

Aus dem Ordinariat für Arbeitsmedizin der Universität Hamburg

Ehemals Prof. Dr. med. D. Szadkowski

**Zum alimentären Einfluß auf die Arsenausscheidung im Harn
bei arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Susanne Mindt-Prüfert aus Hamburg

Hamburg, 2002

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 06. März 2003

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. C. Wagener

Referent: Prof. Dr. D. Szadkowski

Koreferent: Prof. Dr. X. Baur

Frau Dr. rer. nat. R. Heinrich-Ramm (†) in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.0	EINLEITUNG	6
1.1.	ARSENVORKOMMEN IN DER UMWELT.....	6
1.2	TOXIZITÄT VON ARSENSPEZIES.....	9
1.2.1	<i>Akute Wirkung</i>	12
1.2.2	<i>Chronische Wirkung</i>	12
1.2.3	<i>Kanzerogene Wirkung:</i>	13
1.3	KINETIK DES ARSENS.....	14
1.4	ANLAß FÜR DIE STUDIE.....	14
1.5	ZIEL DER STUDIE	16
2.0	METHODE	16
2.1	UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIVE	16
2.1.1	<i>Versuch A</i>	16
2.1.2	<i>Versuch B</i>	17
2.2	UNTERSUCHUNGSUMFANG	18
2.2.1	<i>Versuch A</i>	18
2.2.2	<i>Versuch B</i>	19
2.3.	ANALYTIK.....	19
	<i>Versuch A</i>	19
	<i>Versuch B</i>	19
2.3.1	<i>Analytische Methoden zur Bestimmung von Arsen und seinen Spezies</i>	21
3.0	ERGEBNISSE	22
3.1	ERGEBNISSE DER ARSENANALYTIK IM HARN/VERSUCH A	22
3.2	ERGEBNISSE DER ARSENANALYTIK IM HARN/VERSUCH B.....	24
3.3	ERGEBNISSE DER ARSENANALYTIK IN MATJESPROBEN	29
4.0	DISKUSSION	30
5.0	ZUSAMMENFASSUNG	34
6.0	LITERATURVERZEICHNIS	36
7.0	ANHANG	40
8.0	DANKSAGUNG	47
9.0	LEBENS LAUF	48

Liste der verwendeten Abkürzungen:

As ₂ O ₅	Arsenpentoxid
AsH ₃	Arsenwasserstoff
ATP	Adenosintriphosphat
DMA	Dimethylarsinsäure
EKA	Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe
H ₂ AsO ₃	arsenige Säure
LD ₅₀	50% der Letaldosis
LNWG	Hälfte der Nachweisgrenze
MMA	Monomethylarsonsäure
TMAO	Trimethylarsinoxid
TRK	Technische Richtkonzentration

Nachweisgrenzen:

Arsen(III) im Harn	1,5 µg/l
Arsen(V) im Harn	10 µg/l
DMA im Harn	1,5 µg/l
MMA im Harn	1,5 µg/l
Quecksilber im Blut	0,6 µg/l
Quecksilber im Harn	0,6 µg/l

1.0 Einleitung

1.1. Arsenvorkommen in der Umwelt

Menschen sind auch heute sowohl durch berufliche als auch durch Umwelteinflüsse gegenüber einer Vielzahl von verschiedenen Arsenkomponenten exponiert. Diese weisen unterschiedliche physikalische, chemische und toxikologische Eigenschaften auf. Das Verhalten von Arsen in ökologischen und biologischen Systemen ist von seiner physikalischen und chemischen Zustands- und Bindungsform abhängig. Daneben unterscheiden sich Arsenspezies in starkem Maße in ihrer Toxizität. Aufgrund dieser speziesspezifischen Eigenschaften sind bisherige Betrachtungen der Gesamtgehalte von Arsen in der Arbeitsmedizin nicht mehr ausreichend. Für humantoxikologische Bewertungen sowie Aussagen über den Metabolismus im Menschen sind differenzierte Betrachtungen der einzelnen Spezies entscheidend.

Aufgrund des allgegenwärtigen Auftretens von Arsen sowohl am Arbeitsplatz als auch in der Umwelt sind Kenntnisse seiner Toxikologie von großer Bedeutung. Arsen ist nämlich ein ubiquitär vorkommendes Element, das durch Verwitterung und Auswaschung aus Mineralien auf natürlichem Wege in Wasser und Boden gelangt. Mit einer durchschnittlichen Konzentration von ca. $2 \mu\text{g g}^{-1}$ in der Erdkruste steht Arsen an der 20. Stelle der Elementenhäufigkeit. In der Natur findet sich Arsen, ein Metalloid, vor allem als Begleiter sulfidischer Erze. Eine Abschätzung über die Verteilung des Arsens in der Umwelt liefert Tab. 1. Sie zeigt, daß mehr als 99 % des gesamten Arsens in Gesteinen vorliegt.

Zu einem überwiegenden Anteil wird Arsen durch anthropogene Quellen in die Umwelt freigesetzt, wie z.B. bei der Aufbereitung arsenhaltiger Mineralien, der Kohleverbrennung, der Metallverhüttung sowie durch den Einsatz von arsenhaltigen Pestiziden.

Tab. 1: Verhältnisse der Arsengehalte verschiedener natürlicher Reservoirs, bezogen auf den Boden

Reservoir	Anteil bezogen auf den Boden
Gestein	25000
Meer	4
Boden	1
Lebewesen	0,0005
Atmosphäre	0,000001

Die wichtigste anorganische Arsenverbindung ist das Arsentrioxid, elementares Arsen kommt in freier Natur kaum vor. Organische Arsenverbindungen finden sich aufgrund biologischer Methylierung auch beim Menschen, vor allem als Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure. Fische und Meeresfrüchte enthalten insbesondere Arsenobetain und Arsenocholin. Wichtige industrielle Emittenten, in deren Umgebung mit einer Arsenbelastung der allgemeinen Umwelt zu rechnen ist, sind glasherstellende Betriebe, die Hüttenindustrie, Kohleveredelung und -verfeuerung und Kokereien. Der größte Teil des partikelgebundenen Arsens in der Umgebungsluft besteht aus anorganischen Arsenverbindungen (EIKMANN, 1987). Arsen hat als Legierungsbestandteil industrielle Bedeutung, etwa zur Erhöhung der Korrosionsfestigkeit von Messing. Weiterhin kommt Arsen bei der Reinigung von Elektrolytlösungen und in der Halbleitertechnik zur Anwendung. Mit 75% des Gesamtverbrauchs liegt das weltweite Hauptanwendungsgebiet des Arsens in der Landwirtschaft, wo es in erster Linie als Bestandteil von Pestiziden eingesetzt wird. In Deutschland wurde der Einsatz von arsenhaltigen Pestiziden bereits 1974 verboten (UMWELTBUNDESAMT, 1983). Der Eintrag war bis dahin jedoch so beträchtlich, daß eine Vielzahl der behandelten Böden noch heute eine deutlich erhöhte Arsenbelastung aufweisen. Als Pestizide werden meist organische Arsenverbindungen wie Mono- und Dimethylarsonat und Dimethylarsinsäure verwendet. Trotz kontroverser Diskussion findet Arsensäure immer noch Anwendung als Holzschutzmittel (WARNER, 1990). Früher enthielten aufgrund des Einsatzes von arsenhaltigen Pestiziden auch Tabak und Wein größere Mengen von Arsen.

Der Einsatz von Arsenverbindungen in der Humanmedizin ist generell zwar rückläufig, trotz-

dem finden sich noch vereinzelte Anwendungsgebiete. Neueste Studien aus China zeigten die sehr erfolgreiche Behandlung von Promyelozytenleukämie mit Arsentrioxid. Diese bis ins 20. Jahrhundert u.a. als Ratten- und Mäusegift, aber auch zur Behandlung von Fieber, Haut-, Blut- und Nervenkrankheiten verwendete Arsenverbindung führte zu einer vollständigen Remission bei Patienten im akuten Stadium dieser speziellen Leukämieform. Auch als Therapeutikum in der Homöopathie findet Arsen in D10- bis D20-Verdünnungen Anwendung. In Entwicklungsländern werden Krankheiten wie Syphilis, die Ruhr und die Schlafkrankheit bis heute mit arsenhaltigen Präparaten therapiert.

Eine Exposition zu Arsen ist neben der Immissionsbelastung insbesondere in den Entwicklungsländern regional vor allem durch die Aufnahme von Trinkwasser sowie Nahrungsmitteln und Getränken gegeben. Im Grundwasser und auch im Oberflächenwasser liegt die Arsenkonzentration im allgemeinen unter 10 µg/l (EIKMANN, 1987). Nach Angaben des Länderausschusses für Immissionsschutz (LAI, Hrsg. 1992) und von DIETER (1991) wurden ca. 90% der Einwohner der alten Bundesländer mit Trinkwasser mit einem Arsengehalt <1 µg/l versorgt. Nur ca. 1% der Bevölkerung konsumierte Trinkwasser mit einem Arsengehalt über dem derzeitigen Grenzwert von 10µg/l. Für eine kleine Population in Deutschland kann daher eine überdurchschnittliche Arsenbelastung durch Trinkwasser in den letzten Jahrzehnten nicht ausgeschlossen werden (ERREN et al., 2000). In einigen Gebieten wurden Konzentrationen über 1 mg/l festgestellt. Aus Angaben des UMWELTBUNDESAMTES (1983) geht hervor, daß Arsen hier überwiegend in anorganischer Form vorliegt.

Für die mitteleuropäische Normalbevölkerung sind Nahrungsmittel und Getränke als wichtige Belastungsquellen einzustufen. Die tägliche Gesamtaufnahme von Arsen über die Nahrung wird für den erwachsenen Menschen auf weniger als 200 µg geschätzt. Der Wert hängt stark davon ab, in welchem Maße Meeresorganismen verzehrt werden, die in Ausnahmefällen bis zu 100 mg Arsen/kg enthalten können. Bei einer Untersuchung von 186 Seefischen betrug der durchschnittliche Arsengehalt 846 µg Arsen/kg Frischgewicht (ZEBS, Hrsg. 1984), wobei der gesundheitlich relevante Anteil anorganischen Arsens aber nur ca. 1% des Gesamtarsens ausmacht (PHILLIPS, 1990). Der größte Teil des Arsens aus Meeresorganismen sind organische Verbindungen.

Hauptquelle der alimentären Arsenbelastung in Deutschland ist der Konsum von Fisch und Meeresfrüchten. Laut Veröffentlichungen des HYGIENEINSTITUTS der Freien und Hansestadt Hamburg (1996) wurden in verschiedenen Fischproben aus Nord- und Ostsee im Mittel

Arsengehalte von 4,1 mg/kg (Scholle), 1,2 mg/kg (Krabben), 1,0 mg/kg (Hering) und 0,4 mg/kg (Muscheln) festgestellt. Seelachs (Herkunft In- und Ausland) wies einen durchschnittlichen Gehalt von 2,5 mg/kg auf, nicht näher bezeichneter Elbfisch eine mittlere Arsenkonzentration von nur 0,2 mg/kg. Nach BECKER et al. (1996) ergibt sich für Personen, die Fisch verzehren, eine tägliche mittlere Arsenzufuhr von 1,38 $\mu\text{g}/(\text{kg KG} \cdot \text{Tag})$. Bei denjenigen, die keinen Fisch verzehren, wurde eine tägliche Zufuhr von 0,94 $\mu\text{g}/(\text{kg KG} \cdot \text{Tag})$ festgestellt. Personen, die angaben, mehr als einmal pro Woche Fisch zu konsumieren, wiesen einen mittleren Arsengehalt im Urin von 8,9 $\mu\text{g}/\text{l}$ auf. BUCHET et al. (1994) untersuchten die Arsenkonzentration im Harn bei Personen, die Fisch mit einem hohen Gesamtarsengehalt ($>1500 \mu\text{g}/\text{kg}$) konsumierten. Die höchsten Arsenkonzentrationen im Harn wurden hier nach Muschelmahlzeiten gefunden. Es ist davon auszugehen, daß der Arsengehalt in Meeresorganismen von regionalen Faktoren beeinflusst wird. BUCHET et al. (1996) untersuchten auch u.a. den Einfluß von Alter, Geschlecht und regionalen Faktoren auf den Arsengehalt im 24-Stunden-Sammelharn. Der Mittelwert für Arsen im Harn lag bei Männern mit 12,3 $\mu\text{g}/\text{l}$ etwas höher als bei Frauen (10 $\mu\text{g}/\text{l}$). Die Arsenausscheidung zeigte eine Altersabhängigkeit mit einem Maximum um das 30. Lebensjahr bei Männern und um das 40. Lebensjahr bei Frauen. Keinen Einfluß auf die Arsenausscheidung hatten Sozialstatus, Nikotinkonsum, Einnahme von Diuretika, Nierenfunktion gemessen am Serum-Kreatinin und Alkoholkonsum gemessen an der gamma-GT.

Laut einer Veröffentlichung von ERREN et al. (2000) kann man orientierend von einer durchschnittlichen Belastung der deutschen Allgemeinbevölkerung von 10 μg anorganischem Arsen pro Tag durch Inhalation und Ingestion ausgehen.

1.2 Toxizität von Arsenspezies

Die Kenntnis über die toxische Wirkung von Arsen geht weit zurück. Es spielt nach dem weitgehenden Verlust seiner Bedeutung als klassisches Mordgift – dem Gift der Gifte – in der öffentlichen und wissenschaftlichen Diskussion in Deutschland eine untergeordnete Rolle (ERREN et al., 2000). Über Jahrhunderte war Arsen (in Form von Arsenik) das Mordgift par excellence, dessen Popularität jedoch mit der Entwicklung empfindlicher Nachweismethoden, wie der Marsh'schen Probe (1836), stark abnahm (FALK, 1999).

