

Zeitschrift: Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 89 (1998)

Heft: 2

Artikel: Arsen in Umwelt, Lebensmitteln und Mensch : eine Übersicht = Arsenic in the environment, food and human beings : a review

Autor: Daniel, Otto / Schlatter, Josef / Zimmerli, Bernhard

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-983137>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 04.05.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Arsen in Umwelt, Lebensmitteln und Mensch: Eine Übersicht

Arsenic in the Environment, Food and Human Beings: A review

Key words: Arsenic, Drinking water, Algae, Toxicity, Review

Otto Daniel und Josef Schlatter

Bundesamt für Gesundheit, Abteilung Lebensmittelwissenschaft,
Fachstelle Toxikologie, Zürich

Bernhard Zimmerli

Bundesamt für Gesundheit, Abteilung Lebensmittelwissenschaft,
Sektion Lebensmittelchemie und -analytik, Bern

Einleitung

Anorganisches Arsen war schon zu Zeiten von Aristoteles bekannt und wurde damals verwendet, um Silber goldartig zu färben (Auripigment). In mehreren Regionen der Alpen wurde Arsen vor 1–2 Jahrhunderten von einigen Leuten regelmässig eingenommen, weil sie sich davon einen schönen Teint, eine glatte Haut und glänzende Haare versprachen. Mit organischen Arsenverbindungen wurde anfangs dieses Jahrhunderts der erste grössere Erfolg in der Chemotherapie (Trypanosoma-Erkrankungen, Syphilis) erzielt. Bis in die 70er Jahre wurde Arsen zur Behandlung von verschiedenen Hauterkrankungen eingesetzt. Andererseits war Arsen auch ein beliebtes Mordgift, bis es ab 1836 durch den Marsh-Test möglich wurde, selbst Spuren von Arsen in menschlichen Leichenteilen nachzuweisen. Die Erkenntnis, dass auch in unvergifteten Personen Arsenrückstände nachgewiesen werden können, führte Ende des letzten Jahrhunderts zu einer Massenhysterie. Seit der Mitte dieses Jahrhunderts ist bekannt, dass Arsen einerseits bei kleinen, chronischen Belastungen toxische und kanzerogene Wirkung hat, aber andererseits auch ein essentielles Element sein könnte.

Aufgrund seiner chemischen Eigenschaften kann Arsen aus arsenhaltigen Erzen im Wasser gelöst werden und ist daher mobil. In der Schweiz gibt es drei wichtige

Arsenquellen, nämlich kristallines Gestein der Alpen, Eisenerze im Jura und Thermalquellen in der Nordschweiz (1). Die Mobilität führt dazu, dass Arsen in der terrestrischen und marinen Umwelt und damit in den Lebensmitteln natürlicherweise vorkommt. Die im Hinblick auf die Arsenbelastung der Bevölkerung wichtigsten Lebensmittel sind Trinkwasser, Fische, Krebstiere, Muscheln und Produkte von Meeralgen. Das bedeutet, dass die Arsenbelastung regional, je nach dem Arsengehalt im Trinkwasser, variiert. Ändernde Ernährungsgewohnheiten, beispielsweise ein zunehmender Konsum von Algenprodukten, können ebenso zu unterschiedlichen Arsenbelastungen in der Bevölkerung führen.

Die Toxizität von Arsen wird gegenwärtig unterschiedlich beurteilt. Um das Risiko, dass Personen in der Schweiz durch Trinkwasser und arsenhaltige Lebensmittel langfristig gesundheitlich beeinträchtigt werden, abzuschätzen, müssen sowohl die Exposition mit Arsen als auch das toxische Potential bekannt sein. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Überblick über die Literatur zu vermitteln und das Risiko durch arsenhaltige Lebensmittel in der Schweiz abzuschätzen.

Vorkommen in terrestrischen Ökosystemen

In der Erdkruste, der äusseren ca. 30 km dicken Schicht der Erde, hat Arsen eine mittlere Konzentration von 1,5–2 mg/kg. Im Pyrit kann der Anteil an Arsen bis zu 3%, in Arsen-Mineralien (Sulfide, Arsenide, Arsenate) und ihren Erzen sogar bis zu 36% betragen (1). Konzentrationen in sedimentären Eisenerzen können 2900 mg/kg, in Manganerzen 15 000 mg/kg und in Kohle 2000 mg/kg erreichen (2). In der Umgebung von Bergwerken und in Thermalquellen kann Arsen in grossen Mengen an die Erdoberfläche gelangen (Abb. 1).

Böden, die durch Verwitterung und andere physikalische, biologische und chemische Prozesse am Übergang zwischen Erdkruste und Atmosphäre entstehen, enthalten natürlicherweise etwa 5–6 mg/kg Arsen (2). In der Schweiz existieren nur wenige Messungen der Arsengehalte im Boden. In natürlicherweise angereicherten Böden wie beispielsweise im Malcantone (Kanton Tessin) wurden Konzentrationen bis zu 140 mg/kg gemessen (1). In der Umgebung von Bergwerken (z. B. Goldbergwerk bei Astano im Tessin) können die Konzentrationen sogar 10 000 mg/kg betragen (1). Zusätzlich zum Arsen aus dem Gestein sind auch Niederschläge (nass, trocken), Deponien und arsenhaltige Phosphatdünger Quellen von Arsen (2, 3). Bis etwa 1965 wurden in der Schweiz auch arsenhaltige Pestizide eingesetzt.

