöst.
Haare u. Milch mit Graphitrohr-AAS nach *Reinhold*: J. Nutr. 96, 519–24, 1968.
92. Blut 1 : 5 in 0,2% Triton X-100 – Graphitrohr-AAS.
93. Haare: Azetonwaschung – Destruktion mit 10% HNO_3 .
Blut: nach *del Castillo* u. *Herber* 1977.
Graphitrohr-AAS.
94. Blut 3 Tage in konz. H_2SO_4 geschwenkt, davon 1,2 ml mit 1,1 ml $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$ (2 : 1) versetzt – nach 24 h verascht – 4,5 ml Aqua dest. – 0,5 ml 1,4% Ascorbinsäure – 2,2 ml ammoniakalische KCN-Lösung (0,15% KCN-25% NH_3) – 0,2 ml 6% APDC-Lsg. – 2 ml wassergesättigte MIBK. Nach 1 h 0,2 ml der organischen Phase abtrennen – Graphitrohr-AAS.
(APDC = Ammoniumpyrrolidin-dithiocarbamat; MIBK = Methylisobutylketon)
95. Januar 1972–Dezember 1973: Dithizone Extraktion, Colormetrische Methode nach *Keenan* et al.: Am J. Ind. Hyg. 24, 481–91, 1963.
August 1973–Dezember 1978: Graphitrohr-AAS nach *Hessel*: Newsletter 7, 55, 1968.
96. Graphitrohr-AAS nach *Delves*.
97. AAS, keine weiteren Angaben.
98. Graphitrohr-AAS (Delves-Art) nach *Barthel* et al.: J. Ass. Off. Anal. Chem. 56, 1252–6, 1973.
99. Waschen: Azeton – Ultraschall 2 Min. – Azeton – 1% Triton – Ultraschall – Azeton – Trocknen.
Zubereitung: in 0,5 ml toxikologischer Salpetersäure über Nacht stehen lassen – 1 ml Magnesiumnitrat – Ammoniumvanadat – Perchlorsäure.
Messung: Graphitrohr-AAS mit Deuteriumuntergrundkorrektor.
Mutterhaare von 8 cm entsprechen der Dauer der Schwangerschaft.
100. Methode nach *Petering* et al. 1973: Waschen – Trocknen – proxim. 5 cm Haare in 250 µl Salpetersäure lösen – 30 min auf 150 °C erhitzen – abkühlen und zur Alkalisierung 1750 µg Ammoniak zufügen. Messung mit Graphitrohr-AAS.
101. Karies und Amalgam entfernt – in 1% Decon 90 Lösung gewaschen – 5 ml konz. kochende Salpetersäure bis sich die organische Substanz ablöst – 6 h 380 °C – Asche in 10 ml 2 M Hydrochlorsäure lösen – Messung im Polarograph.
102. 4 ml 5 : 2 Lösung (heiße 65% Salpetersäure: 70% Perchlorsäure) – erkalten – 1,6 M Ammoniumcitrat pH 5,5 – zur Komplexbildung von Ca gereinigte Zitronensäure – Extraktion mit APDC/MIBK.
Messung mit Graphitrohr-AAS.
103. 0,2 ml Vollblut mit 0,2 ml Salpetersäure 16 h bei 80 °C lagern – 20 µl in Graphitrohr-AAS.
104. Graphitrohr-AAS, keine weiteren Angaben.
105. Ultraschall Reinigung der Zähne – Messung mit Anodic Stripping Voltametrie.
106. Graphitrohr-AAS, keine weiteren Angaben.

4. Ergebnisse

ARSEN (Blut)

Gesunde ohne berufliche Belastung

Konzentration	Untersuchtes Kollektiv	Methode	Literatur
\bar{x} ($\mu\text{g/l}$) (Bereich) 19 ± 9 (2–40)	Blut von 212 19–62jähr. Erwachsenen aus einer Blutbank in Kanada	(1)	(167)
2 ± 1 ($\mu\text{g/l}$)	Nicht exponierte Kontrollgruppe USA.	(2)	(132)
1,9 $\mu\text{g/l}$ (0,5–3,8)	Nicht exponierte Kontrollgruppe von 10 10jährigen Jungen, wohnhaft in einer Industriestadt ohne Arsenbelastung.	(11)	(16)

ARSEN (Urin)