Die Arsenspezies unterscheiden sich gravierend in ihrer Toxizität. Ihre Wirkungsvielfalt erstreckt sich über akut toxische, karzinogene bis hin zu nicht nachweisbaren Effekten. Die Organoarsenverbindungen zeigen dabei geringere Toxizitäten als die anorganischen Spezies. So

zeigten einfach methylierte Arsenverbindungen, wie Monomethylarsonsäure und Dimethylarsinsäure, deutlich geringere Toxizitäten als As (III) und As (IV). Das in marinen Organismen häufig vorkommende Arsenobetain, eine trimethylierte Arsenverbindung, gilt als nahezu un-toxisch und wird bei oraler Aufnahme, nach bisherigem Kenntnisstand, unmetabolisiert über die Nieren ausgeschieden.

Die bisherigen Betrachtungen zur Toxizität beziehen sich primär auf anorganische Arsenfor-men. Die physikochemische Struktur beeinflusst jedoch entscheidend das toxische Potential des Elements. Dies wird anhand der in Tabelle 2 dargestellten LD₅₀-Werte deutlich (FALK, 1999).

Tab. 2: LD₅₀-Werte verschiedener Arsenspezies (bezogen auf Ratte und Maus)

Arsenspezies	LD ₅₀ -Wert (mg kg ⁻¹)	Literatur
Arsentrioxid	20	LEWIS (1978)
Arsenit	21 bzw. 34,5	LEWIS (1978), KAISE (1998)
Arsenat	41	LEWIS (1978)
Monomethylarsonsäure und Dinatriumsalz	1800	LEWIS (1978), KAISE 1998)
Dimethylarsinsäure (Mononatriumsalz)	2600	LEWIS (1978)
Dimethylarsinsäure	1200	KAISE (1998)
Arsenobetain	10000	KAISE (1998)
Trimethylarsenoxid	10600	KAISE (1998), KAISE (1989)
Arsenocholin	6500	KAISE (1998)
Tetramethylarsonium-Ion	900	KAISE (1998)

In seinen Verbindungen liegt Arsen +3- oder +5- und auch -3-wertig vor. Zu den 3-wertigen Verbindungen gehören Arsenik (Arsentrioxid, As₂O₃) und die arsenige Säure (H₂AsO₃) mit ihren Salzen (Arsenite). Zu den fünfwertigen Verbindungen zählen die Arsensäure (H₃AsO₄) und deren Salze (Arsenate) und das Arsenpentoxid (As₂O₅). Verbindungen des 5-wertigen Arsens gelten im allgemeinen als weniger toxisch, doch werden sie im Organismus leicht zu 3-wertigen Verbindungen reduziert. In Mineralien findet sich Arsen in der Oxidationsstufe -3 (Arsenide).

Die toxische Wirkung der Verbindungen des Arsens beruht auf dessen Ähnlichkeit zum Phos-

phor. Es wird angenommen, daß Arsen die Phosphatgruppe biologisch essentieller Moleküle, wie z.B. Monosaccharidphosphate, Adenosintriphosphate (ATP), ersetzt. Daraus resultiert eine Herabsetzung der intrazellulären Atmung, aus der sich viele der Folgeerscheinungen der Arsenvergiftung, wie z.B. die Kapillarschädigung, erklären.

Arsenverbindungen haben darüber hinaus wahrscheinlich auch eine zytostatische Wirkung. So wurde früher Neosalvarsan[®] zur Chemotherapie gegen metastasierende Hirntumoren eingesetzt. Der Wirkmechanismus besteht nach VON ROEMELING (1979) in einer Blockierung der Sulfhydrylgruppen. Arsenwasserstoff (AsH_3) ist ein farbloses Gas mit einem charakteristischen Knoblauchgeruch. Seine Toxizität ist größer als die der anderen 3- bzw. 5-wertigen Verbindungen. Es hat starke hämolytische Wirkung, was z.T. auf eine Blockierung der Katalyse in den Erythrozyten zurückzuführen ist (EIKMANN et al., 1984).

Anorganische Arsenverbindungen werden nach inhalativer oder peroraler Aufnahme gut resorbiert und im Blut an die Erythrozyten gebunden. Die Deponierung erfolgt vorwiegend in Leber und Nieren, Muskulatur, Knochen sowie in der Haut und in den Haaren. In seiner dreiwertigen Form bindet Arsen an Sulfhydrylgruppen und beeinflusst Enzymsysteme u.a. der intrazellulären Atmung, des Glutathionmetabolismus und der DNA-Reparaturmechanismen. Der Metabolismus von Arsenverbindungen findet vornehmlich in der Leber statt (BECK, 1992; VAHTER et al., 1983). Bei diesen Abbaureaktionen spielt die Verfügbarkeit von Glutathion eine wesentliche Rolle (BECK, 1992; OCHI et al., 1994). Das Sulfhydryl-Gruppen enthaltende Tripeptid scheint im Körper eine wesentliche Schutzfunktion gegenüber Arsen einzunehmen. So wirkt sich ein Mangel an Glutathion und somit an freien Sulfhydryl-Gruppen, infolge von Hunger oder proteinarmer Ernährung, steigernd auf die Toxizität von Arsen aus. Grund hierfür scheint die fehlende Methylierung von anorganischem Arsen zur weniger giftigen Dimethylarsinsäure zu sein. Eine Toxizitätserhöhung bei Glutathion-Mangel wurde für die Spezies As(III) , As(V) , MMA (Monomethylarsonsäure) und TMAO (Trimethylarsinoxid) beobachtet. DMA (Dimethylarsinsäure) zeigte ein inverses Verhalten: die Toxizität wurde durch Glutathion-Zugabe gesteigert, was möglicherweise auf die Bildung von toxischem Dimethylarsin zurückzuführen ist. Der genaue Wirkungsmechanismus ist jedoch noch unklar. Für Arsenobetain wurde eine Synergie mit Glutathion nicht festgestellt.

Eine direkte Toxizität für TMAO wurde bisher nicht nachgewiesen. Jedoch ist bei dieser Spezies die mögliche Umsetzung zu dem toxischen Trimethylarsin zu berücksichtigen (EDMONDS et al., 1987).

1.2.1 Akute Wirkung

In der Umwelthygiene und am Arbeitsplatz spielt die akute Vergiftung nur eine untergeordnete Rolle, eine größere dagegen die akzidentielle oder suizidale orale Aufnahme. Als Dosis letalis gilt 0,1-0,3 g Arsen. Kurze Zeit nach oraler Aufnahme größerer Mengen von Arsen folgen schwere gastrointestinale Erscheinungen mit Bauchschmerzen, blutigem Durchfall und Erbrechen. Infolge von enteraler Kapillarschädigung mit Darmwandödem und damit verbundenen starken Wasser-, Elektrolyt- und Eiweißverlusten kommt es zu einem Kreislaufzusammenbruch oder Koma. Unbehandelt führt die akute Intoxikation innerhalb von 1 bis 4 Tagen durch Schock oder akutes Nierenversagen zum Tod. Bei akuter inhalativer Belastung steht das Bild eines Lungenödems mit Hustenreiz, Brustschmerz und Atemnot im Vordergrund. Der Tod erfolgt ebenfalls durch Kreislaufversagen. Die inhalative Arsenwasserstoffintoxikation ist durch eine rasch einsetzende, ausgeprägte hämolytische Wirkung gekennzeichnet. Bei Überleben dieser akuten Vergiftung können noch nach Wochen Symptome wie Kopfschmerz, Verwirrheitszustände und Krampfanfälle auftreten. Auch die perkutane Arsenaufnahme kann akute Vergiftungserscheinungen der obengenannten Art bewirken (EIKMANN et al., 1984).

1.2.2 Chronische Wirkung

Die chronische Intoxikation erfolgt häufig durch die Einatmung arsenhaltiger Stäube oder Dämpfe, durch die Aufnahme kontaminierten Wassers oder durch Nahrungsmittel. Das Krankheitsbild wird einmal durch die örtliche Reizwirkung des Arsens auf die Haut und Schleimhäute und zum anderen durch die resorptive Giftwirkung geprägt.

Die lokale Reiz- und Ätzwirkung führt zu Hautveränderungen in Form von Erythemen, Ekzemen, Follikulitiden und Ätzwunden. Es wurden Schleimhautreizungen (Rhinitis und Konjunktivitis), Nasenscheidewandgeschwüre bis hin zu Perforationen, Reizerscheinungen des oberen und mittleren Atemtraktes (Bronchitis) und des Magen-Darm-Traktes beobachtet.

Bei den resorptiven Erscheinungen stehen Hautveränderungen im Vordergrund, wie Hyperkeratosen der Handflächen und Fußsohlen und Hautpigmentveränderungen, wie Melanodermie und Melanoleukodermie. In diesem Zusammenhang ist die Erkrankung an der sogenannten "Blackfoot disease" zu nennen. Diese Krankheit ist eine Folge langzeitiger Arsenbelastung durch stark kontaminiertes Trinkwasser. Menschen in Ländern wie Taiwan, Bangladesch, Mexiko und Argentinien sind hiervon besonders betroffen. Desweiteren beobachtet man bei chronischer Exposition Haarausfall und Brüchigkeit der Nägel, die weißliche Querstreifen

(sogenannte Mees'sche Bänder) aufweisen können. Gefäßveränderungen mit daraus folgenden Durchblutungsstörungen, auch durch arsenhaltiges Trinkwasser (ENGEL und SMITH, 1994) sind beschrieben worden. Nervenerkrankungen im Sinne von meist symmetrisch, peripher an den unteren Extremitäten beginnenden und zentral fortschreitenden Störungen motorischer und sensibler Art sowie Hirnnervenbeteiligung und psychische Veränderungen kommen vor. Ferner wurden Erkrankungen innerer Organsysteme, insbesondere der Leber (Nicht-Laennec-Zirrhose, Pfortaderstauung mit Milzvergrößerung), des Herzmuskels und der Nieren als Folge chronischer Arsen-Intoxikation beschrieben. Durch die Störung der Hämsynthese kann es zum Auftreten von hypo- und hyperchromen Anämien sowie von Lymphopenien im peripheren Blutbild kommen (EIKMANN et al., 1984).

1.2.3 Kanzerogene Wirkung:

Arsen gehört zu den Stoffen, die nach gesicherten Erkenntnissen humankanzerogen sind. Beobachtet werden vor allem Krebserkrankungen der Atemwege (RÜHLMANN, 1977; AXELSON et al., 1979/78; ENTERLINE und MARSH, 1982; LEE-FELDSTEIN, 1983; HAIN und KORALLUS, 1992; ENTERLINE et. al., 1995) aber auch solche der Haut (BLEESE, 1967; WHO, 1981; GROBE, 1982; TRONNIER et al., 1989).

Schon seit Ende des 19. Jahrhunderts wurde eine Beziehung zwischen Arsen und Krebs vermutet. Erste Verdachtsmomente wurden insbesondere durch klinische Beobachtungen in der Dermatologie nach medikamentöser Arsenbehandlung geäußert. Nach NEUBAUER (1947) kann man zwei Hauptformen von arsenbedingten Hautgeschwülsten unterscheiden: Plattenepithel-Karzinome oder Spinaliome mit starker Tendenz und Basaliome mit geringer Neigung zur Metastasierung. Der arsenbedingte Hautkrebs tritt zumeist Jahrzehnte, von Ausnahmen bei hoher Belastung abgesehen, frühestens 10 bis 15 Jahre nach Expositionsbeginn vor allem im Bereich hyperkeratotischer Hautveränderungen auf. Auch die Entstehung eines Morbus Bowen ist beobachtet worden. Die maligne Entartung anderer Organe durch Arsen, etwa des Magen-Darm-Traktes, wird diskutiert (PINTO et al., 1978; WALL, 1980; ENTERLINE und MARSH, 1982; LEE-FELDSTEIN, 1983; WEGNER et al., 1985; WINGREN und AXELSON, 1987; HODGSON und JONES, 1990; ENTERLINE et al., 1995).

Die relativ hohe Arsenbelastung von Winzern bei Gebrauch von arsenhaltigen Schädlingsbekämpfungsmitteln machte früh auch die Ätiologie von Lungen- und Leberkrebs durch Arsen deutlich. Es handelte sich hier neben den Hautkarzinomen um das Auftreten vor allem von Bronchialkarzinomen und Hämangioendotheliomen der Leber, die nach jahrelanger, relativ

hoher Exposition beobachtet wurden.

Bei anderen Arbeitsplatzbelastungen durch Arsen konnten jedoch keine so deutlichen Ursachen-Wirkungs-Beziehungen nachgewiesen werden, vor allem wegen des nicht klar abgrenzbaren Einflusses von Rauchverhalten und dem Vorhandensein anderer potentieller Kanzerogene in der Arbeitsumwelt (EIKMANN et al., 1984).

Ist eine Arsenexposition nicht vermeidbar, muß durch entsprechende technische Maßnahmen die Belastung der Arbeiter so gering wie möglich gehalten werden. Der derzeitige vom Gesetzgeber festgelegte TRK-Wert beträgt $0,1 \text{ mg/m}^3$ Luft (ERREN et al., 2000).

Einige wenige Untersuchungen deuten darauf hin, daß möglicherweise jahrelanger Genuß von arsenhaltigem Trinkwasser zu deutlich erhöhtem Auftreten von Hautkrebsen führen könnte (TSENG et al.; 1968).

1.3 Kinetik des Arsens

Inhalativ oder oral aufgenommenes Arsen wird gut resorbiert. Es wird aus dem Blut schnell eliminiert, die Halbwertszeit der 1. Phase beträgt weniger als 1 Stunde, nach 24 Stunden sind weniger als 0,1 % der ursprünglich vorhandenen Menge im Blut nachweisbar (Schäfer et al., 1994). Arsen wird fast nur über die Nieren ausgeschieden (VAHTER, 1983) und bei kleinen Arsenaufnahmemengen erfolgt keine wesentliche Arsenakkumulation im Körper (WHO, 1992). Als Hauptmetabolit des aufgenommenen anorganischen Arsens wird Dimethylarsinsäure ausgeschieden.