Im Boden ist unter aeroben Bedingungen Arsenat, unter anaeroben Bedingungen Arsenit, dominant. In der vollständig protonierten Form sind dies die arsenige Säure und die Arsensäure (Abb. 2). Arsenat ist hauptsächlich an Eisen- und Aluminiumkationen und die organische Bodensubstanz gebunden (2). Pflanzen können Arsen mit den Wurzeln und den Blättern aufnehmen. Die Aufnahme über die Wurzeln ist in unkontaminierten Böden gering, da Arsenat sowohl bei der Aufnahme selbst, aber auch bei der Adsorption an Tonmineralien (pflanzenverfügbarer Vorrat im Boden) durch Phosphat konkurrenziert wird (2). Aufgenommenes Arsenat wird in den terrestrischen Pflanzen zu Arsenit reduziert. Eine Methylier-

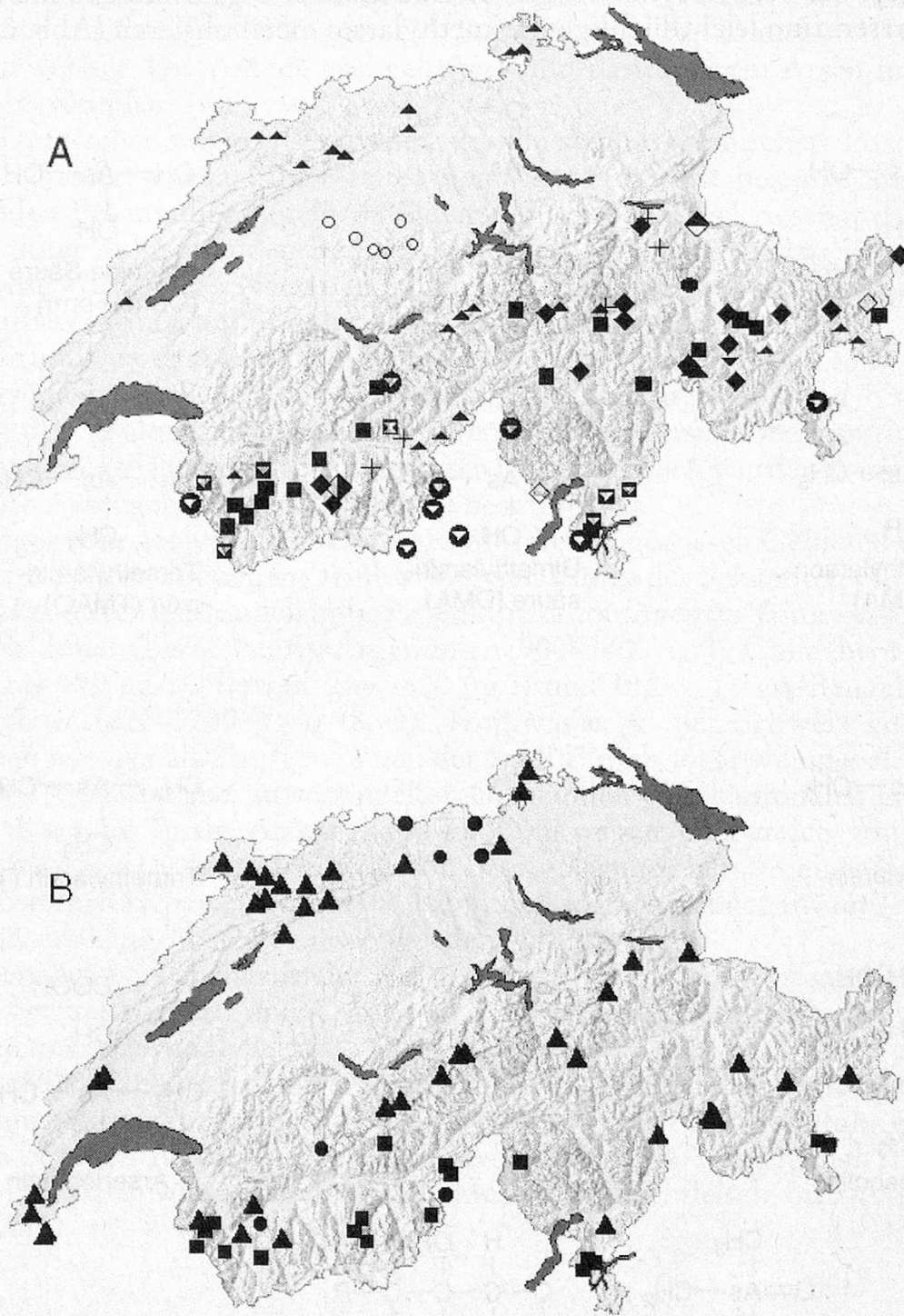
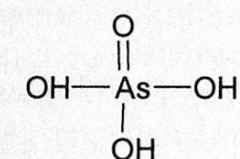
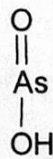


Abb. 1. (A) Bergbaugebiete in der Schweiz (105) (▲ : Eisenerze; ◆ : Eisen- und Manganerz; ▼ : Manganerze; ■ : Blei- und Zinkerze; ♦ : Kupfererze; ◇ : Nickel- und Kobalterze; ◇ : Nickelerze; ▣ : Pyrit- und Magnetkies; ● : Pyrit- und Arsenkies, goldhaltig; ● : Freigold; ○ : Gold in Sanden; ▣ : Molybdänerze; + : Uranerze.
(B) Natürliche Arsenquellen in der Schweiz (1) (■ : Arsenerze (Sulfide, Arsenide); ▲ : arsenreiche Eisenerze; ● : arsenreiche Thermalquellen)

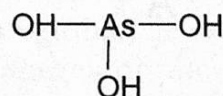
rung erfolgt nur bei Phosphatmangel (4). Bodenmikroorganismen können anorganisches Arsen zum leichtflüchtigen Trimethylarsin metabolisieren (Abb. 2). Dieses



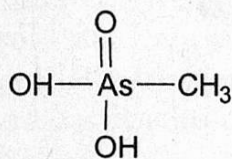
Arsensäure (As (V))
(pK_a: 2.20, 6.97, 11.53)



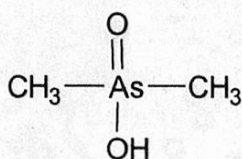
Arsenige Säure (As (III))
(pK_a: 9.23) (Meta-Form)



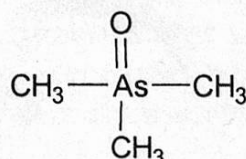
Arsenige Säure (As (III))
(Ortho-Form)



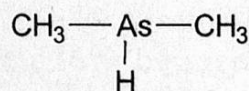
Monomethylarson-
säure (MMA)