Gesunde ohne berufliche Belastung

Konzentration	Untersuchtes Kollektiv	Methode	Literatur
($\mu\text{g/l}$) 10 ± 10	Nicht exponierte Kontrollgruppe USA.	(2)	(132)
$\mu\text{g/l}$ 74	Nicht exponierte Kontrollgruppe USA.	(3)	(180)
unter 35 $\mu\text{g/l} \triangleq 50\%$ unter 90 $\mu\text{g/l} \triangleq 90\%$ unter 170 $\mu\text{g/l} \triangleq 100\%$	Hamburger Stadtbewohner bei gemischter Ernährung.	(5)	(124)
($\mu\text{g/l}$) $14,4 \pm 14,9$	Kontrollgruppe von Büroangestellten einer Batteriefabrik.	(6)	(96)
($\mu\text{g/l}$) (Bereich) 4 ± 5 (0–20) 50% = 3 95% = 15	Unbelastete Kinder aus unterschiedlichen Wohngebieten der DDR.	(7)	(36)
($\mu\text{g/l}$) (Bereich) 10,9 (1–44)	24 10jähr. Jungen in einer Industriestadt der CSSR.	(8)	(16)

ARSEN (Urin)

Gesunde ohne berufliche Belastung

Konzentration	Untersuchtes Kollektiv	Methode	Literatur
unter 20 µg/24 h	Normbereich bei normaler Nahrung.	—	(111)
(µg/g Kreatinin) (Bereich) 25,9 (7,6–59)	Kontrollgruppe von 8 Arbeitern.	(14)	(149)
(µg/g Kreatinin) Land N 5 21 Jungen 7 22 Mädchen Stadt N 10 15 Jungen 15 6 Mädchen	Belgische Schulkinder in städt. und ländlichen Gebieten.	(4)	(23)

ARSEN (Haare)

Gesunde ohne berufliche Belastung

Konzentration	Untersuchtes Kollektiv	Methode	Literatur
(µg/kg) 60 ± 20	Nicht exponierte Kontrollgruppe USA.	(2)	(132)
(µg/kg) (Bereich) 500 ± 400 (0–1500) 50% = 500 95% = 1400	10–11jähr. Kinder aus unbelasteten Wohngebieten der DDR.	(7)	(36)
µg/kg (Bereich) 152 (0–1130)	44 10jähr. Jungen einer Industriestadt ohne Arsenbelastung, CSSR.	(8)	(16)
µg/kg Alter Brustkinder: 30 1 Mon. 30 3 Mon. 65 6 Mon. 380 12 Mon. Flaschenkinder: 5 1 Mon. 25 3 Mon. 145 6 Mon. 320 12 Mon.	13 Brust- und 19 Flaschenkinder, ab dem 6. Monat wurde der Nahrung zusätzlich Getreide beigegeben.	(9)	(62)

ARSEN (Haare)

Gesunde ohne berufliche Belastung

Konzentration	Untersuchtes Kollektiv	Methode	Literatur
µg/kg (Bereich) Stadt: 70 (10–340) Land: 270 (10–3000)	23 1–4jähr. Kinder eines semiindustriellen Stadt- gebietes, 67 4–16jähr. Kinder aus einem ländlichen Gebiet in Middle Tennessee.	(10)	(55)
60 µg/kg	unbelastete Kontroll- gruppe Erwachsener.	–	(51)
unter 2000 µg/kg	Normbereich	–	(64)

ARSEN (Nägel)

Gesunde ohne berufliche Belastung

Konzentration	Untersuchtes Kollektiv	Methode	Literatur
µg/kg 420 ± 240	Nicht exponierte Kontroll- gruppe USA.	(2)	(132)
µg/kg 1200	Kontrollgruppe unbelasteter Erwachsener.	–	(51)

ARSEN (Blut)

Belastete

Konzentration	Untersuchtes Kollektiv	Methode	Literatur
µg/l 8 ± 5	Bewohner Stadt – mit 0,41 mg AS/l Trinkwasser, USA.	(2)	(132)
µg/kg (Bereich) 4,5 (2,5–8,2) 1,5 (0,5–3,2)	in 4 km Entfernung von einem Braun- kohlekraftwerk mit 1/2 to. As-Emission/Tag. 2 Gruppen von 10 10jähr. Jungen, die in 4 bzw. 36 km Entfernung vom Kraftwerk wohnen, CSSR.	(11)	(16)

ARSEN (Urin)