Anorganische Arsenverbindungen werden nur langsam über die Haut resorbiert, die Resorption über Lunge und Magen-Darm-Trakt hingegen erfolgt relativ rasch. Der erwachsene Mensch speichert normalerweise nur 0,01 bis 0,02 g Arsen im Körper. Unmittelbar nach der Resorption findet man 95 bis 99 % des Arsens in den roten Blutkörperchen gebunden an das Globulin des Hämoglobins. Nach 24 Stunden hat sich das Arsen in Leber, Niere, Lunge, Milz und der Wand des Magen-Darm-Traktes verteilt. Nach etwa zwei Wochen beginnt Arsen sich in Haut, Haaren und Knochen abzulagern, wo es wahrscheinlich mit dem Keratin reagiert.

1.4 Anlaß für die Studie

Grundlage für Überlegungen hinsichtlich einer erhöhten Arsenkonzentration im Harn durch Fischkonsum (insbesondere Matjeskonsum) war die Untersuchung von 100 gegenüber Baggergut exponierten Mitarbeitern (Hafenkollektiv) und 100 Mitarbeitern aus dem Verwaltungs-

bereich (Kontrollkollektiv) eines norddeutschen Hafenbetriebes (WEGNER et al., 1999). Bei den exponierten Arbeitern wurden in einem Zeitraum von 3 Jahren 8 mal Arsenbestimmungen im Harn durchgeführt. Beim Kontrollkollektiv erfolgte eine einmalige Arsenbestimmung im Harn. Von den während der 8 Untersuchungsserien durchgeführten Arsenanalysen im Harn überschritten 18 % die Normgrenze von 20 µg/l, 7 Einzelwerte bzw. 1,2 % der Meßwerte lagen oberhalb des EKA-Wertes (Expositionsäquivalente für krebsverdächtige Arbeitsstoffe) von 130 µg/l. Bei den Probanden, die während der 1. Serie angegeben hatten, nie Fisch zu essen (n=5) lagen 94 % der während der 3 Untersuchungsjahre durchgeführten Einzelmessungen unter 10 µg/l, und nur 1 Wert knapp oberhalb der Normgrenze von 20 µg/l (26,4 µg/l). Probanden, die gelegentlichen Fischkonsum berichteten, wiesen zu 10 %, regelmäßige Fischesser zu 25 % oberhalb der Normgrenze liegende Arsenkonzentrationen auf. Beim Kontrollkollektiv fand sich eine Abhängigkeit des Arsengehaltes im Harn vom Zeitpunkt der letzten Fischmahlzeit sowie der Angabe der Fischeßgewohnheiten. Erhöhte Arsenwerte (>20 µg/l) fanden sich insbesondere bei Arbeitern (n=9), die innerhalb der letzten 4 Tage vor der Untersuchung Matjes (n=7) bzw. Muscheln (n=2) konsumiert hatten.

Labortechnisch auffällig waren vor allem deutlich erhöhte Arsenwerte im Harn, zum Teil auch Überschreitungen des Expositionsäquivalenzwertes für krebserregende Arbeitsstoffe (EKA) von 130 µg/l. Unter Berücksichtigung des Fischkonsums konnten diese aber eindeutig dem Faktor Fisch zugeordnet werden, obwohl das eingesetzte Analyseverfahren das in Fischen und z.B. Muscheln enthaltene Arsenobetain außer acht lässt.

Vergleichbar hohe Arsengehalte des sog. toxikologisch relevanten Arsens (Summe aus Monomethylarsensäure, Dimethylarsinsäure, 3- und 5-wertige anorganische Arsenverbindungen) im Harn (GREIM et al., 1991) allein durch Fischkonsum wurden in letzter Zeit kaum mehr beschrieben. KRAUSE et al. (Umwelt-Survey 1990/92) ermittelten bei Arsenanalysen im Harn von 1637 Personen, die einmal oder öfter pro Woche Fisch konsumierten, eine mittlere Ausscheidung von 12,4 µg/l, bei dem von WEGNER et al. (1999) untersuchten Hafenkollektiv ergab sich bei regelmäßigen Fischessern eine deutlich höhere mittlere Arsenausscheidung von 20,4 µg/l.

ROOS (1991) fand in Süddeutschland nach Fischmahlzeiten Arsenkonzentrationen von durchschnittlich 25 µg/l und ging davon aus, dass Gehalte an toxikologisch relevantem Arsen von 100 µg/l auf eine Arbeitsbelastung hinweisen würden. Für eine solche Arbeitsbelastung ergaben sich bei dem Kollektiv des norddeutschen Hafenbetriebes keine Anhaltspunkte. Auffällig ist bei diesem Kollektiv ein hoher Anteil an Matjesessern. Matjes, ein marinierter He-

ring, wird in Süddeutschland möglicherweise seltener als in Norddeutschland gegessen. Von den Probanden des Kontrollkollektiv hatten 57 % angegeben, während der letzten 4 Wochen Matjes gegessen zu haben. Der bei diesen Mitarbeitern festgestellte Arsengehalt zeigte daher auch einen höheren Ausgangswert sowie einen steileren Abfall als bei Berücksichtigung aller konsumierter Fischgerichte (WEGNER et al., 1999).

1.5 Ziel der Studie

Ziel der Studie war die Beurteilung der Frage, ob durch das derzeit empfohlene Analyseverfahren eine arbeitsbedingte von einer alimentären Arsenbelastung differenziert werden kann und ob durch einmaligen Fischkonsum nach vorher einwöchiger Fischkarenz Arsenwerte erreicht werden, die den EKA-Wert von 130 $\mu\text{g/l}$ überschreiten. Aus den Ergebnissen sollen gegebenenfalls Vorschläge zur besseren Differenzierung von berufsbedingtem und ernährungsbedingtem Anstieg des Arsengehaltes im Harn abgeleitet werden.

Arbeitsmedizinisch betrachtet stellt anorganisches Arsen aufgrund seiner krebserregenden Wirkung die wichtigste Expositionsquelle dar. Aus diesem Grund wäre es wünschenswert, über eine sensitive und genaue Methode zur Bestimmung der aufgenommenen Dosis anorganischen Arsens zu verfügen. Mit einer selektiven Methodik für vier Arsen-Spezies im Harn [DMA, MMA, Arsen (III) und Arsen (V)] können die unter beruflicher Exposition ausgeschiedenen Arsenverbindungen qualitativ und quantitativ ermittelt werden.

2.0 Methode

2.1 Untersuchungskollektive

2.1.1 Versuch A

Das Kollektiv bestand aus 14 Teilnehmern, die beruflich nicht arsenexponiert sind. Aus organisatorischen Gründen waren neben 12 Frauen nur 2 Männer an der Untersuchung beteiligt. Bei der Bewertung wird deshalb nicht nach Geschlecht differenziert. Das durchschnittliche Alter lag bei 44,4 Jahren (Standardabweichung 12,16). Die durchschnittliche Größe der Teilnehmer lag bei 168,6 cm (Standardabweichung 8,31), das durchschnittliche Gewicht betrug 61,6 kg (Standardabweichung 12,35). 12 Teilnehmer gaben an Nichtraucher zu sein, 2 Teilnehmer gelegentlich zu rauchen. 10 Teilnehmer führten an in den letzten 3 Monaten gelegentlich, 4 Teilnehmer regelmäßig Fisch gegessen zu haben. Die am vereinbarten Tag konsumierten Fischarten waren: Matjes (n=3), Hering (n=3), Lachs (n=2), Zander (n=2), Rotbarsch

(n=1), Lengfisch (n=1), Scholle (n=1), Meeresfrüchte (n=1), Seelachs (n=1), Forelle (n=1), Dorsch (n=1), Kabeljau (n=1); Mehrfachnennungen möglich, daher insgesamt größeres n. Das Gewicht der Fischportion betrug durchschnittlich 239,3 g (min/max: 150/400 g). Vier Teilnehmer hatten zwei verschiedene Fischzubereitungen zu sich genommen (Matjes/Scholle, Matjes/Hering, Zander/Meeresfrüchte, Matjes/Hering). 3 Teilnehmer hatten auch an anderen Tagen der Untersuchung Fisch gegessen, davon zwei in der Woche vor dem Fischkonsum und einer in der Woche nach dem Fischkonsum.

2.1.2 Versuch B

Das Kollektiv bestand aus 8 Teilnehmern, die beruflich nicht arsenexponiert sind. Aus organisatorischen Gründen waren neben 6 Frauen nur 2 Männer an der Untersuchung beteiligt. Bei der Bewertung wird deshalb nicht nach Geschlecht differenziert. Das durchschnittliche Alter lag bei 46,8 Jahren (Standardabweichung 12,56). Die durchschnittliche Größe der Teilnehmer lag bei 169,5 cm (Standardabweichung 7,69), das durchschnittliche Gewicht betrug 68,0 kg (Standardabweichung 14,08). 6 Teilnehmer gaben an, Nichtraucher zu sein, 2 Teilnehmer, gelegentlich zu rauchen. 3 Teilnehmer hatten in den letzten 3 Monaten gelegentlich, 5 Teilnehmer regelmäßig Fisch gegessen. Das Gewicht der gegessenen Matjesportion betrug bei allen Teilnehmern 3,5 g/kg KG, dadurch ergab sich ein Gewicht von durchschnittlich 237,4 g (Minimalwert 185,0 g, Maximalwert 350 g, Std.-Abweichung 49,72) (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Darstellung der Kollektive

	Versuch A	Versuch B
Anzahl der Probanden, n	14	8
Alter, $x \pm s$ (Jahre)	44,4 \pm 12,16	46,8 \pm 12,56
Größe, $x \pm s$, (cm)	168,6 \pm 8,31	169,5 \pm 7,69
Gewicht, $x \pm s$, (kg)	61,6 \pm 12,35	68,0 \pm 14,08
Fischart	Lachs, Rotbarsch, Zander, Lengfisch, Hering, Matjes, Scholle, Meeresfr., Seelachs, Forelle, Dorsch, Kabeljau	Matjes
Gewicht der Fischportion, $x \pm s$, (g)	227,1 \pm 72,79	237,4 \pm 49,72
Dosis (g/kg KG)	3,7 \pm 0,74	3,5 \pm 0,0

2.2 Untersuchungsumfang

2.2.1 Versuch A

Während eines 14-tägigen Untersuchungszeitraums sollten, mit Ausnahme eines vorher festgelegten Tages, kein Fisch oder Meeresfrüchte gegessen werden. Am 8. Tag, also nach einem Zeitraum von 7 Tagen Fischkarenz (Tag 1-7), hatte jeder Untersuchungsteilnehmer eine Fischmahlzeit von 200-400 g zu sich genommen. Fischart, Zubereitungsart und Uhrzeit der Mahlzeit sollten auf einem Fragebogen dokumentiert werden. Nach der Fischmahlzeit folgten wiederum 6 Tage Fischkarenz (Tag 9-14). Während des Untersuchungszeitraumes von 14 Tagen sollte jeden Tag der erste Morgenharn gesammelt werden. Dazu erhielten die Teilnehmer 250 ml Flaschen, die mit der Personennummer, dem Datum und der Uhrzeit der Harnsammlung beschriftet wurden. Im Anschluß an die Fischmahlzeit sollte jede Spontanharnprobe während zwei Tagen in einzelnen Portionen gesammelt werden, also das gesamte Harnvolumen (insgesamt 14-28 Proben/Proband). Vom 10.-14. Tag sollte wieder nur der Morgenharn gesammelt werden.

Außerdem wurden die Teilnehmer gebeten, auf einem Fragebogen (siehe S. 39) Angaben zu ihrem Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Rauchverhalten sowie dem Fischkonsum bezogen auf die Woche vor der Untersuchung zu machen. Des Weiteren sollte die Frage, wie oft in den letzten 3 Monaten Fisch oder Meeresfrüchte gegessen wurde (nie, gelegentlich, regelmäßig),

beantwortet werden sowie Angaben zu Uhrzeit, Zubereitungsart, Fischart und Gewicht der Fischportion am vorher vereinbarten Tag erfolgen. Zusätzlich konnte angegeben werden, ob auch an einem anderen Tag des Untersuchungszeitraums, als dem vereinbarten, Fisch oder Meeresfrüchte gegessen wurden, wenn ja mit genaueren Angaben.

2.2.2 Versuch B

Während eines 14-tägigen Untersuchungszeitraums sollten, mit Ausnahme eines vorher festgelegten Tages, kein Fisch oder Meeresfrüchte gegessen werden. Am 8. Tag, also nach einem Zeitraum von 7 Tagen Fischkarenz (Tag 1-7), hatte jeder Untersuchungsteilnehmer eine Matjesmahlzeit von 3,5 g/kg KG zu sich genommen (185,0-350,0g Matjes). Nach der Fischmahlzeit folgten wiederum 6 Tage Fischkarenz (Tag 9-14). Am 7.-11. Tag der Studie hatten alle Teilnehmer eine Harnsammlung in 8-Std.-Sammelharnen durchgeführt (insgesamt 15 Harnproben/Proband). Des weiteren erfolgte am 8.-11. Tag und am 14. Tag eine Blutentnahme (insgesamt 5 Blutentnahmen). Außerdem wurden die Teilnehmer gebeten, auf einem Fragebogen (siehe S. 39) Angaben zu ihrem Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Rauchverhalten sowie Wohnhausalter und Anzahl der Amalgamfüllungen zu machen. Ferner sollte die Frage, wie oft in den letzten 3 Monaten Fisch oder Meeresfrüchte gegessen wurde (nie, gelegentlich, regelmäßig), beantwortet werden. Zusätzlich konnte angegeben werden, ob auch an einem anderen Tag des Untersuchungszeitraums als dem vereinbarten, Fisch oder Meeresfrüchte gegessen wurden, wenn ja mit genaueren Angaben. Jeder Proband wurde außerdem gebeten, eine Probe seines häuslichen Trinkwassers mitzubringen.

Außerdem wurden Matjesproben aus den Portionen, die von den Probanden gegessen wurden genommen. Dazu wurde von jedem einzelnen Matjesfilet ein Teil (10-20 g) abgetrennt.