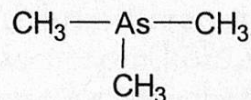
Dimethylarsin-
säure (DMA)



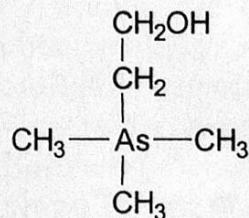
Trimethylarsin-
oxid (TMAO)



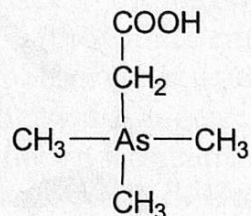
Dimethylarsin



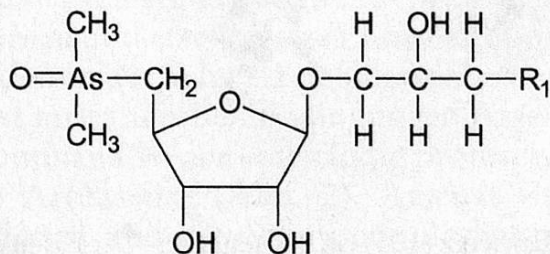
Trimethylarsin (TMA)



Arsenocholin



Arsenobetain



Dimethylarsinoylribosid

R₁: SO₃H
OH
OSO₃H
OPO₃CR₂CH₂R₂,
wobei R₂: Palmitoyl

Abb. 2. Strukturformeln einiger Arsenverbindungen. Arsensäure und die unterschiedlich protonierten Anionen werden im Text vereinfachend als Arsenat, arsenige Säure und die Anionen als Arsenit bezeichnet.

wird in den ersten 2 Metern über der Erdoberfläche grösstenteils wieder oxidiert und gelangt auf den Boden zurück (3). Somit erfolgt der Transport von Arsen primär im Wasser. Die Anteile von gelöstem und partikulärem Arsen im Wasser betragen im Durchschnitt etwa $\frac{1}{5}$ und $\frac{4}{5}$ (3).

Eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen chemischen Formen von Arsen im Wasser wurde früher selten gemacht. Heute ist bekannt, dass unter oxidierenden Bedingungen (gelöster Sauerstoff) in der Regel Arsenat dominiert, während unter reduzierenden Bedingungen (tief liegendes Grundwasser) vorwiegend Arsenit vorliegt (5). Nachdem in den letzten Jahren die Probenahmetechnik, Probenaufbewahrung und Analytik verbessert wurden, konnte gezeigt werden, dass im Grundwasser Arsenit häufiger vorkommt als bisher angenommen wurde (6). In verschiedenen Gegenden der Schweiz (Täler im Unterwallis und Tessin) sind aufgrund der geologischen Gegebenheiten erhöhte Arsenkonzentrationen im Grund- und Oberflächenwasser zu erwarten (7). Tatsächlich wurden in der Gegend von Astano Arsengehalte bis zu $190 \mu\text{g l}^{-1}$ bestimmt (1).

Abhängig vom geologischen Untergrund traten in gewissen Gebieten der Erde auch hohe Konzentrationen im Trinkwasser auf. Einige der bekannten Gebiete, die früher und zum Teil heute noch hohe Arsenkonzentrationen im Trinkwasser haben, liegen in Schlesien (bis $600 \mu\text{g/l}$), Argentinien ($900\text{--}3400 \mu\text{g/l}$), Chile (bis $960 \mu\text{g/l}$), Mexiko (bis $420 \mu\text{g/l}$), Taiwan (bis $1820 \mu\text{g/l}$) und Indien (West-Bengalen beim Ganges-Delta) ($220\text{--}3700 \mu\text{g/l}$) (8, 9). Trinkwasser in der Schweiz enthält im allgemeinen weniger als $2 \mu\text{g/l}$ Arsen, in der Stadt Zürich sogar weniger als $0,5 \mu\text{g/l}$ (7, 10). Im Tessin sind aber in vereinzeltten Gemeinden vom kantonalen Laboratorium des Kantons Tessin Arsengehalte im Trinkwasser im Bereich von $50 \mu\text{g/l}$ bestimmt worden (11). Im südwestlich von Basel gelegenen Ferette, einer Gemeinde des französischen Departements Haut-Rhin, sind sogar Arsengehalte im Trinkwasser von $500\text{--}1000 \mu\text{g/l}$ nachgewiesen worden (12).

In pflanzlichen Lebensmitteln wie Kopfsalat, Spinat, Karotten, Kartoffeln, Weizen-, Gerstenkörnern und Kakaopulver liegen die Arsengehalte bezogen auf die Trockenmasse (Annahme: 85% Wassergehalt) im Bereich von $30\text{--}200 \mu\text{g/kg}$ (7, 13–15). In Wildpilzen betragen die Gehalte $200\text{--}500 \mu\text{g/kg}$, in der Gattung *Agaricus* in Ausnahmefällen bis zu 10 mg/kg (7, 16–18). Fleisch vom Rind und Huhn erreichte in Kanada bezogen auf die Trockenmasse (Annahme: 75% Wassergehalt) bis zu $96 \mu\text{g/kg}$ (13). In Japan wurden im Fleisch, inklusive Walfischfleisch, bis zu $880 \mu\text{g/kg}$ gemessen (15).