Belastete

Konzentration	Untersuchtes Kollektiv	Methode	Literatur
$\mu\text{g/l}$ 300 ± 180	Bewohner einer Stadt mit 0,41 mg As/l Trinkwasser, USA.	(2)	(132)
	Verschiedene Arbeitsstätten in einer Bleisäure-Batteriefabrik in Finnland. Arsenexposition durch die Luft, Messungen Dienstag und Mittwoch.	(6)	(96)
$\mu\text{g/l}$ $16,9 \pm 3,8$ $42,0 \pm 21,9$ $13,6 \pm 9$ $46,3 \pm 28,2$ $38,4 \pm 18,5$ $17,6 \pm 10,3$ $17,6 \pm (3)$ $33,2 \pm 12,4$ $34,2 \pm 6,7$ $36,4 \pm 5,4$ $69,0 \pm 14,1$ $8,3 \pm 4,0$ $9,7 \pm ,12$ $7,9 \pm 3,7$	(assembly line) (4) Montagerampe (battery stacker) (2) Batteriestapler (boosted stock) (2) Aufladelager (handterm conveyor) (6) Förderer (element battery repair) (5) Reparatur (gravity check acid leveler Säureausgleicher (high rate tester) (2) Leistungsprüfer (immersion filler) (2) Batteriefüller (power spin operator) (2) Inbetriebnahme (process attendant) (3) Produktionsaufseher (salvage + remelt operator) (3) Ausschußwiedereinschmelzung (scrap coordinator) (3) Schrottzuordner (tiegel operator) (2)		
$11 \pm 10 \mu\text{g/l}$ (2–56) 10 = 50% 32 = 95%	10–11jähr. Kinder in der Um- gebung von metallverarbeiten- den Industrien mit As-Emissionen.	(7)	(36)
103 $\mu\text{g/l}$	Arbeiter, die mit As- haltigem Holzschutz- mitteln arbeiten.	(3)	(180)
$\mu\text{g/l}$ Jahr 198 1970 197 71 191 72 177 73 174 74 153 75 124 76 108 77 101 78	Periodische Urinunter- suchungen aller Be- schäftigten einer Kupfer- schmelze mit As-trioxid- produktion.	(13)	(28)

ARSEN (Urin)

Belastete

Konzentration	Untersuchtes Kollektiv		Methode	Literatur
$\mu\text{g/l}$ Entfernung (Bereich) 7,8 16 km Nord (0-36,3) 20,1 11 km (1-68,5) 24,1 7,5 km (1-92,5) 18,9 4 km (1-51,5) 25,3 1,5 km (1-105) 8,2 36 km Süd (0-36)	Gruppen von 20-25 10jähr. Jungen aus der Umgebung eines Braunkohlekraftwerks mit 1/2 to As-Emission, CCSR.		(8)	(16)
	680 Arbeiter, 96 Ehe- malige Arbeiter einer Kupferschmelze und 144 Kupferminenarbeiter USA.		(15)	(106)
$\mu\text{g/l}$	Median			
$33,8 \pm 31,4$	26,0	aktiv Beschäftigte		
$24,5 \pm 23,5$	16,0	Ehemalige		
$21,4 \pm 23,1$	16,0	Minenarbeiter		
0-20	20-49,9	50-99,9	über 100 $\mu\text{g/l}$	
43,5%	41,8%	11,6%	3,1% aktiv Beschäftigte	
67,7%	24,0%	6,2%	2,1% Ehemalige	
63,2%	33,6%	2,8%	1,4% Minenarbeiter	
$\mu\text{g/l}$ Kreatinin	Median			
$21,7 \pm 21,1$	17,0	aktiv Beschäftigte		
$16,2 \pm 18,1$	10,0	Ehemalige		
$14,2 \pm 17,0$	10,0	Minenarbeiter		
0-20	20-49,9	50-99,9	über 100 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin	
64,7%	29,0%	5,4%	0,9% aktiv Beschäftigte	
81,2%	15,6%	2,1%	1,0% Ehemalige	
83,3%	14,6%	0,7%	1,4% Minenarbeiter	
Aufschlüsselung in verschiedene Arbeitsbereiche:				
\bar{X} ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin)	(Bereich)	Median	N Bereich	
$18,6 \pm 12,9$	(4- 50)	14,5	26 Concentrator unloading shed Lagerhalle	
$23,4 \pm 19,0$	(4- 70)	17,0	16 Roaster, Mixer Ausglüher, Mischer	
$28,2 \pm 24,2$	(7- 84)	18,0	19 Pipefitter, Plumber, Klempner	
$29,7 \pm 32,7$	(2- 18)	20,5	64 Convertor, Koverter	