2.3. Analytik

Versuch A

In Versuch A erfolgte in allen Spontanharnproben die Bestimmung von:

- Harnvolumen (ml)
- relative Dichte
- Arsen ($\mu\text{g/l}$)

Versuch B

In Versuch B erfolgte in allen 8-Stunden-Sammelharnen die Bestimmung von:

- Harnvolumen (ml)
- relative Dichte
- Kreatinin (g/l)
- Arsen ($\mu\text{g/l}$)
- Quecksilber ($\mu\text{g/l}$)

Im **Blut** (insgesamt 5 Blutproben an den Tagen 8-11 und 14) wurden bestimmt:

- Quecksilber ($\mu\text{g/l}$)

Im **Trinkwasser** wurden bestimmt:

- Arsen ($\mu\text{g/l}$)
- Quecksilber ($\mu\text{g/l}$)

Die hierbei angewandte Analytik entsprach derjenigen der Harnanalytik

In **Matjesproben** wurden bestimmt:

- Arsen(III)
- Arsen(V)
- DMA
- MMA

Rechnerisch ermittelt wurden:

- $\mu\text{g As}/8$ Stunden (Masse), d.h. ausgeschiedene Masse Arsen pro 8-Std.-Harn-Sammelperiode
- $\mu\text{g As}/\text{g Kreatinin}$ (in 8-Std.-Sammelharnen), d.h. ausgeschiedene Menge Arsen je g Kreatinin pro 8-Std.-Harn-Sammelperiode
- $\mu\text{g Hg}/\text{g Kreatinin}$ (in 8-Std.-Sammelharnen), d.h. ausgeschiedene Masse Quecksilber je g Kreatinin pro 8-Std.-Harn-Sammelperiode

2.3.1 Analytische Methoden zur Bestimmung von Arsen und seinen Spezies

Die verschiedenen Analysenmethoden von Arsen und seinen Spezies sind in ihrer Genauigkeit und Empfindlichkeit begrenzt. Im allgemeinen werden biologische Proben vor der Analyse oxidiert, eine Ausnahme bilden methylarsenhaltige Proben. Folgende Analysenmethoden werden unter anderem eingesetzt:

- Atomabsorptionsspektrometrie
- Gaschromatographie
- Elektrochemische Methoden
- Emissionsspektrometrische Methoden

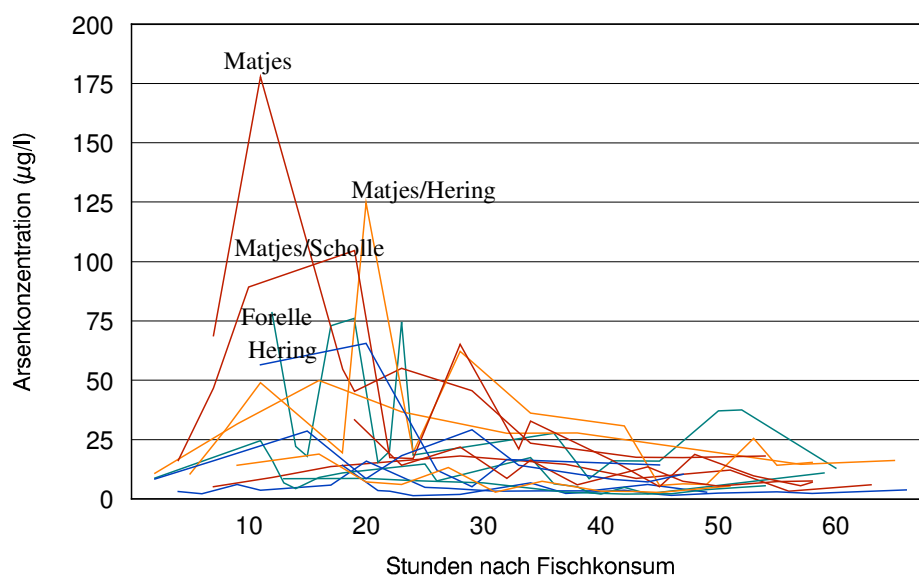
Mit der in dieser Studie verwendeten atomabsorptionsspektrometrischen Methode werden nur die toxikologisch bedeutsamen Arsenverbindungen erfaßt. Vor allem handelt es sich dabei um anorganisches Arsen in den Wertigkeitsstufen +3 und +5 sowie um die Stoffwechselprodukte Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure. Diese Substanzen bilden mit Natriumborhydrid flüchtige Arsenhydride, die mit der sogenannten Hydridtechnik atomabsorptionsspektrometrisch erfaßt werden können. Dazu wird z.B. Harn mit Natriumborhydrid versetzt. Die gasförmigen Arsenhydride werden aus der Reaktionslösung ausgetrieben, in einer Quarzküvette thermisch zersetzt und atomabsorptionsspektrometrisch gemessen. Andere Arsenverbindungen, wie z.B. Arsenobetain und Arsenocholin, bilden im Gegensatz dazu mit Natriumborhydrid keine flüchtigen Hydride und entziehen sich deshalb der Bestimmung. Weil diese Arsenverbindungen den Körper, nach bisherigen Erkenntnissen, nahezu unverändert durchlaufen und deshalb kaum toxisch sind, bietet die Hydridtechnik eine willkommene Möglichkeit, zwischen toxischen und weniger giftigen Arsenverbindungen zu unterscheiden. Mit der hier beschriebenen Methode können auch ökologisch bedingte Arsenausscheidungen im Harn bestimmt werden (GREIM et al., 1991).

3.0 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Arsenanalytik im Harn/Versuch A

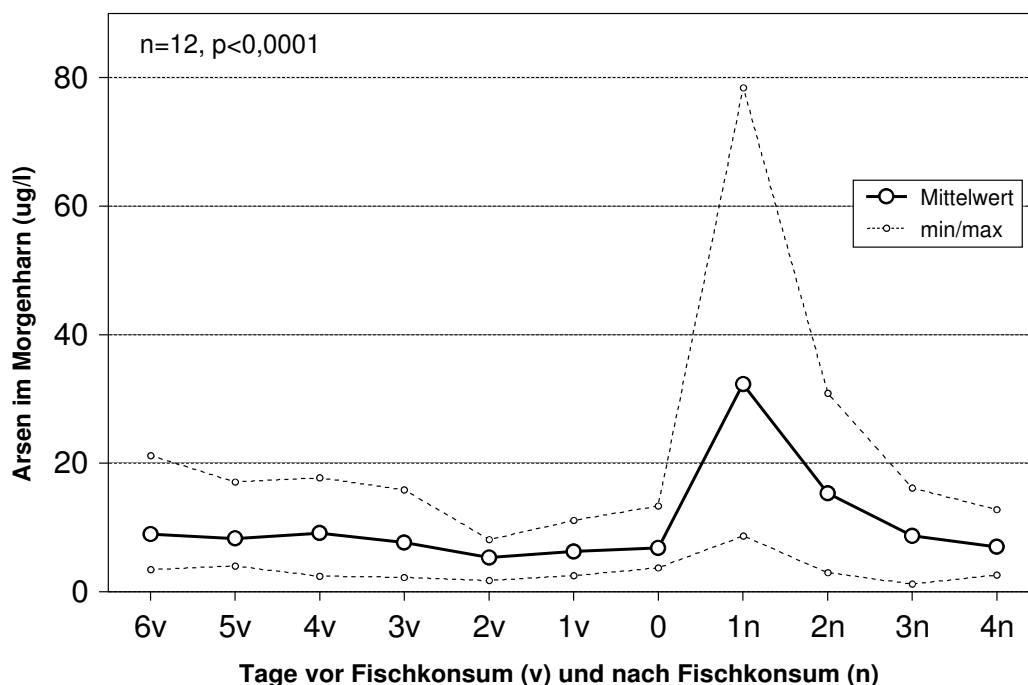
Bei allen Probanden kam es nach Fischkonsum zu einem deutlichen, zum Teil signifikanten Anstieg der Arsenkonzentration im Harn gegenüber den Ausgangswerten, insbesondere nach Matjeskonsum. Nach einem Zeitraum von 60 Stunden nach Fischkonsum lagen alle Arsenwerte wieder im Bereich des Ausgangswertes. In Abb. 1 sieht man eine Darstellung des Verlaufs der Arsenkonzentration im Harn nach Fischkonsum je Proband in dem beschriebenen Zeitraum. Es sei darauf hingewiesen, daß es eine unterschiedliche Anzahl von Harnproben pro Proband gab (n=6-17) (Abb. 1).

Abb.1: Verlauf der Arsenkonzentration im Harn nach Fischkonsum (n=14)



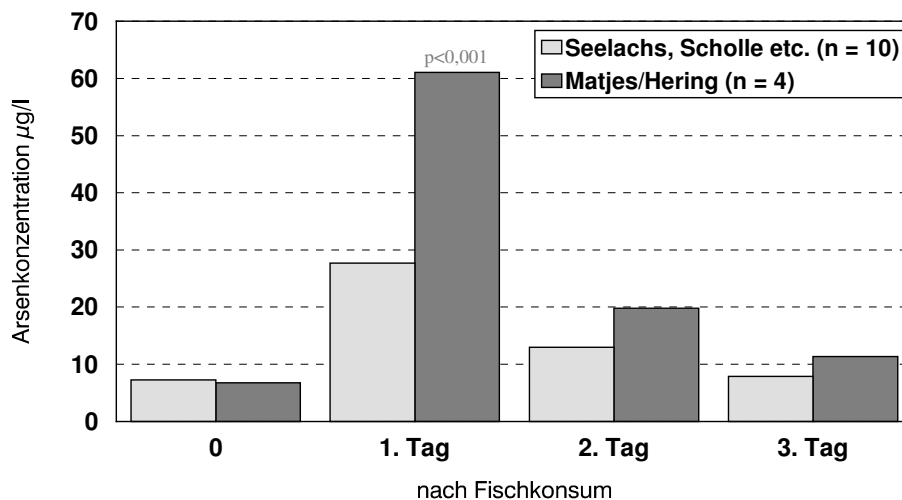
Die unterschiedliche Anzahl der Spontanharne erschwerte eine Vergleichbarkeit der Werte, daher gingen in die folgende Auswertung nur die Arsenwerte im Morgenharn, soweit diese vorlagen, ein. Die Mittelwerte der Morgenharne von 12 Probanden, bei denen über einen Zeitraum von 6 Tagen vor dem Fischkonsum bis 4 Tage nach Fischkonsum alle Daten vorlagen, ergaben einen signifikanten Anstieg der mittleren Arsenkonzentration am Tag nach Fischkonsum gegenüber den Arsenkonzentrationen an den Tagen 1 bis 6 vor Fischkonsum. Vier Tage nach Fischkonsum lag der mittlere Arsenwert wieder im Bereich des Ausgangswertes (x: 6,9 µg/l, Minimalwert: 2,6 µg/l, Maximalwert 12,8 µg/l) (Abb. 2).

Abb. 2: Mittlere Arsenkonzentration (n=12 Personen) im Morgenharn vor und nach Fischkonsum. Einwöchige Fischkarenz vor dem Fischkonsum.



Im Versuch A fand sich bei Teilnehmern, die Matjes gegessen hatten (n=4), im Morgenharn am 1. Tag nach dem Fischkonsum ein im Mittel signifikant ($p < 0,001$) höherer Arsenwert als bei den Probanden die andere Fischarten konsumiert hatten ($61,1 \pm 35,0 \mu\text{g/l}$ bzw. $27,7 \pm 21,9 \mu\text{g/l}$). Die Maximalwerte in den entsprechenden Spontanharnproben betrugen $177,7 \mu\text{g/l}$ bzw. $78,4 \mu\text{g/l}$ (Abb. 3).

Abb. 3: Mittlere Arsenkonzentration im Morgenharn vor und nach Fischkonsum in Abhängigkeit von der Fischart



3.2 Ergebnisse der Arsenanalytik im Harn/Versuch B

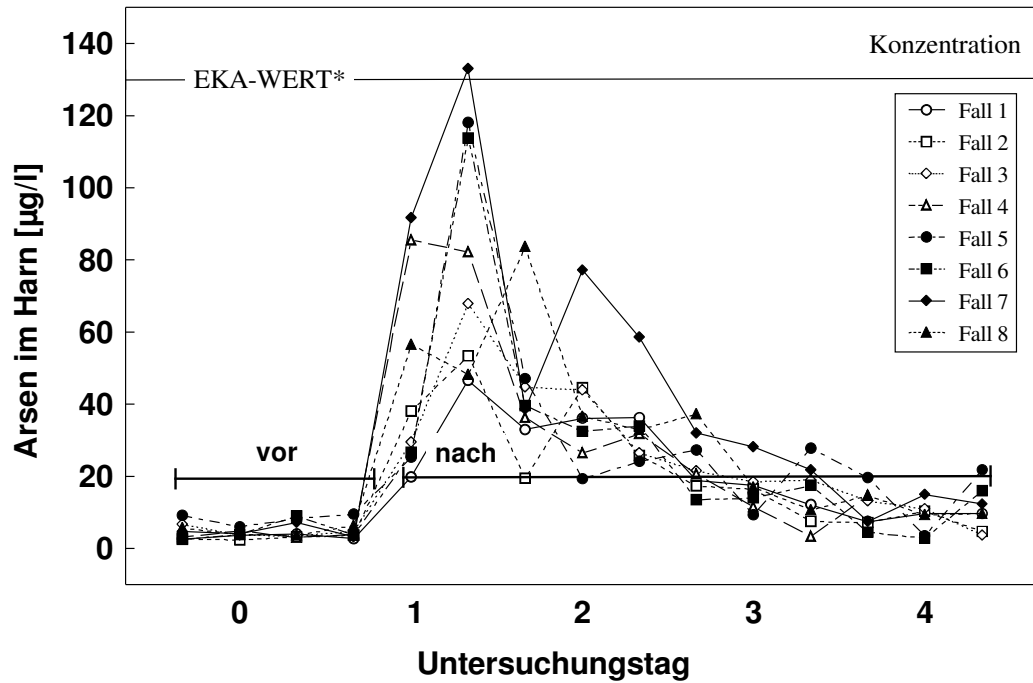
Bei allen Probanden kam es nach Matjeskonsum zu einem signifikanten Anstieg der Arsenkonzentration im Harn gegenüber den Ausgangswerten.