Vorkommen in marinen Ökosystemen

Die Arsenkonzentration im Meerwasser beträgt $1\text{--}2 \mu\text{g/l}$ (19, 20). Arsenat kann von Meeralgen wahrscheinlich mit den gleichen Transportmechanismen wie Phosphat aufgenommen werden (19). Die Aufnahme des Arsenats verläuft offenbar bis zu einem bestimmten Schwellenwert parallel zur Phosphataufnahme. Im Zellinneren wird Arsenat teilweise zu Arsenit, Monomethylarsonsäure (MMA), Dimethyl-

arsinsäure (DMA), verschiedenen wasserlöslichen, aber je nach Länge der Seitenkette auch fettlöslichen Arsen-Zucker-Verbindungen (Arsen-Ribofuranosiden) und Arsenlipiden metabolisiert (Abb. 2, 3) (3, 21). Nicht nur die Algen im Plankton, sondern auch Bakterien, Pilze und sessile Algen transformieren Arsenat und geben Metabolite wie Arsenit, MMA und DMA ans Wasser ab (Abb. 3) (20). Marine Tiere wie Fische, Krebstiere und Weichtiere reichern Arsen aus dem Wasser an (Biokonzentrierung) (19, 20). Zusätzlich zur direkten Aufnahme aus dem Wasser erfolgt eine Aufnahme über die Nahrungskette (Biomagnifikation). Da die Arsengehalte von Organismen mit steigender Stufe in der Nahrungskette eher abnehmen, scheint die Biomagnifikation eine untergeordnete Rolle zu spielen (19). Andererseits wird vermutet, dass die Arsenzucker der Algen eine Vorstufe des in den marinen Tieren weit verbreiteten Arsenobetains sind (Abb. 2) (19, 21).

Die Gehalte von Arsen in verschiedenen Algenarten streuen in einem Bereich von 0,1–230 mg/kg Trockenmasse (22, 23). Bei der Annahme eines Wassergehalts der Algen von 95% und einer Konzentration im Meerwasser von 2 µg/l ist die Biokonzentrierung durch die Algen somit 2,5–5750fach. In Nordamerika erreichen Braunalgen im Mittel höhere Arsenkonzentrationen (10,3 mg/kg) als die Grün- (1,54 mg/kg) und Rotalgen (1,43 mg/kg) (23). Die meisten Algen enthalten nur wenige Prozent anorganisches Arsen (22), da bei Gehalten von mehr als 1–2 mg/kg anorganisches Arsen in der Regel zu organischen Arsenverbindungen metabolisiert oder ausgeschieden wird (24). Es gibt jedoch bei den Braunalgen Ausnahmen wie *Sargassum* sp., die 80–90% des Arsens als Arsenat enthalten (22). Ebenfalls relativ hohe Gehalte an anorganischem Arsen, bis etwa 50%, hat die Spezies *Hizikia fusiforme* aus Japan (22). Arsenobetain scheint von den Algen nicht gebildet zu werden. Hingegen kann in der Braunalge *Ecklonia radiata* bis zu 81% des Arsens als Arsenzucker vorliegen (22). Auch gewisse Rotalgen enthalten 17–28 mg/kg Arsen, überwiegend als Arsenzucker (25).

In Japan und anderen asiatischen Ländern werden Meeralgenprodukte als getrocknete Thalli in unterschiedlichen Formen (gerollt, gepresst, in Streifen geschnitten) gegessen (26). Auch in westlichen Ländern kommen Algenprodukte zunehmend in der Form von Pulver oder Tabletten als Nahrungsergänzungsmittel auf den Markt. In Grossbritannien wiesen Tabletten und Pulver Gehalte an Arsen von 2 bis 120 mg/kg auf, im Mittel 29 mg/kg ($n = 22$) (27). Der Anteil des anorganischen Arsens am Gehalt war < 5% (21 von 22 Proben) und < 1% (16 von 22 Proben) (27). Nur eine Probe enthielt 40% des Gehaltes an Arsen in anorganischer Form. In kanadischen Untersuchungen von sieben ähnlichen Produkten wurden 20–60 mg/kg gefunden (28); in den Niederlanden 5,3–105 mg/kg (Tabelle 1) (29). In der Schweiz ergaben orientierende Untersuchungen ähnliche Gehalte (Tabelle 1).

Die Arsenkonzentrationen in Meerestieren liegen im gleichen Bereich wie jene der Algen. Die Gehalte an Arsen in Muscheln können bis zu 20 (23), in Krebstieren bis zu 91 (23) und in Fischen bis zu 449 mg/kg Trockenmasse (22) betragen. In Fischen sind die Gehalte an anorganischem Arsen oft nahe bei 1 mg/kg (22). In der Mehrzahl der Untersuchungen liegt mehr als 80% des Arsens in den Meerestieren

Tabelle 1. Arsengehalte in kommerziell genutzten Meeralgen in mg/kg Trockengewicht

Spezies	Klasse	Handelsname	Arsengehalte in Produkten auf dem globalen Markt				Arsengehalte in Produkten auf dem schweizerischen Markt		
			<i>n</i>	Bereich	Mittelwert	Median	Laboratorium		
							1 ^b	2 ^c	3 ^d
Hizikia fusiforme	Braunalgen	«Hiziki» oder «Hijiki»	10	42–105	76	78	68	–	71
Laminaria sp., z. B. japonica ^a	Braunalgen	«Kombu»	10	35–74	54	51	24	20	30
Undaria pinnatifida	Braunalgen	«Wakame»	10	26–57	45	48	33	–	38
Porphyra tenera	Rotalgen	«Nori»	10	20–25	22	21	14	30	2
Palmaria palmata (Rhodymenia palmata)	Rotalgen	«Dulse»	10	5,3–7	6,4	6,2	–	–	5
Eisenia bicyclis	Braunalgen	«Arame»	–	–	–	–	28	–	31

^a *Laminaria japonica* («Ma-kombu» oder «Makonbu») gehört in Japan zu den am meisten verwendeten Meeralgen.

^b Mitteilung des kantonalen Laboratoriums von Solothurn, 1991.

^c Fellenberg, von Th. Über den Arsengehalt natürlicher und mit Arsenpräparaten behandelter Lebensmittel. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. 20, 338–354 (1929).

^d Mineralisation von jeweils 0,3 g Algen in 2 ml Salpetersäure (63%) im Hochdruckverascher (M. Haldimann, BAG 1992); Messung mittels ICP/MS (semiquantitativ) (A. Stroh, Bodenseewerk von Perkin Elmer)!