ARSEN (Urin)
Belastete

Konzentration	Untersuchte Population	Methode	Literatur
24,7 ± 12,1	(10– 51) 21,0	15 Power House Boiler, Heizkraftwerk	
30,0 ± 27,5	(5– 91) 22,0	16 Concentrator	
30,9 ± 26,3	(3–108) 23,0	34 Electrical Shop, Elektrowerkstatt	
26,1 ± 15,0	(6– 65) 23,0	19 Laborer Outside, Außenarbeiter	
28,3 ± 21,4	(3–105) 24,0	81 Furnace, Hochofen	
31,0 ± 26,7	(5– 98) 26,0	21 Railroad construction yard, Eisenbahnbaugebäude	
29,5 ± 25,6	(3–128) 26,0	21 Carpenter, Zimmerei	
35,4 ± 23,8	(6– 97) 27,0	44 Heavy Equipment Maintenance Schwergerätewartung	
31,5 ± 22,9	(3– 86) 28,0	25 Sample Mill, Musterpresse	
33,1 ± 30,2	(2–147) 28,0	26 Machine Shop, Maschinenwerkstatt	
42,5 ± 45,0	(6–197) 28,5	18 Dust Collector, Staubsammler	
35,5 ± 20,7	(3– 83) 32,0	25 Rigger, Mechaniker	
67,3 ± 53,9	(6–148) 41,0	14 Welder, Schweißer	
58,9 ± 49,5	(6–308) 47,5	42 Reactor Feeder, Reaktorversorgung	
µg/g Kreatinin (Bereich) 322 (10–853) 304 (63–941)	Arbeiter einer Glaswarenfabrik mit As ₂₀₃ – Exposition. 18 vor der Arbeit 25 nach der Arbeit	(14)	(149)
µg/g Kreatinin 30 20 17 38	17 Jungen bis 1 km Entfernung 15 Mädchen bis 1 km Entfernung 23 Jungen bis 2,5 km Entfernung 16 Mädchen bis 2,5 km Entfernung Belgische Schulkinder, die 1 km bzw. 2,5 km von einer Bleischmelze entfernt wohnen.	(4)	(23)
µg/kg Urin 201 ± 56 88 ± 21 263 ± 101 72 ± 22	5 Arbeiter mit 0,1% und 0,3% As-haltigen Sprühmitteln auf einer Zitrusplantage in Zentral Florida. 0,1% As-Abfüller 0,1% As-Sprüher 0,3% As-Abfüller 0,3% As-Sprüher	(12)	(199)
unter 200 µg/24 h	Normbereich beim Essen vieler Meeresfrüchte.	–	(111)

ARSEN (Haare)

Belastete

Konzentration	Untersuchte Population	Methode	Literatur
µg/kg 1240 ± 610	Bewohner einer Stadt- mit 0,41 mg As/l Trink- wasser, USA.	(2)	(132)
µg/kg (Bereich) 5500 ± 4200 (1000–18800) 50% = 4100 95% = 14300	10–11jähr. Kinder in der Umgebung von metallver- arbeitenden Industrien mit As-Emissionen, DDR.	(7)	(36)
µg/kg <i>Entfernung</i> (Bereich) 878 (10–2150) 16 km <i>Nord</i> 1057 (210–4300) 11 km 1196 (180–33300) 10 km 3562 (1400–8900) 7,5 km 2621 (600–7610) 4 km 3186 (1180–7940) 1,5 km 3261 (630–8080) 4 km 1822 (300–5140) 8 km 1021 (240–3760) 10 km 1854 (800–4600) 12 km 2054 (250–4500) 15 km 1337 (160–6120) 21 km 794 (160–3160) 23 km 657 (180–1280) 30 km 295 (0–900) 36 km <i>Süd</i>	Gruppen von 20–25 10jähr. Jungen aus der Umgebung eines Braunkohlewerks mit 1/2 to As-emission/Tag, CSSR.	(8)	(16)

ARSEN (Nägel)

Belastete

Konzentration	Untersuchte Population	Methode	Literatur
$\mu\text{g/kg}$ 4550 ± 2250	Bewohner einer Stadt mit 0,41 mg As/l Trinkwasser, USA.	(2)	(132)

ARSEN

(Kritische Werte, Auftreten von Symptomen)

Urin: 200 $\mu\text{g/kg}$	Schwellenwert für Vergiftungen.	—	(199)
Urin: > 100 $\mu\text{g/24 h}$ = > $\mu\text{g/24 h}$ =	suspekt potent toxisch	—	(111)
Fingernägel alle: 100 000–500 000 $\mu\text{g/kg}$ Haare der Eltern: 12000–87000 $\mu\text{g/kg}$ Symptome:	Vergiftung einer Familie von 8 Personen mit Chrom-Kupfersenat, das durch Verbrennen von behandeltem Holz frei wurde. Konjunktivitis, Nasenbluten, Ohrinfekte, Black-Outs, Bronchitis, Pneumonie, Alopekia, Hyperästhesie in Armen und Beinen, Muskelkrämpfe, Dermatitis an Armen, Beinen und Fußsohlen, gastrointestinale Beschwerden.	—	(135)
Urin: 250–2000 $\mu\text{g/l}$	4 Patienten mit Polyneuropathien 10 Tage–3 Wochen nach Ingestion von As-haltigen Pulvern und Lösungen.	—	(102)
Urin: 72 und 125 $\mu\text{g/l}$	2 Patienten mit Polyneuropathien.	—	(54)
Urin: 60, 140, 800 $\mu\text{g/l}$	1 Patient mit Polyneuropathie nach 4wöchiger Anwendung einer As-haltigen Salbe.	—	(145)
Urin: 380 $\mu\text{g/l}$	Arbeiter einer Kupferschmelze mit Polyneuropathie.	—	(51)
Nägel: 73000 $\mu\text{g/kg}$	Arbeiter einer Kupferschmelze mit Polyneuropathie.	—	(51)
Haare: 183000 $\mu\text{g/kg}$	Chronisch Belastete mit Polyneuropathie.	—	(51)