Im Versuch B lag der Arsenwert vor Matjeskonsum im Mittel bei 4,6 µg/l (max. Wert 9,4 µg/l), nach Matjeskonsum stieg der Meßwert auf im Mittel 82,8 ± 34,4 µg/l (Sammelperiode 9-17 Std. danach). Der Maximalwert lag bei 133,0 µg/l, der Minimalwert noch bei 46,6 µg/l. Die Arsenausscheidung war bei allen Teilnehmern signifikant (p<0,001) erhöht.

Die Maximalkonzentrationen traten rund 14 Stunden nach dem Matjeskonsum auf und sanken innerhalb von 3 Tagen annähernd auf den Ausgangswert (11,1 ± 6,3 µg/l). Der Mittelwert der ausgeschiedenen Arsenmasse im Zeitraum bis 56 Stunden nach Matjeskonsum betrug 96,7 µg ± 24,9 µg mit einer Schwankungsbreite von 71,2-138,5 µg. Aus 1 g Matjes werden im Mittel 0,4 µg toxikologisch relevantes Arsen im Verlauf von 2 Tagen nach Verzehr im Harn ausgeschieden.

Es zeigte sich außerdem, daß die Arsenausscheidung bezogen auf den Kreatiningehalt im Harn weniger Schwankungen aufwies (Abb. 4 und 5).

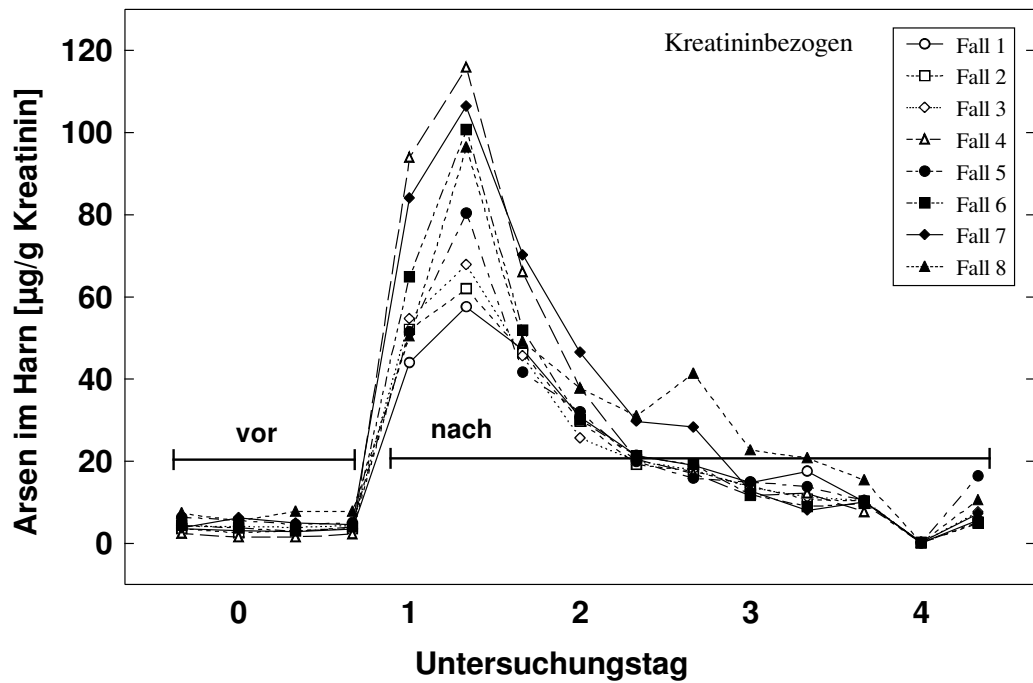
Abb. 4: Arsenausscheidung im Harn



*Expositionsäquivalente für krebserregende Arbeitsstoffe

20 $\mu\text{g/l}$ = obere Normgrenze für Arsenausscheidung im Harn, NWG 1,5 $\mu\text{g As/l}$

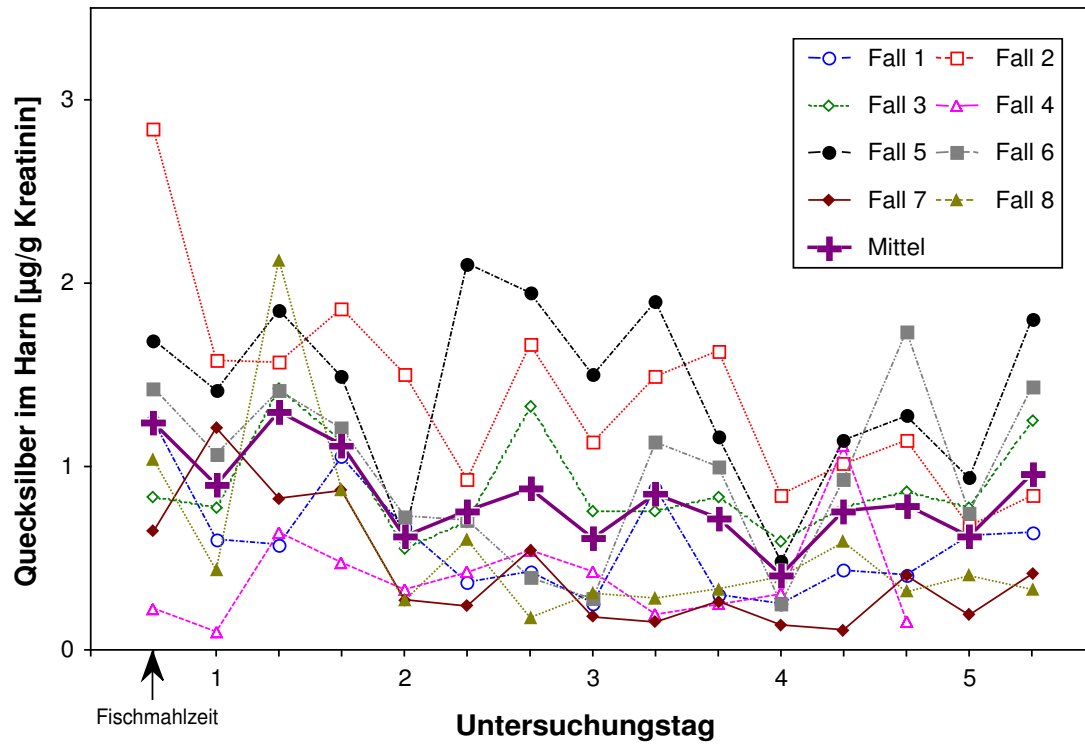
Abb. 5: Arsenausscheidung im Harn -Kreatininbezogen



Ergebnisse der anderen Untersuchungsparameter/Versuch B:

Alle Quecksilberwerte im Harn lagen im Normbereich ($3,5 \mu\text{g Hg/l}$; NWG: $0,6 \mu\text{g Hg/l}$) und zeigten keinen erkennbaren Zusammenhang mit der Fischmahlzeit. Es zeigten sich intra- und interindividuelle Schwankungen im Normbereich. (siehe Abb. 6 und Tabelle 4)

Abb. 6: Quecksilberausscheidung im Harn- Kreatininbezogen



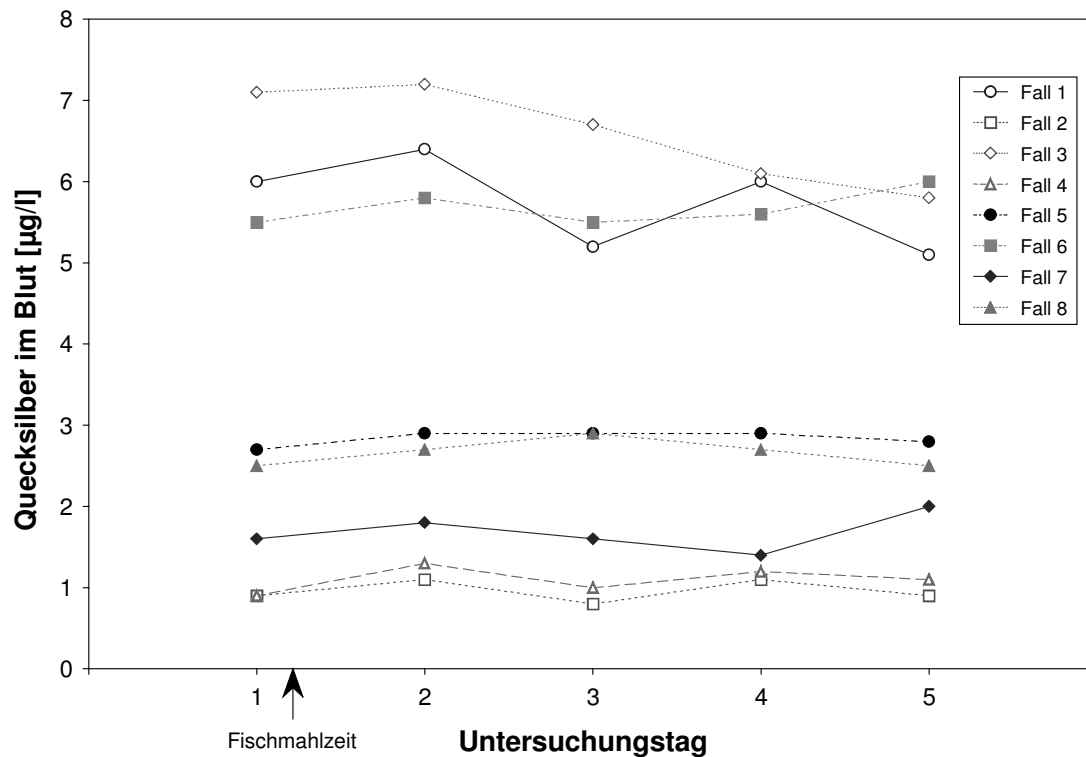
Tab. 4: Quecksilber im Harn, $\mu\text{g/l}$

Tag/Uhrzeit	n	Quecksilber im Harn $\mu\text{g/l}$			
		x	min	max	s
1./6-14	8	1,18	0,3*	2,4	0,72
1./14-22	8	0,86	0,3*	1,5	0,47
1./22-6	8	1,84	0,8	4,3	1,26
2./6-14	8	1,24	0,6	2,8	0,75
2./14-22	8	0,40	0,3*	1,1	0,28
2./22-6	8	0,83	0,3*	3,1	0,95
3./6-14	8	0,71	0,3*	2,2	0,70
3./14-22	8	0,68	0,3*	1,7	0,56
3./22-6	8	1,19	0,3*	2,3	0,83
4./6-14	8	0,81	0,3*	2,0	0,67
4./14-22	8	0,45	0,3*	1,0	0,28
4./22-6	8	0,91	0,3*	2,3	0,79
5./6-14	8	0,79	0,3*	2,4	0,72
5./14-22	7	0,63	0,3*	1,4	0,45
5./22-6	7	1,47	0,3*	4,4	1,46

* LNWG = 0,3 $\mu\text{g/l}$; NWG= 0,6 $\mu\text{g/L}$

Die Quecksilberkonzentrationen im Blut lagen bei allen Probanden im Normbereich ($3,5\mu\text{gHg/l}$; NWG $0,6\mu\text{g Hg/l}$) und zeigten ebenfalls keinen erkennbaren Zusammenhang mit der Fischmahlzeit. Auffällig war, daß es zwar interindividuell deutliche Unterschiede der gemessenen Werte gab, intraindividuell jedoch kaum Schwankungen auftraten (siehe Abb. 7 und Tab. 5). Ein Zusammenhang mit der Anzahl der Amalgamfüllungen, dem Fischkonsum oder dem Rauchverhalten konnte nicht ermittelt werden.

Abb. 7: Quecksilberkonzentration im Blut, Fischmahlzeit am 1. Untersuchungstag



Tab. 5: Quecksilberkonzentration im Blut

Tag	n	Quecksilber im Blut µg/l			
		x	min	max	s
1	8	3,4	0,9	7,1	2,45
2	8	3,65	1,1	7,2	2,44
3	8	3,33	0,8	6,7	2,29
4	8	3,38	1,1	6,1	2,20
5	8	3,28	0,9	6,0	2,07

Ergebnisse der Arsen- und Quecksilberanalytik im Trinkwasser:

Die Trinkwasseruntersuchungen von Quecksilber und Arsen erfolgten mit derselben Analytik wie die Untersuchungen im Harn. Alle Werte lagen unterhalb der Nachweisgrenze (1,5 µg As/l bzw. 0,6 µg Hg/l). Lediglich die Ergebnisse einer Trinkwasserprobe ergaben einen Arsenwert oberhalb der Nachweisgrenze. Ein Proband hatte zwei Proben abgegeben. Eine mit

kommunalem Trinkwasser (<0,6 µgAs/l) und eine mit Brunnenwasser(1,7 µgAs/l). Eine Relevanz des gelegentlichen Genusses von Brunnenwasser auf die Gesamtarsenaufnahme ist bei diesem geringem Wert jedoch auszuschließen.

3.3 Ergebnisse der Arsenanalytik in Matjesproben

Die Analysen von Matjesproben aus den Portionen, die von den Probanden gegessen wurden, ergaben keinen Nachweis von 3-wertigem Arsen und MMA. 5-wertiges Arsen wurde in 25% der Proben quantitativ nachgewiesen, lag aber unterhalb der Nachweisgrenze von 2 ng/g Naßgewicht. DMA lag zwischen 13,8 und 73,9 ng/g Naßgewicht (Mittelwert ± Standardabweichung: 32,1 ± 15,3 ng/g; n=36). Für jeden Probanden wurden der aufgenommene Anteil von DMA und die ausgeschiedene Menge DMA kalkuliert (Tab. 6).