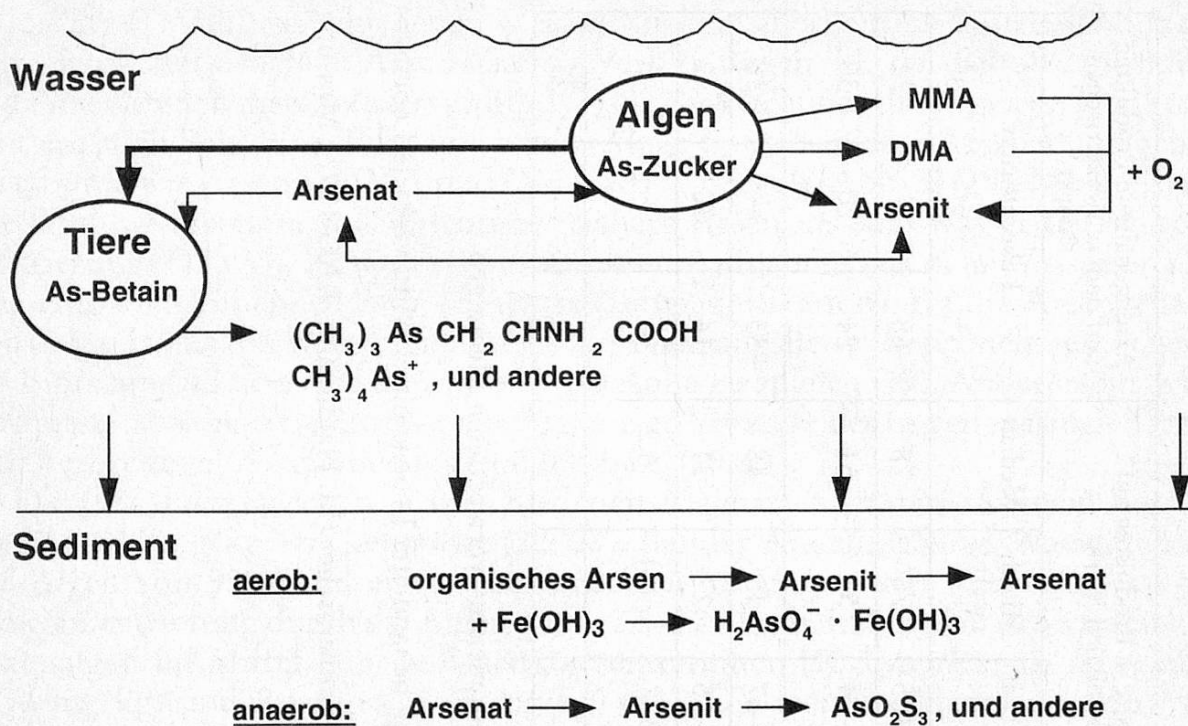


Abb. 3. Arsenkreislauf in marinen Ökosystemen (3)

als Arsenobetain vor (Abb. 2) (22). Die Anteile von Arsenocholin sind bedeutend geringer.

Aufnahme über Lebensmittel

Die tägliche Aufnahme von Arsen durch den Menschen ist heute geringer als vor 30–40 Jahren, da der Einsatz von arsenhaltigen Pestiziden nach der Entdeckung von DDT, anderen halogenierten Pestiziden und später von besser abbaubaren Wirkstoffen zurückging und in vielen Ländern im Laufe der 60er Jahre mehr oder weniger eingestellt wurde. Amerikanische Marktkorbstudien zeigten beispielsweise, dass die mittlere tägliche Arsenaufnahme in den USA zwischen 1968 und 1974 von etwa 98 µg/Person auf 15 µg/Person abgenommen hat (16). Marktkorbstudien in Kanada (1985–1988) (13) und den Niederlanden (30) ergaben mittlere tägliche Aufnahmen von Arsen von 38 µg/Person. Duplikatstudien in Belgien und Deutschland ergaben ähnliche mittlere tägliche Aufnahmemengen (45 und 67 µg/Person) (7). Für die schweizerische Bevölkerung wurde für den Anfang der 80er Jahre die mittlere tägliche Arsenaufnahme anhand von 40 Tagesrationen von Erwachsenen auf 30 µg/Person geschätzt. Ohne Berücksichtigung der 4 Tagesrationen mit Fisch war die mittlere tägliche Aufnahme rund 10 µg/Person (7). In Japan stammen ungefähr 45% der täglichen Arsenaufnahme aus dem Konsum von Fischen und Muscheln, 15% von Getreide und 12% von Fleisch, Geflügel und Walfisch (15). In einer Duplikatstudie in Japan (4 Personen, 7 Tage) wurde eine mittlere tägliche Arsenaufnahme von 182 µg/Person (Bereich 27–376 µg/Person)

bestimmt. Die chemischen Formen des Arsens umfassten 5,7% anorganisches Arsen (ca. 10 µg/Person/d), 3,6% MMA, 27,4% DMA, 47,9% Trimethylarsenverbindungen und 15,4% weitere nicht identifizierte organische Arsenverbindungen (31).

Für die mittlere tägliche Aufnahme von Arsen ist der Konsum von Fischen, Krebsen, Muscheln und Algen aus dem Meer, aber auch der Arsengehalt des Trinkwassers wichtig. Wird beispielsweise der gegenwärtig in der Schweiz gültige Grenzwert von 50 µg/l im Trinkwasser erreicht, kann die tägliche Aufnahme von anorganischem Arsen um bis zu 100 µg/Person ansteigen. Gemäss den Empfehlungen der Hersteller von Algenprodukten in England kann der tägliche Konsum von Algenprodukten im Bereich von 1–30 g liegen. Beim Konsum von 30 g Algenprodukten mit 120 mg/kg Arsen würden 3600, bei einer Konzentration von 50 mg/kg würde 1500 µg Arsen/Person aufgenommen. Weitaus realistischer scheint ein Szenario, bei dem nur 6 g Algenprodukte pro Tag mit einer Arsenkonzentration von 50 mg/kg konsumiert werden. Bei diesen Annahmen würde immerhin noch eine zusätzliche tägliche Arsenaufnahme von 300 µg/Person resultieren. Im Gegensatz zum Trinkwasser liegt aber sowohl in den Fischen, Krebstieren und Muscheln als auch in den Algen das Arsen zu einem grossen Teil als weniger toxische organische Verbindungen vor. Während das organische Arsen aus den Meerestieren schnell und unverändert ausgeschieden wird, wird organisches Arsen aus den Algen (Arsenzucker) wahrscheinlich zu einem bestimmten Anteil bei der Verdauung zu anorganischem Arsen metabolisiert (25). Das freigesetzte und ursprünglich in den Meeralgen vorhandene anorganische Arsen könnte im Darm resorbiert werden. Die Belastung der Menschen durch diese Arsenquellen ist aber erst ungenügend untersucht worden.