5. Diskussion

5.1. Arsen (As)

5.1.1. Allgemeines

Nach Landrigan et al. (96) wird inhaliertes As schnell resorbiert, dann zu As^{3+} und As^{5+} oxidiert, die beide kanzerogen sind. Es besteht eine enge Korrelation zwischen As-Gehalt von Luft und Urin. Roels et al. (149) beschreiben, daß die orale Aufnahme von As bedeutender sei, als die Aufnahme über die Lunge. Daessler et al. (36) erklären sich erhöhte As-Werte beim Menschen durch Nahrungsmittel, die durch As-Emittenten kontaminiert sind. In den aufgeführten Veröffentlichungen werden folgende Belastungsquellen beschrieben: Trinkwasser, Meeresfrüchte, Umgang mit Pestiziden, As-haltige Holzschutzmittel, Arbeiten in oder Wohnen in der Umgebung von Braunkohlekraftwerken, Batteriefabriken, Glaswarenfabriken, metallverarbeitender Industrie (Kupfer- u. Bleischmelze).

Pomroy et al. (138) stellen durch Untersuchungen mit markiertem As fest, daß Arsenat schnell ausgeschieden wird, Arsenit aber akkumuliert. Sie stellen ein Drei-Kompartimente-Modell auf, nach dem die Halbwertszeit $T_{1/2}$ (d. h. die Zeitspanne, in der die halbe Menge eines zugeführten Radioisotops aus dem betreffenden Organ biologisch wieder ausgeschieden ist) der Niere 2,1 Tage beträgt, die der Leber 9,5 Tage und die des Muskels 38,4 Tage.

5.1.2. As-Blut

5.1.2.1. *Gesunde ohne berufliche Belastung.* As-Messungen im Blut werden selten durchgeführt. In zwei von drei Arbeiten (16, 132) ist ein Mittelwert von $2 \mu\text{g/l}$ angegeben. Dagegen finden Sky-Peck et al. (167) bei unbelasteten Kanadiern einen Mittelwert von $19 \mu\text{g/l}$. Aus der Beobachtung, daß in der Literatur wenig As-Blutbestimmungen auffindbar sind und dem großen Bereich der gefundenen Mittelwerte (Faktor 10) läßt sich ableiten, daß der Nachweis von As im Blut kein guter Parameter zur Beurteilung einer As-Belastung ist.

5.1.2.2. *Belastete.* Bei As-Belastung der Luft durch ein Braunkohlewerk liegen die Mittelwerte der Personen, die in 4 km Entfernung wohnen, bei $4,5 \mu\text{g/kg}$ Blut (16). Bewohner einer Stadt mit $0,41 \text{ mg As/l}$ Trinkwasser zeigen im Blut einen Mittelwert von $8 \mu\text{g/l}$ (132). Dies unterstreicht die obengenannte Bedeutung der oralen As-Aufnahme (149). Die bei Belasteten gemessenen Werte bewegen sich innerhalb des Bereichs der bei Unbelasteten gemessenen Werte und bestätigen, daß As-Messungen im Blut nicht zur Beurteilung eines Normbereichs herangezogen werden sollten.

5.1.2.3. *Symptome – kritische Werte.* Es sind keine kritischen Werte oder Werte, bei denen Symptome auftreten, vorhanden.

5.1.3. As-Urin

5.1.3.1. *Allgemeines.* Urin ist ein geeignetes Medium, um chronische As-Belastungen nachzuweisen. Mehrere Arbeiten belegen, daß er auch zum Nachweis akuter Belastungen geeignet ist. Nach Buchet et al. (23) reflektiert das im Urin gemessene As eine kürzliche Exposition. Nach Luten et al. (109) werden 69–85% des aufgenommenen As

innerhalb fünf Tagen im Urin ausgeschieden, und zwar ausschließlich als Trimethyl-As. Nach Pomroy et al. (138) werden 62% einer oralen Einzeldosis in 7 Tagen ausgeschieden.