Die Summe des aufgenommenen DMA-Anteils und die Basisausscheidung lagen bei 11 µg, während die mittlere Menge an ausgeschiedenem DMA in den ersten 24 Stunden nach der Mahlzeit 6-fach höher lag. Das bedeutet, daß der DMA-Anstieg im ausgeschiedenen Urin nach der Matjesmahlzeit nur zu einem kleinen Anteil auf dem DMA-Gehalt des Matjes (der im ppb-Level liegt) beruht. Ein größerer Anteil muß durch metabolische Umwandlung in DMA aus anderen Arsenspezies des Fisches im menschlichen Körper gebildet werden. Diese Spezies sind sicher keine anorganischen Arsenverbindungen, da diese in den Matjesproben nicht nachgewiesen werden konnten (HEINRICH-RAMM et al. 2001).

Tab. 6: Personenbezogene Daten, aufgenommene Menge von Matjes, aufgenommene Menge von DMA mit der Mahlzeit und ausgeschiedene Menge von DMA vor, 24 Stunden und 48 Stunden nach Matjesaufnahme

Anamnestische Daten der Probanden (n=8)				DMA Masse			
Geschlecht	Alter	Körpergewicht	Menge der Mahlzeit	Mit der Mahlzeit aufgenommene, 0 Stunden	Im Urin ausgeschiedene		
					24-0 Std. vor der Mahlzeit	0-24 Std. nach der Mahlzeit	0-48 Std.
-	Jahre	kg	g	µg			
2 Männer	47 ± 13	69 ± 14	237 ± 50	7,9 ± 2,7	3,0 ± 1,7	65,3 ± 22,0	94,3 ± 24,9
6 Frauen							

4.0 Diskussion

Die Bestimmung des sogenannten toxikologisch relevanten Arsens wird bisher im Biomonitoring einer beruflichen Exposition gegenüber anorganischen Arsenverbindungen angewendet, da man davon ausgeht, daß dieser Parameter nicht durch alimentär aufgenommenes Arsen, etwa die im Fisch enthaltenen Verbindungen wie Arsenobetain und Arsenocholin beeinflusst wird (CHANA et al., 1987). Die Ergebnisse der hier dargestellten Studie zeigen jedoch, daß es nach Fischkonsum, insbesondere nach Matjesverzehr, innerhalb von rund 14 Stunden zu einem erheblichen und statistisch signifikanten Anstieg des toxikologisch relevanten Arsenanteils im Harn kommt. Erst nach 3-4 Tagen lagen die Arsenwerte bei allen Probanden wieder im Bereich des Ausgangswertes. Der Anstieg war trotz gleicher "Dosis" (3,5 g Matjes/kg Körpergewicht) pro Proband unterschiedlich hoch.

Obwohl akute Arsenintoxikationen selten geworden sind, ist Arsen weiterhin als gefährliches Umweltgift für Industriearbeiter und Personen, die in der Nähe von Arsen-Emittenten wohnen, anzusehen. Beim Menschen wirkt nach gegenwärtigem Kenntnisstand nur anorganisches Arsen toxisch, organisches Arsen, das in größerem Umfang in der Umwelt auftritt, gilt für den Menschen als ungiftig. Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, im biologischen Material durch eine geeignete Speziesanalytik anorganisches von organischem Arsen unterscheiden zu können. Die Untersuchung von 5-wertigem und 3-wertigem Arsen sowie der Metabolite DMA und MMA im Urin wird zur Bestimmung der beruflichen Exposition gegenüber anorganischem Arsen angewendet. Man nimmt an, daß diese Arsenspezies weitgehend unbeeinflusst von nahrungsabhängigen Faktoren sind. In einer Studie von Arbouine und Wilson (1992) wurde gezeigt, daß der Konsum verschiedener Meeresfrüchte zu einem Anstieg von DMA und Gesamtarsen im Harn führt.

Die im Fisch nachweisbare organische Arsenverbindung Arsenobetain wird im menschlichen Organismus schnell resorbiert und innerhalb weniger Tage nahezu komplett ausgeschieden (BALLIN et al., 1994). Die Halbwertszeit beträgt 6 bis maximal 24 Stunden. Es sind bisher keine Fälle von Gesundheitsschäden durch den Konsum von Fisch mit einem hohen Gehalt an Arsenobetain beschrieben worden.

Nach BUCHET et al. (1996) reflektiert das im Urin gemessene Arsen eine kürzliche Exposition. Nach LUTEN et al. (1982) werden 69-85% des aufgenommenen Arsens innerhalb von fünf Tagen ausgeschieden, und zwar ausschließlich als Trimethyl-Arsen. Nach POMROY et al. (1989) werden 62% einer oralen Einzeldosis innerhalb von sieben Tagen ausgeschieden.

Arsenmessungen im Harn, die von MUNDT et al. (1978) bei Hamburger Stadtbewohnern durchgeführt wurden, ergaben bei 50% der Untersuchten Werte unter 35 µg/l, bei 90% von ihnen unter 90µg/l und bei 100% unter 170µg/l. MACK et al. (1983) gibt als Normbereich bei normaler Ernährung Werte unter 20 µg/24 Stunden an. LANDRIGAN et al. (1982) nennen als Normwert 50 µg/l. Die unterschiedlichen Normwertangaben sind möglicherweise auf regionale Einflüsse zurückzuführen und in starkem Maße von der inhalativen und ingestiven Arsenexposition abhängig.

Bei den belasteten Personen sind die Urinwerte abhängig von der Exposition breit gestreut. Der höchste Mittelwert wird von ROELS et al. (1982) bei arsenexponierten Arbeitern einer Glasfabrik mit 322 µg/g Kreatinin angegeben. Warum die Messungen vor der Arbeit geringfügig höher ausfallen als nach der Arbeit, bleibt ungeklärt. Der Meßbereich geht in dieser Untersuchung mit 941 µg/g Kreatinin sehr weit nach oben. Nach MACK et al. (1983) wird der Körper durch den Verzehr vieler Meeresfrüchte mit Arsen belastet. Dabei liegt der von ihm ermittelte Normbereich unter 200 µg Arsen/24 h.

Die in den meisten Seefischen dominierende Arsenspezies ist Arsenobetain (eine trimethylierte Arsenspezies; $(\text{CH}_3)_3\text{As}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$). Es beträgt 97,6-110,0 % des Gesamtarsens bei Dorsch, Hering, Scholle und anderen Arten von Meeresfischen, wie BALLIN et al. (1994) mit einer für Arsenobetain spezifischen gaschromatographischen Methode nachweisen konnten. Gesamtarsen betrug bei diesen Fischarten im Mittel 1-10 µg/g Naßgewicht. Ergänzend wurden fettlösliche Arsenkomponenten zwischen 0,17% (Scholle) und einem Maximum von 4,1% (Hering, ein fetthaltiger Fisch mit ca. 15% Fettgehalt) quantifiziert, jedoch nicht spezifiziert.

Neben dem hohen, im ppm Bereich liegenden Arsenobetaingehalt enthält Meeresfisch ebenfalls geringe Anteile von DMA. Für Makrele, Hering und Krabben konnte dies von ARBOUINE und WILSON (1992) qualitativ nachgewiesen werden.

DMA in einer Konzentration von 0,4 mg/kg Trockengewicht wurde von BRANCH et al. (1994) in Makrele (einem wie Hering fetthaltigem Fisch) nachgewiesen, lag jedoch bei sechs anderen Meeresfischen unterhalb der Nachweisgrenze von 0,3 mg/kg (ppm). Für Garnelen fanden YAMAUCHI und YAMAMURA (1984) anorganisches Arsen (0,96% des Gesamtarsens) und DMA (0,14%) neben dem trimethylierten Hauptbestandteil (98,8%). In unseren Matjesproben wurde DMA im ng/g (ppb) Bereich quantifiziert, nicht jedoch MMA, 3-wertiges Arsen oder 5-wertiges Arsen. Unser mittlerer DMA-Wert (32,1 ng/g Naßgewicht) lag somit niedriger, aber in vergleichbarem Bereich wie dem für Makrele berichteten (BRANCH

et al., 1994).

Der Verzehr von Meeresfischen führt zu einer höheren Arsenausscheidung im Harn. Dies wurde von zahlreichen Untersuchern durch die direkte Hydrid-AAS demonstriert, die mehr oder weniger die Summe der anorganischen Arsenverbindungen, mit Ausnahme von MMA und DMA, ermittelt (z.B. VAHTER et al., 1986; VALKONEN et al., 1988; HEINRICH-RAMM et al., 1998; BUCHET et al., 1994). Für DMA wurde dies durch Speziesseparations-techniken, wie Cryotrapping von Arsinen, Gas- oder Liquidchromatographie und direkte Hydrid-AAS demonstriert.

Da Arsenobetain nicht durch die direkte Hydrid-AAS nachgewiesen werden kann, kann man davon ausgehen, daß der Anstieg der Arsenausscheidung entweder auf einer hydridbildenden Arsenspezies in Meeresfischen beruht, oder aber auf einer metabolischen Umwandlung von Arsenspezies der Meeresfische (z.B. Arsenobetain) in hydridbildende Arsenspezies im menschlichen Körper. Wir zeigten bei kontrollierter Aufnahme von verschiedenen Meeresfischarten und speziell bei Matjes, daß DMA die vorherrschende ausgeschiedene Arsenspezies ist (neben Arsenit und MMA in niedrigerer Konzentration). Einen bemerkenswerten Einfluß auf die Höhe des DMA-Anstiegs hatte die Fischart. In Übereinstimmung mit ARBOUINE und WILSON (1992) war auch bei unseren Untersuchungen Hering der Fisch, der den höchsten DMA-Wert im Harn verursachte.

Oral aufgenommenes DMA wird vom Menschen nicht demethyliert (zu MMA oder anorganischem Arsen), sondern unverändert ausgeschieden (BUCHET et al., 1981). DMA ist ein Hauptmetabolit von 3-wertigem Arsen und MMA, diese Arsenspezies aber konnten im Heringsgewebe nicht gefunden werden. Es wurde berichtet, daß Arsenzucker im Menschen in DMA umgewandelt werde (LE et al., 1994), aber Meeresfisch enthält diese Spezies (im Gegensatz zu Algen) nicht (RABER et al., 2000; BALLIN et al., 1994). In zahlreichen Tierstudien konnte keine metabolische Umwandlung von Arsenobetain nachgewiesen werden (CANNON et al., 1983; VAHTER et al., 1983). Arsenobetain aus Krabben (98,8%) wird beim Menschen zu 87-89% unmetabolisiert mit dem Harn ausgeschieden, während 3-5% als DMA und MMA, neben anorganischem Arsen im Urin auftreten. Dies wird als teilweise Demethylierung von Arsenobetain im menschlichen Körper interpretiert. In einer anderen Studie am Menschen wurde Arsenobetain aus Scholle (95%) zu 69-85% im Harn ausgeschieden und es wurden keine Spuren von anorganischem Arsen, DMA oder MMA nachgewiesen (LUTEN et al., 1982). In einer weiteren Studie mit kontrollierter Meeresfruchtaufnahme von Probanden

stieg DMA im Urin ohne begleitende Veränderung von anorganischem Arsen und MMA an. Wieder wurde eine Zersetzung von Organoarsenen in Meeresfrüchten vermutet.

Somit scheint es basierend auf unseren Ergebnissen überzeugend, daß zu einem gewissen Anteil Organoarsene, wie Arsenobetain oder fettlösliche Arsene, zu DMA metabolisiert werden, welches nach Meeresfischkonsum im Urin ausgeschieden wird. Von dieser Hypothese ausgehend, scheint ein DMA-Anstieg nach Fischkonsum Folge eines anderen Stoffwechselmechanismus, verglichen mit der DMA-Ausscheidung nach beruflicher Exposition gegenüber anorganischem Arsen, zu sein. Arsenobetain wird allgemein als ungiftig (LD_{50} über 5g/kg) angesehen, während drei- und fünfwertige anorganische Arsenverbindungen als humane Karzinogene mit hoher akuter Toxizität klassifiziert werden. DMA-Bildung als Metabolit von anorganischem Arsen gilt als Detoxifizierungsprozeß (geringere akute Toxizität, keine Karzinogenität), dies muß aber für DMA als ein potentieller Metabolit von Arsenobetain oder nicht näher charakterisierten fettlöslichen Arsenen nicht ebenfalls zutreffen.

5.0 Zusammenfassung

Ausgehend von einer Studie mit 100 gegenüber Baggergut exponierten Mitarbeitern (Hafenkollektiv) und 100 Mitarbeitern aus der Verwaltung (Kontrollkollektiv) eines norddeutschen Hafenbetriebes, bei denen zum Teil erhöhte Arsenkonzentrationen im Harn, mit Einzelwerten oberhalb des EKA-Wertes, nach Fischkonsum (insbesondere Matjeskonsum) vorlagen, wurden in dieser Studie weitere Untersuchungen durchgeführt. Es wurde unter anderem der Beurteilung der Frage nachgegangen, ob durch das derzeit empfohlene Analysenverfahren eine arbeitsbedingte von einer alimentären Arsenbelastung differenziert werden kann. Dazu wurden zwei Kollektive von 14 bzw. 8 beruflich nicht arsenexponierten Teilnehmern untersucht. Diese nahmen jeweils nach einwöchiger Fischkarenz eine Fischmahlzeit zu sich. In Kollektiv 1 konsumierten die Teilnehmer unterschiedliche Fischarten, in Kollektiv 2 eine vorher festgelegte Menge Matjes pro kg Körpergewicht. In beiden Untersuchungskollektiven erfolgten umfangreiche Untersuchungen von Arsen und seinen Spezies sowie anderer Parameter (z.B. Kreatinin, Quecksilber) im Harn und teilweise auch im Blut. Zusätzlich wurde eine Arsenspeziesbestimmung in Matjesproben aus Versuch B durchgeführt, um eine Beziehung zwischen aufgenommener Menge von Dimethylarsinsäure (DMA) mit der Matjesmahlzeit und ausgeschiedener Menge DMA im Harn zu untersuchen. In beiden Versuchen kam es nach Fischkonsum zu einem deutlichen, teilweise signifikanten, Anstieg der Arsenkonzentration im Harn gegenüber den Ausgangswerten. Besonders ausgeprägt war dieser Anstieg auch in diesen Untersuchungen nach Matjeskonsum.