Kinetik und Metabolismus

Arsenat, Arsenit und organische Arsenverbindungen wie MMA und DMA werden nach oraler Zufuhr von Säugetieren weitgehend absorbiert (5). Arsenat kann durch Glutathion (GSH), welches in millimolaren, d. h. hohen Konzentrationen in den Zellen vorkommt, zu Arsenit reduziert werden (32, 33). Arsenit hat die Tendenz, in Haut, Haaren, Schleimhäuten, Darmwand, Nebenhoden, Schilddrüse und Augenlinse zu akkumulieren. Wahrscheinlich wird Arsenit vor allem über die SH-Gruppen des Keratins gebunden. In Knochen hingegen wird wegen der chemischen Ähnlichkeit mit Phosphat vor allem Arsenat eingelagert (34). Arsenit wird zu einem geringeren Teil als $\text{As}(\text{GSH})_3$ über die Galle ausgeschieden. Die Methylierung von Arsenit zu MMA und DMA in der Leber und die nachfolgende Ausscheidung über die Niere stellt den wichtigeren metabolischen Weg dar. Die Ausscheidung von radioaktivem Arsenat beim Menschen wurde mit einem Modell mit drei exponentiellen Gleichungen beschrieben: 65,9% der Dosis (etwa 0,01 µg/Person) wurde mit einer Halbwertszeit von 2,1 Tagen, 30,4% mit einer Halb-

wertszeit von 9,4 Tagen und 3,7% mit einer Halbwertszeit von 38,4 Tagen ausgeschieden (5).

Beim ersten Methylierungsschritt wird durch das Enzym Monomethyltransferase eine Methylgruppe von S-adenosyl-I-methionin auf Arsenit übertragen. Der zweite Methylierungsschritt, der bei hohen Konzentrationen von Arsenit inhibiert wird, erfolgt durch eine Dimethyltransferase (32). Bei geringen Aufnahmemengen von anorganischem Arsen werden etwa 75% des Arsens methyliert (35). Bei täglichen oralen Aufnahmen von mehr als 250 $\mu\text{g}/\text{Person}$ soll die Methylierung gehemmt sein (34); die Kapazität der Methylierungsprozesse ist aber selbst bei 1000 $\mu\text{g}/\text{Person}$ noch nicht erreicht (35). In einer amerikanischen Studie waren die Gehalte im Blut von Einwohnern von 6 Gemeinden mit unterschiedlichen Arsenkonzentrationen im Trinkwasser bis zu einer Konzentration von 100 $\mu\text{g}/\text{l}$, das heisst einer maximalen täglichen oralen Aufnahme von etwa 200 μg , konstant. Erst bei einer höheren Arsenaufnahme stieg die Konzentration im Blut (Plasma und Blutkörperchen) an (Abb. 4) (36). Dies deutet darauf hin, dass – möglicherweise wegen einer Hemmung der Methylierung – die Ausscheidung des Arsens bei hohen Arsenbelastungen reduziert ist. Die praktische Relevanz dieser Studien ist jedoch unsicher, da die Aussagen auf kleinen Datenmengen beruhen und in verschiedenen epidemiologischen und experimentellen Untersuchungen beim Menschen, unabhängig von der Höhe der Aufnahmemenge, generell eine Ausscheidung von 20–25% anorganischem Arsen beobachtet wurde (37).

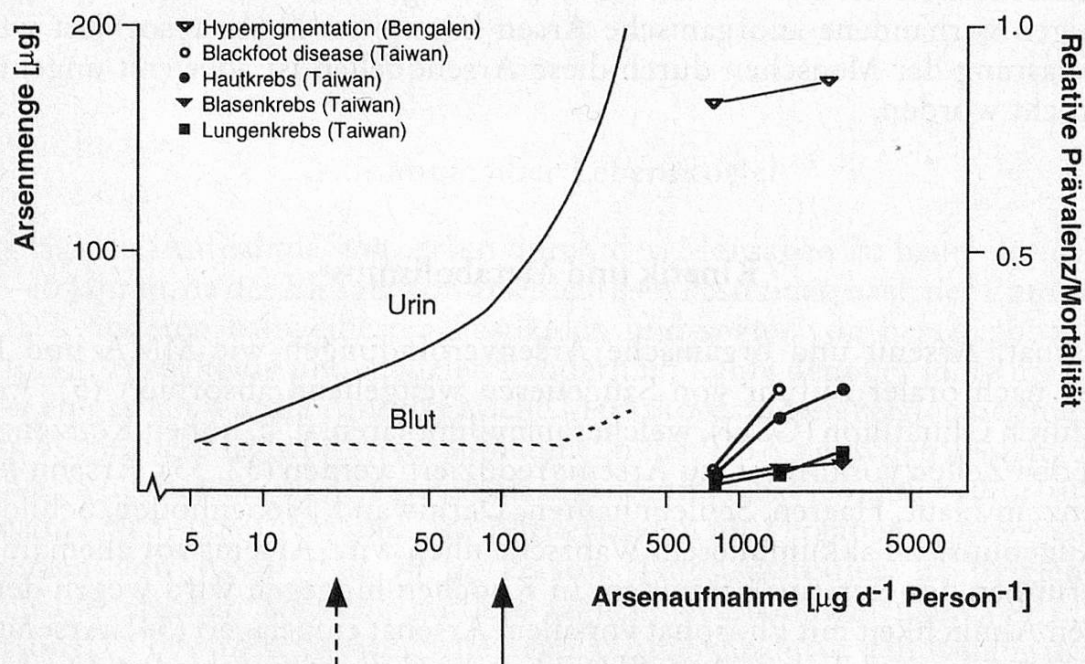


Abb. 4. Arsenmenge im Urin (24-Stunden-Urin) und Blut (5 l Plasma und Blutkörperchen) (35), relative Prävalenz der Hyperpigmentation, «blackfoot disease» (Schwarzfusskrankheit) und Hautkrebs und Mortalität durch Blasenkrebs und Lungenkrebs (51) als Funktion der Arsenaufnahme: Arsenaufnahme, wenn die Konzentration im Trinkwasser den provisorischen Richtwert der WHO erreicht (----->); Arsenaufnahme, wenn die Konzentration im Trinkwasser den Höchstwert der Schweiz erreicht (—>).