5.1.3.2. Gesunde ohne berufliche Belastung. Urinmessungen bei unbelasteten Kindern ergeben in der DDR einen Mittelwert von 4 µg/l, wobei 50% unter 3 µg/l und 95% unter 15 µg/l liegen (36). Die Urinwerte von Jungen einer CSSR-Industriestadt liegen dagegen im Mittel bei 10,9 µg/l mit einem Meßbereich von 1–44 µg/l und damit deutlich höher (16). Der Unterschied zwischen Stadt und Land wird auch bei belgischen Kindern beschrieben (23), wo Jungen und Mädchen auf dem Land im Mittel 5 und 7 µg/g Kreatinin aufweisen und in der Stadt mit 10 und 15 µg/g Kreatinin höhere Werte haben. Eine Erklärung für diesen Befund kann in der stärkeren Belastung der Städte gesehen werden. Bei den Erwachsenen liegt der niedrigste gemessene Mittelwert bei 10 µg/l (132), der höchste bei 74 µg/l (180). Die bei anderen Kollektiven gemessenen Mittelwerte liegen bei 14,4 µg/l (96) und 25,9 µg/g Kreatinin mit einem Meßbereich von 7,6–59 (149).

Bei Mundt et al. (124) haben 50% der Untersuchten Hamburger Stadtbewohner unter 35 µg/l, 90% von ihnen unter 90 µg/l und 100% unter 170 µg/l. Mack (111) gibt als Normbereich bei normaler Nahrung Werte unter 20 µg/24 h an, Landrigan et al. (96) nennen als Normwert 50 µg/l. Im Vergleich zu den aufgeführten Untersuchungen sind diese beiden Normwerte zu niedrig angesetzt. Möglich wäre, daß bei den angeführten Untersuchungen mit höheren Mittelwerten (180, 124, 149) eine As-Belastungsquelle übersehen worden ist und sie somit nicht als unbelastet gelten dürften. Ansonsten müssen die in (96, 111) genannten Normbereiche nach oben erweitert werden.

Vergleicht man die Urinwerte der Kinder mit denen der Erwachsenen, so ist bei den Erwachsenen ein deutlicher Anstieg festzuhalten. Es sei noch einmal darauf verwiesen, daß einheitliche Konzentrationsangaben der besseren Vergleichbarkeit sehr dienlich wären.

5.1.3.3. Belastete. Bei den belasteten Personen sind die Urinwerte abhängig von der Exposition breit gestreut.

Kinder, die in der Umgebung von As-Emittenten leben (Braunkohlekraftwerk, metallverarbeitende Industrie) haben Mittelwerte von 7,8 bis 38 µg/g Kreatinin (16, 23). Dabei besteht eine Abhängigkeit der Werte von der Entfernung des Emittenten und der Windrichtung. Wie unterschiedlich die Werte zwischen einzelnen Betrieben und auch innerhalb eines Betriebes sein können, zeigen die Messungen bei Erwachsenen. In einer finnischen Batteriefabrik (96) reichen die Mittelwerte je nach Arbeitsplatz von 7,9–69,0 µg/l. Arbeiter, die Pestizide mit 0,3% As in Kanister abfüllen, haben einen Mittelwert von 263 µg/kg, Arbeiter, die dieselben Pestizide auf einer Zitrusplantage versprühen, haben dagegen 72 µg/kg (199). Der Vergleich der Urinwerte von Arbeitern in zwei verschiedenen Kupferschmelzen (28, 106) mit Werten von 101 µg/l und 33,8 µg/l (106) zeigt, daß die As-Exposition in der gleichen Art von Fabrik sehr unterschiedlich sein kann. Die bei Cant et al. (28) gemessene Verbesserung der Werte im Zeitraum von 1970 mit 198 µg/l bis 1978 mit 101 µg/l läßt insbesondere im Vergleich zu der anderen Kupferschmelze (106) vermuten, daß durch Schutzmaßnahmen eine weitere Abnahme der As-Exposition zu erreichen wäre.

Relativ hohe Urin-As-Werte werden von Olguin et al. (132) bei Bewohnern einer Stadt mit 0,41 mg As/l Trinkwasser gemessen. Hier bestätigt sich noch einmal die Bedeutung der oralen As-Aufnahme.