Die Ergebnisse zeigen, dass auch ohne berufliche Exposition allein durch alimentäre Arsenbelastung, insbesondere Matjeskonsum, eine Harnausscheidung im Bereich des EKA-Wertes von 130 µg/l Harn erreicht werden kann. Bei Anwendung des derzeit empfohlenen Analysenverfahrens im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen geben bei gleichzeitigem Fischkonsum weder DMA im Harn, noch die Summe von anorganischen Arsenen und ihrer methylierten Metabolite in adäquater Weise den Gehalt von anorganischem Arsen (welches in Relation zum Karzinomrisiko steht) wieder, das durch exponierte Personen aufgenommen wurde. Erst durch ein Analysenverfahren mit einer Differenzierung der Arsenspezies kann eine toxikologisch unbedenkliche alimentäre von einer toxikologisch relevanten beruflichen Arsenexposition gegenüber anorganischem Arsen unterschieden werden. Ein Biomonitoring, bei dem eine solche Differenzierung vorgenommen wird, wie von APOSTOLI et al. (1999) empfohlen, stellt hierfür eine geeignetere Möglichkeit dar. Um diese Hypothese zu festigen, sind weitere Biomonitoring-Feldstudien zur Arsenspezies-Quantifizierung erforderlich.

Vorangegangener Fischkonsum sollte bei der Beurteilung des Arsenwertes im Harn unbedingt berücksichtigt werden.

6.0 Literaturverzeichnis

1. Apostoli P, Bartoli D, Alessio L, Buchet JP (1999) Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occup Environm Med* 56:825-832
2. Arbouine MW, Wilson HK (1992) The effect of seafood consumption on the assessment of occupational exposure to arsenic by urinary arsenic speciation measurements. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis Vol* 6:153-160
3. Axelson O, Dahlgren E, Jansson C-C, Rehnlund SO (1978) Arsenic exposure and mortality: a case-referent study from swedish copper smelter. *Brit J Industr Med* 35:8-15
4. Ballin U, Kruse R, Rüssel H-A (1994) Determination of total arsenic and speciation of arsenobetaine in marine fish by means of reaction-headspace gas chromatography utilizing flame-ionization detection and element specific spectrometric detection. *Fresenius J Anal Chem* 350:54-61
5. Beck BD (1992) Trace Substances in Environmental Health – XXV. Supplement to Volume 14 of *Environmental Geochemistry and Health* 257-271
6. Becker K, Nöllke P, Hermann-Kunz E, Krause C, Schenker D, Schulz C (1996) Umwelt-Survey 1990/91, Band III: Zufuhr von Spurenelementen und Schadstoffen mit der Nahrung (Duplikate und Diet History) in den alten Bundesländern. Umweltbundesamt (Hrsg.)
7. Bleese N (1967) Einige klinische und experimentelle Beiträge zum Arsenproblem. Dissertation, Universität Hamburg
8. Branch S, Ebdon L, O'Neill P (1994) Determination of arsenic species in fish by directly coupled high-performance liquid chromatography – inductively coupled plasma-mass spectrometry. *J Anal At Spectrom* 9:33-37
9. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H (1981) Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int Arch Occup Environ Hlth* 48:111-118
10. Buchet JP, Lison D, Ruggeri M, Foa V, Elia G (1996) Assessment of exposure to inorganic arsenic, a human carcinogen, due to the consumption of seafood. *Arch Toxicol* 70:773-778
11. Buchet JP, Pauwels J, Lauwerys R (1994) Assessment of exposure to inorganic arsenic following ingestion of marine organism by volunteers. *Environ Research* 66:44-51
12. Buchet JP, Staessen J, Roels H, Lauwerys R, Fragard R (1996) Geographical and temporal differences in the urinary excretion of inorganic arsenic: a Belgian population study. *Occup Environ Med* 53:320-327
13. Cannon JR, Saunders JB, Toia RF (1983) Isolation and preliminary toxicological evaluation of arsenobetaine – the water-soluble arsenical constituent from the hepatopancreas of the western rock lobster. *Sci Total Environ* 31:181-185
14. Chana BS, Smith NJ (1987) Urinary arsenic speciation by high-performance liquid chromatography/atomic absorption spectrometry for monitoring occupational exposure to inorganic arsenic. *Anal Chim Acta* 197:177-186
15. Dieter HH (1991) Vorkommen und Toxikologie von Arsen und seine gesundheitliche Bedeutung im Trinkwasser. In: Aurand K. (Hrsg.) *Die Trinkwasserverordnung. Einführung und Erläuterungen für Wasserversorgungsunternehmen und Überwachungsbehörden*, 3. Aufl., Erich Schmidt Verlag, Berlin 154-171
16. Edmonds JS, Francesconi KA (1987) Trimethylarsine oxide in estuary catfish (*Cnidoglanis macrocephalus*) and school whiting (*Sillago bassensis*) after oral administration of sodium arsenate; and as a natural component of estuary catfish. *Sci Total Environ Jul* 64 (3):317-23

17. Eikmann T, Einbrodt HJ (1987) Die Arsen-Ausscheidung im Urin als Biological-Monitoring-Parameter bei Normalbevölkerungskollektiven, VDI Berichte 609:39-49
18. Eikmann T, Michels S, Walliser L, Krauth W, Einbrodt HJ (1984) Zur Umweltbelastung des Menschen durch Arsen – Teil 1: Epidemiologie erwachsener Anwohner einer Kokerei, Staub-Reinhalt Luft 3:144-148
19. Engel RR, Smith AH (1994) Arsenic in drinking water and mortality from vascular disease. An ecologic analysis in 30 counties in the United States. Arch Environ Health 49:418-427
20. Enterline PE, Day R, Marsh GM (1995) Cancer related to exposure to arsenic at a copper smelter. Occup Environm Med 52:28-32
21. Enterline PE, Marsh GM (1982) Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. Am J Epidemiology 116:895-911
22. Erren TC, Nimmrichter J, Piekarski C (2000) Ingestion und Inhalation von Arsen in Deutschland und mögliche Krebsrisiken. Zbl Arbeitsmed 50:182-191
23. Falk K (1999) Speciation von Arsen in biologischen Umweltproben aus aquatischen Ökosystemen mittels HPLC-ICP-MS. Dissertation, Universität Essen
24. Greim BS, Angerer J, Schaller KH (1991) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Bd. 2: Analysen im biologischen Material. 10. Lieferung, VCH Verlagsgesellschaft; Weinheim
25. Grobe J-W (1982) Dupuytren'sche Kontraktionen bei Moselwinzern mit Arsenspätfolgeschädigung. Dermatosen 30:196-198
26. Hain E, Korallus U (1992) Lungenkrebs durch arsenhaltigen Schwefelkies bei der Schwefelsäureherstellung, ein arbeitsmedizinisches Altlasten-Problem. Zbl Arbeitsmed 42:266-276
27. Heinrich-Ramm R, Mindt-Prüfert S, Szadkowski D (2001) Arsenic species excretion in a group of persons in northern Germany - contribution to the evaluation of reference values. Int J Hyg Environ Health 203:475-477
28. Heinrich-Ramm R, Wegner R, Mindt-Prüfert S, Szadkowski D (1998) In: Ph. Collery and P. Brätter (eds.) Metal Ions in Biol Med 5:753, J Libbey Eurotext, Paris
29. Hodgson JT, Jones RD (1990) Mortality of a cohort of tin miners 1941-86. Brit J Industr Med 47: 665-676
30. Hygiene Institut Hamburg: Jahresbericht 1996 (Hrsg.: Freie und Hansestadt Hamburg, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales)
31. Kaise T, Ochi T, Oya-Ohta Y, Hanaoka K, Sukurai T, Saitoh T, Matsubara C (1998) Appl Organomet Chem 12:137-143
32. Kaise T, Yamauchi H, Horiguchi Y, Watanabe S, Hirayama T, Fukui S (1989) Appl Organomet Chem 3 237-277
33. Krause C, Babisch W, Becker K, Bernigau W, Helm D, Hoffmann K, Nöllke P, Schulz C, Schwabe R, Seifert M, Thefeld W (1996) Umwelt-Survey Band Ia: Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes. WaBoLu-Hefte 1 175-207
34. LAI (Hrsg. 1992) Länderausschuss für Immissionsschutz: Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen, Herausgegeben vom Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes NRW, Düsseldorf
35. Landrigan PJ, Costello RJ, Stringer WT (1982) Occupational exposure to arsine. An epidemiologic reappraisal of current standards. Scand J Work Environ Health Sep 8 (3):169-

36. Le X-C, Cullen WR, Reimer KJ (1994) Human urinary arsenic excretion after one-time ingestion of seaweed, crab, and shrimp. *Clin Chem* 40/4:617-624
37. Lee-Feldstein A (1983) Arsenic and respiratory cancer in humans: follow-up of copper smelter employees in Montana. *J Nat Cancer Inst* 70:601-609
38. Lewis RJ, Tatken RL (1978) In: Registry of toxic effects of chemical substances, US Department of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio
39. Luten JB, Riekwel-Booy G, Rauchbaer A (1982) Occurrence of arsenic in plaice (*Pleuronectes platessa*), nature of organo-arsenic compound present and its excretion by man. *Environm Health Perspect* 45:165-170
40. Mack RB (1983) Gee, honey, why does the iced tea have a garlic taste? Arsenic intoxication. *N C Med J* Nov 44 (11):753-755
41. Mundt W, Angerer J, Maassen J (1978) Bestimmung von Arsen im Harn mit Hilfe der flammenlosen Atomabsorptionsspektrometrie. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 3:62-64
42. Neubauer O (1947) Arsenical cancer: a review. *Brit L Cancer* 1:192
43. Ochi T, Kaise T, Oya-Ohta Y (1994) Glutathione plays different roles in the induction of the cytotoxic effects of inorganic and organic arsenic compounds in cultured BALB/c 3T3 cells. *Experientia* Feb 15; 50(2):115-20
44. Phillips DJH (1990) As in aquatic organisms: A review, emphasizing chemical speciation. *Aquat toxicol* 16:151-186
45. Pinto SS, Henderson V, Enterline PE (1978) Mortality experience of arsenic-exposed workers. *Arch Environ Health* 4:325-331
46. Pomroy C, Charbonneau SM, McCullough RS, Tam GK (1980) Human retention studies with ⁷⁴As. *Toxicol Appl Pharmacol* 53 (3):550-556
47. Raber G, Francesconi KA, Irgolic KJ, Goessler W (2000) Determination of 'arsenosugars' in algae with anion-exchange chromatography and an inductively coupled plasma mass spectrometer as element-specific detector. *Fresenius J Anal Chem* 367:181-188
48. Roels H, Buchet JP, Truc J, Croquet F, Lauwerys R (1982) The possible role of direct ingestion on the overall absorption of cadmium or arsenic in workers exposed to CdO or As₂O₃ dust. *Am J Ind Med* 3 (1):53-65
49. Roos G (1991) Zur Bedeutung des Bioparameters Urin-Arsen-Bestimmung bei Beschäftigten in der Halbleiterfertigung. *Arbeitsmedizinische Herbsttagung 1991 des Verbandes Deutscher Betriebs- und Werksärzte e.V., Tagungsbericht, Stuttgart: Gentner, 157-170*
50. Rühlmann B (1977) Fünfzehn Fälle von beruflich bedingtem Bronchialkrebs durch Arsen aus den Jahren 1962-1976 in der Bundesrepublik Deutschland. *Dissertation, Universität Hamburg*
51. Schäfer SG, Elsenhans B, Forth W, Schümann K (1994) Metalle, In: *Lehrbuch der Toxikologie* (Hrsg.: Marquard, H., Schäfer, S.G.), Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: BI Wissenschaftsverlag 504-549
52. Tronnier M, Schaumburg-Lever G, Rassner G (1989) [A comparison of immunohistologic technics in dermatopathology]. *Hautarzt* 40:259-265
53. Tseng WP (1968) Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Nat Canc Inst* 40:453
54. Umweltbundesamt (1983): *Umwelt- und Gesundheitskriterien für Arsen, Teil II: Umweltbelastung durch Arsen in der Bundesrepublik Deutschland*, Erich-Schmidt-Verlag, Ber-

lin,159-236

55. Vahter M (1983) Metabolism of arsenic. In: Fowler (Hrsg.) Biological and environmental effects of arsenic Kap 5:171-198. Elsevier Science Publishers, BV, Amsterdam
56. Vahter M, Lind B (1986) Concentrations of arsenic in urine of the general population in sweden. *Sci Total Environ* 54:1-12
57. Vahter M, Marafante E, Dencker L (1983) Metabolism of arsenobetaine in mice, rats and rabbits. *Sci Total Environ* 30:197-201
58. Valkonen S, Jarvisalo J, Aitio A (1988) In: P. Brätter and P. Schramel (eds.), Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology, Berlin, Vol. 2:611
59. Von Roemeling R, Hartwich G, König H (1979) Multilokuläre Krebsentstehung nach Arsenotherapie. *Med Welt* 30:1928
60. Wall S (1980) Survival and mortality pattern among Swedish smelter workers. *Int J Epid* 9: 73-87
61. Warner JE, Solomon KR (1990) Acidity as a factor in leaching of copper, chromium and arsenic from CCA-treated dimension lumber. *Environ Toxicol Chem* 9:1331-1337
62. Wegner R, Heinrich-Ramm R, Mindt-Prüfert S, Szadkowski D (1999) Zur Arsenbelastung von Elbschlick-exponierten Beschäftigten im Hamburger Hafen. *Verhandlg der Dtsch Ges für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 39. Jahrestagung 1999, Stuttgart: Gentner* 249-253
63. Wegner R, Szadkowski D, Lehnert G (1985) Mortalitätsstudie in einer Metallhütte. *Verhandl. der Dtsch Ges für Arbeitsmedizin, 25. Jahrestagung in Dortmund, 22.-25.05.1985, Stuttgart: Gentner* 509-512
64. WHO (Hrsg. 1992) Inorganic arsenic compounds other than arsenic. Health and Safety Guide WHO, Genf
65. Wingren G, Axelson O (1987) Mortality in the Swedish glassworks industry. *Scand J Work Environ Health* 13:412-416
66. Yamauchi H, Yamamura Y (1984) Metabolism and excretion of orally ingested trimethylarsenic in man. *Bull Environ Contam Toxicol* 32:682-687
67. ZEBS (1984)- Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle des Bundesgesundheitsamtes (Hrsg. 1984) Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber in und auf Lebensmitteln. *ZEBS Hefte* 1:41

7.0 Anhang

Fragebogen-Versuch B

Sehr geehrte/r Teilnehmer/in,

vielen Dank für Ihre Teilnahme. Wir möchten Sie mit diesem Schreiben über den Ablauf der Studie informieren. Wir wollen unter anderem untersuchen, welchen Einfluß der Matjeskonsum auf den Arsengehalt im Harn hat.