Das Ausmass der Methylierung hängt aber nicht nur von der Sättigung der enzymatischen Reaktionen, sondern auch von der Verfügbarkeit von Nährstoffen wie Methionin, Cholin, Vitamin B₁₂ und Folsäure ab. Diese regeln die Synthese und den Verbrauch von S-Adenosyl-Methionin, welches die Methylgruppen für die enzymatischen Methylierungsreaktionen liefert (38). Die Verfügbarkeit von Methylgruppen kann durch einen Mangel an Glutathion reduziert werden (39). Die Methylierung von anorganischem Arsen hängt auch von der genetischen Konstitution ab. Nur Menschen scheiden signifikante Mengen von MMA aus. Es gibt Metabolismusstudien mit nativen Bewohnern der Anden (40), die im Gegensatz zu anderen ethnischen Gruppen praktisch kein MMA, sondern hauptsächlich anorganisches Arsen und DMA im Urin ausscheiden. Diese Studien weisen auf einen genetischen Polymorphismus hin, der sich wahrscheinlich auch in der Toxizität von Arsen niederschlägt. Marmoset-Affen und Schimpansen können anorganisches Arsen überhaupt nicht methylieren (38, 41), während Mäuse und Hunde im Vergleich zum Menschen Arsen viel effizienter zu DMA metabolisieren (41). Daher gibt es kein gutes Tiermodell, um die Kinetik und den Metabolismus von anorganischem Arsen zu untersuchen.

Organische Arsenverbindungen werden unterschiedlich aufgenommen und metabolisiert. Arsenobetain wird beim Menschen unverändert und vor allem im Urin ausgeschieden (42). Die Retention von radioaktiv markiertem Arsenobetain im Körper von sechs Freiwilligen betrug 33,1% nach 2 Tagen, 11,8% nach 6 Tagen und 0,5% nach 24 Tagen (42). In Mäusen wird Arsenocholin zu Arsenobetain umgewandelt und so ausgeschieden (43). Arsenzucker hingegen werden metabolisiert und haben eine längere Aufenthaltszeit im Körper des Menschen (25). Die Metabolisierung erfolgt entweder durch körpereigene Enzyme oder durch die Mikroorganismen im Darm (25).

Toxizität

Die bekannten toxischen Auswirkungen von subchronischen und chronischen Belastungen mit Arsen umfassen eine Schädigung der Leber, des Nervensystems (44), des Kardiovaskulärsystems inklusive der peripheren Blutgefässe (45), verschiedene Erkrankungen der Haut inklusive Tumoren (46) und Tumoren in inneren Organen (47). Periphere Neuropathien wurden nach langdauernder täglicher Aufnahme von mindestens 3–10 mg Arsen/Person als As₂O₃ zur Behandlung von Asthma beobachtet. Kardiovaskuläre Effekte und periphere Gefässerkrankungen (in Taiwan: «black foot disease», in Schlesien: Altersbrand) traten mit erhöhter Inzidenz auf, wenn über die Zeitdauer von vielen Jahren insgesamt bis zu 20 g Arsen aufgenommen wurde. Bei einer Zeitdauer von 30 Jahren entspräche dies einer täglichen Aufnahme von etwa 2 mg Arsen/Person. Solche Arsenbelastungen traten auch in südamerikanischen Ländern und Indien auf. Dennoch wurden dort, im Gegensatz zu Taiwan und Schlesien, nur vereinzelt periphere Gefässerkrankungen beobachtet. Diese Unterschiede könnten mit einer schlechten Ernährung der be-

troffenen Bevölkerung in Taiwan und Schlesien zusammenhängen. Mögliche protektive Faktoren umfassen Zink (45), Selen, β -Karotine und Proteine, welche die Methylgruppen für die Methylierung von Arsenit liefern (48). In Taiwan scheinen auch Huminstoffe im Trinkwasser (Fulvo- und Huminsäuren) eine wichtige Rolle für die Gefässerkrankungen zu spielen (49–51). Huminstoffe, deren Bildung aus pflanzlichem Material durch Arsen noch gefördert wird (51), erhöhen die Konzentration von Endothelin (49) (einem potenten Vasokonstriktor) in den Blutgefäßen und beeinflussen die Blutkoagulation durch eine Senkung der Thromboplastinzeit (50).

Arsenbedingte Hauterkrankungen manifestieren sich durch Hyper- und Hypopigmentierung, Hyperkeratosen an Hand- und Fussflächen, punktförmige Hyperkeratosen und multizentrische Basalzell- und Schuppenzellkarzinome (52). Von den arsenbedingten Hautkrebsen sind etwa 90% mit Hyperpigmentation und 72% mit Keratosen assoziiert (53); nur ein geringer Anteil der arsenbedingten Hauttumoren ist bösartig. Tumoren innerer Organe (Niere, Leber, Blase, Lunge), die möglicherweise auch durch hohe Arsenbelastungen verursacht werden, sind hingegen oft tödlich (47). Hauterkrankungen treten bereits bei niedrigen Arsenbelastungen auf und gelten daher als kritische Effekte der chronischen oralen Arsenexposition.