Der höchste Mittelwert wird von *Roels et al.* (149) bei As-exponierten Arbeitern einer Glaswarenfabrik mit 322 µg/g Kreatinin angegeben. Warum die Messungen vor der Arbeit geringfügig höher ausfallen als nach der Arbeit bleibt ungeklärt. Der Meßbereich in dieser Untersuchung geht mit 941 µg/g Kreatinin sehr weit nach oben.

Nach *Mack* (111) wird der Körper durch den Verzehr vieler Meeresfrüchte mit As belastet. Dabei liegt sein Normbereich unter 200 µg As/24 h.

5.1.3.4. Symptome – Kritische Werte. An Krankheiten, die im Zusammenhang mit As-Messungen im Urin beschrieben sind, kommen vor allem Polyneuropathien vor.

Bei Vergiftungen sind gastrointestinale Beschwerden und Reizwirkungen auf Haut und Schleimhäute augenfälliger, Polyneuropathien dagegen eher ein feineres Maß für Symptome bei erhöhten Belastungen.

Lequesne et al. (102) beschreiben vier Patienten, die kurz nach Ingestion von As-haltigen Pulvern oder Lösungen erkrankten. Nach einer Latenzzeit von 10 Tagen bis drei Wochen traten Polyneuropathien in Händen und Füßen auf. Die As-Konzentration im Urin betrug 2–4 Wochen nach Ingestion zwischen 250–2000 µg/l.

Foa et al. (54) beschrieben zwei Fälle von Polyneuropathien, deren As-Konzentrationen im Urin bei 72 und 125 µg/l liegen.

Robinson (145) beschreibt den Fall einer Polyneuropathie nach über vierwöchiger Anwendung einer As-haltigen Salbe. Es fanden sich As-Spiegel von 60, 140 und 800 µg/l im 24 h Sammelurin.

Feldmann et al. (51) messen bei Arbeitern einer Kupferschmelze mit Polyneuropathie As-Urinwerte von 380 µg/l.

Die niedrigsten Werte, die im Falle einer bekannten As-Exposition im Zusammenhang mit den Symptomen einer Polyneuropathie gemessen wurden, liegen bei 72 µg/l (54) und bei 60 µg/l im 24 h Sammelurin (145). Damit fällt der höchste Wert, der bei unbelasteten Erwachsenen gemessen wird (180) mit 74 µg/l schon in den Bereich, in dem Symptome von Polyneuropathie auftreten können. Dies gilt umsomehr für Erwachsene, die beruflich As-belastet sind.

Im gesundheitlichen Interesse der beruflich mit As Belasteten und nicht zuletzt um mehr Zahlenmaterial über individuelle Reaktionsweisen zur Verfügung zu haben, ist dringend zu fordern, daß alle mit As Belasteten hinsichtlich dem Auftreten von Polyneuropathien untersucht werden.

In der BAT-Werte-Liste 1984 (39) finden sich für As keine Angaben. Aufgrund der in der Industrie vorkommenden As-Belastungen ergibt sich hier ein Manko. Entweder sollte das Vorkommen von As aufgrund seiner Kanzerogenität (MAK-Werte-Liste 4.1.5.) ganz ausgeschlossen sein oder es muß ein Wert in die BAT-Werte-Liste aufgenommen werden, der keine gesundheitlichen Schäden zuläßt.

Robinson (145) gibt als „Normgrenze“, wobei der Begriff nicht näher definiert ist, 10 µg/l an. Wenn damit der kritische Wert gemeint sein sollte, ist er sehr niedrig angesetzt. *Lequesne et al.* (102) nennen als obere „Normgrenze“ 100 µg/l. *Mack* (111) nennt Urinwerte über 100 µg/24 h bedenklich und Werte über 200 µg/24 h potent toxisch. Bei *Wojeck et al.* (199) sind 200 µg/kg der Schwellenwert für Vergiftungen.

Auch unter Zugrundelegung dieser kritischen Werte sind viele der in der Industrie Beschäftigten und mit As Belasteten gesundheitlich gefährdet. Obige Forderung nach gesundheitlicher Überwachung ist mit Nachdruck zu vertreten.

5.1.4. As-Haare

5.1.4.1. Allgemeines. Erhöhte As-Werte in den Haaren sind frühestens 2–4 Wochen nach einer aktuellen Belastung nachweisbar. Sie sind ein gutes Maß für die Feststellung einer chronischen As-Exposition (111).

5.1.4.2. Gesunde ohne berufliche Belastung. Bei der Messung der As-Haarkonzentration bei Unbelasteten wurden vier von fünf Untersuchungen bei Kindern gemacht. Die Entfernung von kontaminiertem As von den Haaren durch Waschen ist nur bei Gibson et al. (62) und Folio et al. (55) beschrieben. Die anderen Veröffentlichungen lassen diese Frage offen.