Während des Untersuchungszeitraums von

Dienstag, den 29.09. bis Montag, den 12.10.1998

soll hierzu von Ihnen kein Fisch oder Meeresfrüchte gegessen werden (mit Ausnahme des 06.10.1998, siehe unten). Dies bedeutet: Keinen Fisch, Muscheln, Krabben, Krebse, Hummer, Kaviar oder sonstige Meeresfrüchte zu essen. Auch keine Salate, die Fischprodukte enthalten, keinen Fischeaufschnitt (z.B. Lachs), keinen Thunfisch aus der Dose oder auf der Pizza, keine Fischfrikadellen usw.

Am **Dienstag, dem 06.10.1998 um ca. 13:00 Uhr** wollen wir mit allen Teilnehmern gemeinsam ein Matjesgericht zu uns nehmen. Jeder Teilnehmer soll eine auf das Körpergewicht bezogene Menge Matjes essen. Von jeder Matjesportion wird vorher ein Stück abgeteilt, um es auf den genauen Arsengehalt hin zu untersuchen.

Wir möchten Sie bitten, vom **05.10. (Montag) bis zum 10.10. (Samstag) 1998** Ihren gesamten Harn zu sammeln. Dazu erhalten Sie 250 ml Sammelgefäße, die Sie bitte, wie auf dem ersten Sammelgefäß vorgegeben, mit Ihrer Personennummer sowie Datum und Uhrzeit der Harnspende beschriften sollen. Dazu erhalten Sie selbstklebende Etiketten.

Bitte lassen Sie regelmäßig um 6:00, 14:00 und 22:00 Uhr Harn in jeweils ein Sammelgefäß, danach nehmen Sie bitte bei jeder Harnspende ein neues Sammelgefäß. Im übrigen Zeitraum braucht kein Sammelrhythmus eingehalten werden.

Beginnen Sie mit der Harnsammlung bitte am Montag, den 05.10.1998 ab 6:01 Uhr (nach vorheriger Blasenentleerung um 6:00Uhr) morgens und beenden Sie die Harnsammlung bitte am Samstag, den 10.10.1998 um 6:00 Uhr morgens. Geben Sie die gefüllten Sammelgefäße bitte

bitte möglichst immer bald im Labor bei Frau Finger ab.

An fünf Tagen erfolgt außerdem eine Blutentnahme: Am 06.-09.10. 1998 (Dienstag bis Freitag) sowie am Montag, den 12.10.1998 jeweils morgens um 9:00 Uhr im Lungenfunktionsraum im 12. Stock.

Wir möchten Sie nun noch bitten, den beigefügten Fragebogen auszufüllen und uns eine Probe Ihres häuslichen Trinkwassers mitzubringen. Dazu erhalten Sie noch ein Fläschchen und genauere Anweisungen. Alle Angaben werden von uns selbstverständlich vertraulich behandelt! Sollten Sie noch Fragen haben, können Sie sich jederzeit an Frau Mindt-Prüfert wenden.

Fragebogen zum Matjesversuch

Personennummer: €€

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

1. Geschlecht: männlich [] weiblich []
2. Alter: □ □ Jahre
3. Größe: □ □ □ cm
4. Gewicht: € □ □ kg
5. Rauchen Sie: ja [] nein []
6. Wie oft haben Sie in den letzten drei Monaten Fisch oder Meeresfrüchte gegessen:
nie [] gelegentlich [] regelmäßig (ca. 1x in der Woche) []
7. Wann haben Sie zuletzt Fisch gegessen? Datum _____
8. Welche Fischart? _____
9. Wohnen Sie in der Nähe einer Industrieanlage? ja [] nein [], wenn ja welche?

10. Wie alt ist Ihr Wohnhaus? ca. €€€ Jahre
11. Haben Sie Amalgamfüllungen? Ja [] nein [], wenn ja wieviele: _____
seit wann (ca.): _____

Anweisungen für die Probenahme des häuslichen Trinkwassers

Hamburg, den 29.09.1998

Anweisungen für die Probenahme des häuslichen Trinkwassers

Sehr geehrte Teilnehmer/in,

zur Probenahme des häuslichen Trinkwassers erhalten Sie ein 10 ml Plastikröhrchen, einen Verschuß sowie ein Etikett zur Beschriftung. Lassen Sie bitte morgens **3 Minuten** lang das Wasser des Wasserhahns in der Küche laufen und halten Sie dann das Plastikröhrchen in den Wasserstrahl bis es gefüllt ist. Anschließend verschließen Sie das Plastikröhrchen mit dem beigefügten Verschuß. Beschriften Sie das Etikett mit Ihrer Personnummer sowie Datum und Uhrzeit der Probenahme. Geben Sie das Plastikröhrchen dann bitte bei Frau Finger im Labor ab.

Vielen Dank für Ihre Bemühungen!

Versuchsplanung-Entwurf (17.09.1998)

Methodik

Während eines zweiwöchigen Untersuchungszeitraums (14 Tage) sollen, mit Ausnahme eines vorher festgelegten Tages, kein Fisch/Fischprodukte oder Meeresfrüchte gegessen werden. Von Tag 1 bis 6 des Untersuchungszeitraums soll lediglich Fischkarenz eingehalten werden. Ab 7. Tag (bis zum 11. Tag) sollen die Teilnehmer mit der Sammlung des Harns beginnen. Dies soll in einem vorgegebenen Rhythmus geschehen. Begonnen wird um 6:00 Uhr morgens. Danach soll der Harn in 8-stündigen Intervallen in Einzelportionen gesammelt werden. Die Teilnehmer sollen jeweils um 6:00, 14:00 und 22:00 Uhr Harn spenden, in den Zeiten dazwischen ist der Rhythmus individuell. Gesammelt wird in 250 ml Flaschen, die mit der Personnummer, Datum und Uhrzeit der Harnsammlung beschriftet werden.

Am 8.Tag soll eine vorher festgelegte Menge Matjes (3,5 g Matjes/kgKG) zu einer vorher festgelegten Uhrzeit (13:00 Uhr) gegessen werden. Die Beilagen sind gesondert zu notieren. Eventuell soll eine Auflistung der zu sich genommenen Nahrung von Tag 7-9 erfolgen.

Zusätzlich soll an Tag 8, 9, 10, 11 und 14 jeweils morgens um 9.00 Uhr eine Blutentnahme erfolgen.

Kollektiv

Angestrebt wird die Teilnahme von mindestens 6 Teilnehmern (voraussichtlich 2 Männer und 4 Frauen) aus dem Institut für Arbeitsmedizin, die beruflich nicht arsenexponiert sind. Wegen der aufwendigen und genauen Versuchsdurchführung können z. Zt. nicht mehr Teilnehmer gewonnen werden. Die Teilnehmer sollen auf einem Fragebogen Angaben zu Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Rauchverhalten, Medikamenteneinnahme, Wohnungslage (z.B. Nähe Affinerie), Weinkonsum, Trinkwasser sowie dem Fischkonsum bezogen auf die letzten 3 Monate (nie, gelegentlich, regelmäßig) machen. Zusätzlich: wann wurde zuletzt Fisch gegessen und welcher.

Fischmahlzeit

Die Fischmahlzeit soll aus 3,5 g Matjes/kgKG pro Teilnehmer bestehen. Der Fisch soll in 3 verschiedenen Fischgeschäften eingekauft werden. Es soll dokumentiert werden, aus welchem Geschäft der Fisch stammt, den die Teilnehmer essen. Jede Fischportion (jedes einzelne Matjesfilet) soll auf ihren Arsengehalt hin analysiert werden. Außerdem eine Trinkwasserprobe aus jedem Haushalt.

Analysen

Im Harn: Dichte, Kreatinin, Arsen, Quecksilber

Im Blut: Quecksilber, Arsen (tox. relevantes Arsen)

Im Matjes: Arsen(III), Arsen(V), DMA, MMA

Probenanlieferung/Hauptversuch

Zwischen dem 05.10. (Montag) und dem 12.10.1998 (Montag) werden von 8 Probanden jeweils:

- mind. 16 Harnproben,
- 5 Blutproben sowie
- 1 Probe des häuslichen Trinkwassers und
- 5 mit ultrareinem Wasser gefüllte Blutentnahmeröhrchen

im Labor angeliefert. Am 06.10.1998 werden darüber hinaus Aliquote von Matjesfilets á ca.

10-20 g geliefert.

Im **Harn** wurden bestimmt:

- relative Dichte
- Kreatinin
- Arsen
- Quecksilber

Im **Blut** wurden bestimmt:

- Quecksilber
- ggf. Arsen

sowie zusätzlich in 5 mit ultrareinem Wasser befüllten Blutentnahmeröhrchen:

Blei, Cadmium, Chrom, Cobalt, Mangan, Nickel und Quecksilber (ggf. Arsen)

Im **Trinkwasser** wurden bestimmt:

- Arsen
- Quecksilber

Nach dem Eintreffen der Proben im Labor wurden in vorbereitete Listen folgende Angaben eingetragen:

- Probanden-Nummer
- Datum und Uhrzeit der Probennahme
- geschätztes Volumen des biologischen Materials (Harn bzw. Blut).

Anschließend wird eine Vereinigung der individuellen Spontanharnproben jeweils einer Person vorgenommen, bei der alle Spontanharnproben zwischen 6.00 Uhr und 14.00 Uhr bzw. 14.01 Uhr und 22.00 Uhr bzw. 22.01 Uhr und 5.59 Uhr eines Tages für eine Person in ein 1000-ml-Polyethylengefäß vereinigt werden. Welche Proben vereinigt wurden sowie das Gesamtvolumen der vereinigten Probe wurde dokumentiert, die Probe mit z.B. 1/5 für die erste vereinigte Probe der Person Nr. 5 bezeichnet.

Von dem Harnvolumen jeder dieser Proben wird unmittelbar die relative Dichte bestimmt. Ferner wird 1 ml des nicht angesäuerten Harns für eine spätere Kreatininbestimmung abpipettiert und tiefgefroren gelagert. Von dem verbliebenen Harnvolumen werden 2 x ca. 10 ml in gespülte Einwegzentrifugenröhrchen pipettiert und wie üblich mit Eisessig angesäuert (1 %). Diese Proben dienen zur Bestimmung von Arsen und Quecksilber. 100 ml des restlichen nicht angesäuerten Harnvolumens werden in ein gespültes Polyethylengefäß gegeben und tiefgefroren zur späteren Arsenspeziesanalytik gelagert. Das restliche Harnvolumen wird verworfen.

Die eingegangenen Blutröhrchen werden zur umgehenden Quecksilberanalyse im Kühlschrank gelagert. Danach werden sie zur späteren Arsenanalytik tiefgefroren gelagert.

Die Trinkwasserprobe wird möglichst umgehend auf ihren Arsengehalt mit der Methodik zur Harnanalytik untersucht. Danach werden die Proben angesäuert (1 %ig Eisessig) und tiefgefroren gelagert.

8.0 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. D. Szadkowski für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche und kompetente Hilfe bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Frau Dr. rer. nat. R. Heinrich-Ramm danke ich für die überaus hilfreiche Unterstützung bei der Realisierung meiner Arbeit sowie für die Durchführung der chemischen Analysen.

Herrn Dr. med. R. Wegner ein besonderer Dank für seine fachliche Hilfe und seine Hartnäckigkeit mich zur Fertigstellung meiner Doktorarbeit zu motivieren.

Herrn Dipl. Ing. B. Poschadel danke für die Mithilfe bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials und der Erstellung der Grafiken.

Bei allen Probanden, die sich bereit gefunden haben, beim großen Matjesessen und allen damit im Zusammenhang stehenden Unannehmlichkeiten, mitzuwirken, Vielen Dank!

9.0 Lebenslauf

Persönliche Daten:	Susanne Mindt-Prüfert, geb. Mindt Steilshooper Str. 108 22305 Hamburg Tel.: 040/690 58 50
Geburtsdatum:	28. September 1963
Geburtsort:	Hamburg
Familienstand:	verheiratet, 1 Tochter
Konfession:	evangelisch-lutherisch
Schulbildung:	
1970-1974	Besuch der Grundschule Tieloh
1974-1983	Gymnasium Elise-Averdieck, Abitur 1983
Studium:	
Oktober 1983	Immatrikulation für Humanmedizin an der Universität Hamburg
September 1987	Ärztliche Vorprüfung
April 1989	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 1991	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 1992	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Praktisches Jahr:	
1991-1992	Chirurgie, Allgemeines Krankenhaus Barmbek Gynäkologie, Universitätskrankenhaus Eppendorf Innere Medizin, Allgemeines Krankenhaus Barmbek
Berufstätigkeit:	
15.02.1993-15.08.1993	Ärztin im Praktikum im Zentralinstitut für Arbeitsmedizin
1993-1995	Mutterschutz und Erziehungsurlaub
15.08.1995-14.08.1996	Ärztin im Praktikum im Zentralinstitut für Arbeitsmedizin
15.08.1996-31.10.1997	Freie Mitarbeiterin im Ordinariat für Arbeitsmedizin
01.11.1997-31.01.1999	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Hamburg, Ordinariat für Arbeitsmedizin
01.06.1999-04.11.2000	Freie Mitarbeiterin für eine Pharma Consulting Firma (Arznei- mittelgutachten)
Seit 06.11.2000	Clinical Research Assistant bei Klinische Forschung Hamburg

ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Susanne Mindt-Prüfert