Der niedrigste Mittelwert wird bei einmonatigen Flaschenkindern mit 5 µg/kg gemessen (62), der höchste bei 10–11jährigen mit 500 µg/kg (36). Olguin et al. (132) und Feldman et al. (51) messen bei unbelasteten Erwachsenen 60 µg/kg. Eine Abgrenzung der bei Kindern gemessenen Werte gegenüber denen von Erwachsenen wie beim Urin ist hier nicht möglich. Die Untersuchung von Gibson et al. (62) zeigt, daß bei Kleinkindern mit zunehmendem Getreideanteil in der Nahrung die As-Haarwerte ansteigen (bis 380 µg/kg). Der As-Gehalt im Getreide wurde nicht bestimmt.

Folio (55) mißt in den Haaren von Kindern auf dem Land mit 270 µg/kg (Meßbereich 10–3000!) höhere Werte als bei Kindern in der Stadt mit 70 µg/kg. Dies steht im Widerspruch zu den As-Messungen im Urin, die auf dem Land niedrigere Werte fanden als in der Stadt. Eine Erklärung für diesen Unterschied wird nicht gegeben, könnte aber darin zu sehen sein, daß der Verzehr von kontaminiertem Getreide oder der Gebrauch von Pestiziden die As-Belastung auf dem Land erhöht.

Eine Untersuchung diesbezüglich wäre von Nutzen, um den Gebrauch von As in der Landwirtschaft einzustellen.

Gordus (64) gibt für Unbelastete als Normbereich Werte unter 2000 µg/kg an, der von einzelnen Kindern in (55) bereits überschritten ist.

5.1.4.3. Belastete. Bei den drei erfaßten Untersuchungen zeigt sich, daß die As-Belastung durch die Luft höher sein kann als durch Trinkwasser.

Daessler et al. (36) messen bei 10–11jährigen Kindern in der Umgebung von metallverarbeitenden Industrien As-Haarwerte von 5500 µg/kg (Meßbereich 1000–18 800). Dabei ist allerdings auch hier keine Angabe über die Vorbehandlung der Haare gemacht. Bewohner einer Stadt mit 0,41 mg As/l Trinkwasser haben dagegen im Mittel 1240 µg/kg (132). Die Abhängigkeit der As-Belastung von der Entfernung des Wohnorts von einem As-Emittenten (Braunkohlekraftwerk) und von der Windrichtung belegen Bencko et al. (16). Die geringe Anzahl der gemessenen Haarwerte läßt eher auf ein Desinteresse der Untersucher als auf eine Nichteignung der Haare als As-Untersuchungsmedium schließen, denn allgemein sind Haare als guter und praktischere Parameter zur Messung von Metallbelastungen anerkannt. Um einen besseren Vergleich der Werte zu ermöglichen, sollten mehr Untersuchungen durchgeführt werden.

5.1.4.4. Symptome – Kritische Werte. Bei einer akuten As-Vergiftung einer Familie (Verbrennen von As-behandeltem Holz) beschreibt Peters et al. (135) vielfältige Symptome. Die gemessenen Haarwerte liegen bei 12 000–87 000 µg/kg und damit in einem Bereich, den einzelne Kinder in der Umgebung metallverarbeitender Industrien (36) auch erreichen.

Bei Feldman et al. (51) haben chronisch As-Belastete mit Symptomen einer Polyneu-

ropathie Haarwerte von 183 000 µg/kg und liegen damit sehr weit außerhalb der oben beschriebenen Mittelwerte.

Auch hier sind mehr Untersuchungen wünschenswert.

5.1.4.5. Symptome ohne Angabe von Werten. Olguin et al. (132) beschreibt einen Zusammenhang zwischen erhöhten Haarwerten und Hautsymptomen. Belastete mit Hautsymptomen hatten zu 35% höhere Werte als solche ohne Hautsymptome. 65% der Belasteten mit erhöhten Werten aber ohne Hautsymptome können somit nicht über die Hautsymptome erfaßt werden. Hautsymptome können also nur als zusätzlicher Hinweis bei Verdacht auf eine As-Belastung genutzt werden.

Welch et al. (193) formulieren eine klare Dosierungsbeziehung zwischen As-Exposition und Lungenkrebs.

In der MAK-Werte-Liste 1984 werden As-trioxid, As-pentoxid, arsenige Säure, As-Säure und ihre Salze als beim Menschen eindeutig als krebserzeugend ausgewiesenen Arbeitsstoffe aufgeführt.

Professor Dr. Fritz Schweinsberg, Hygiene-Institut der Universität, Abt. Allgemeine Hygiene und Umwelthygiene, Silberstr. 7, D-7400 Tübingen