Arsenit ist im allgemeinen toxischer als Arsenat, dieses ist wiederum toxischer als organisch gebundenes Arsen. Die im Vergleich zu Arsenat höhere Toxizität von Arsenit wird dessen Reaktionsmöglichkeit mit SH-Gruppen von Makromolekülen zugeschrieben. Arsenat kann in der oxidativen Phosphorylierung anstelle von Phosphat als Substrat dienen und so die oxidative Phosphorylierung beeinträchtigen.

Durch die Methylierung von Arsenit zu MMA und DMA sinkt die akute Toxizität mit jeder Methylgruppe um etwa eine Größenordnung und die Ausscheidung wird beschleunigt (34). Tierexperimente zeigten, dass DMA die Wirkung von kanzerogenen Stoffen in Blase, Niere, Leber und Lunge (54, 55) erhöht und daher ein Promotor ist. Methylierte Arsenverbindungen haben möglicherweise auch ein teratogenes Potential (38). Damit führt die Methylierung wohl primär zu einer Detoxifizierung, könnte aber auch zugleich zu einer Aktivierung führen.

Anorganisches Arsen ist nicht oder nur extrem schwach mutagen (56). Klastogene Effekte hingegen wurden sowohl in Zellkulturen mit verschiedenen Zelltypen (Schwesterchromatidaustausch) als auch beim Menschen in den peripheren Lymphozyten (Schwesterchromatidaustausch, Chromosomenaberrationen) gefunden (56). Auch ko-klastogene Effekte, d. h. die Vergrößerung von chromosomalen Schäden einer Substanz durch die Anwesenheit von Arsenit, wurden beobachtet (57). In Anwesenheit von Arsenit war die Reparatur von Einzelstrangbrüchen in CHO-Zellen verzögert (58). Mit UV-bestrahlten menschlichen Fibroblasten wurde nachgewiesen, dass Arsenit das DNA-Reparatursystem «nucleotide-excision-repair» hemmt (59). Auch DMA scheint die Reparatur von DNA-Schäden zu hemmen (60). Weil Arsen nicht mutagen ist, wird es als nicht DNA-reaktives Kanzerogen betrachtet (52, 61). Diese Kanzerogene haben nach heutigem Wissensstand einen nichtlinearen Dosis-Wirkungsverlauf (34, 62, 63). Deshalb kann im Prinzip

eine Dosis definiert werden, unterhalb derer das Risiko einer kanzerogenen Wirkung vernachlässigbar ist (Schwellenwert).

Die Bestimmung eines Schwellenwertes für die kanzerogene Wirkung von Arsen ist aber schwierig. Die Extrapolation von In-vitro-Studien und Tierexperimenten auf den Menschen scheitert am grossen Polymorphismus von Kinetik und Metabolismus. Auch ist Arsen möglicherweise ein essentielles Element. Ein Mangel an Arsen führte bei Ratten, Ziegen, Meerschweinchen und Hühnern zu einem reduzierten Wachstum (64). Wahrscheinlich hängen diese Effekte mit einer Störung des Methioninhaushaltes zusammen. Basierend auf den Tierexperimenten wird der tägliche Bedarf des Menschen an Arsen bei einem Kalorienverbrauch von etwa 8,4 MJ (2000 kcal) auf 12–25 µg geschätzt (64). Schwellenwerte, die auf der Hemmung der Methylierung des anorganischen Arsens im Menschen basieren, werden bei täglichen Aufnahmen von 250–1000 µg/Person angesetzt (34). Einerseits sind die Daten zur Festlegung eines Schwellenwertes aber zu unsicher, andererseits wird ja gerade die Möglichkeit, dass die Methylierung nicht eine Detoxifizierung, sondern eine Aktivierung darstellt, nicht berücksichtigt. Daher stützt sich die Risikoabschätzung für Arsen überwiegend auf epidemiologische Studien ab.

Epidemiologische Studien

Schon im vorletzten Jahrhundert traten in Schlesien, bedingt durch anorganisches Arsen, welches bei der Goldgewinnung aus den Abräumhalden des Bergbaus ins Trinkwasser gelangte, Massenerkrankungen auf (Altersbrand, Reichensteiner Krankheit) (65). Über Arsenvergiftungen von Biertrinkern in England wurde um 1900 berichtet (66). Die Ursachen lagen bei der in der Bierherstellung eingesetzten arsenhaltigen Glucose und dem damals in England (aber nicht auf dem Kontinent) beim Darren verwendeten arsenhaltigen Brennstoff.

Bevor arsenhaltige Pestizide durch modernere Pflanzenschutzmittel ersetzt wurden, waren die Weinbauern hohen Arsenbelastungen durch Calcium- und Kupferarsenate ausgesetzt (67, 68). Die Weinbauern der Mosel und der Rhein-Pfalz konsumierten oft zusätzlich zum Wein täglich grosse Mengen eines «Haustranks» mit 2–5% Alkohol, der aus den nach der Pressung übrigbleibenden Traubenhäuten zubereitet wurde. Die kumulative Belastung der Weinbauern mit Arsen soll 17,5 bis 175,2 g/Person betragen haben (45).

In der Medizin wurde Arsen als Fowler'sche Lösung (1% KAsO_2) schon im 18. und 19. Jahrhundert gegen diverse Erkrankungen wie Psoriasis, Ekzeme, Dermatitis, Asthma, Cholera, Leukämie und Syphilis eingesetzt (69). In der Schweiz und auch in anderen Ländern (70) wurde Arsen noch bis in die 70er Jahre dieses Jahrhunderts zur Behandlung von Psoriasis, chronischer Ekzeme und schwerer Akne verwendet. Solche oralen Verabreichungen können zu einer kumulativen Arsenbelastung von 2,8 (45) bis zu 11,9 g/Person (70) führen. Eine Kohortenstudie in England zeigte, dass bei solchen Belastungen Hautschäden (Hyperpigmentation,

Keratosen) auftreten können und das Risiko erhöht ist, an Blasenkrebs zu erkranken (70).

In Taiwan waren zwischen 1900 und 1966 tiefe (100–280 m) artesische Brunnen in Gebrauch, da Grundwasser aus der Tiefe weniger salzig war als jenes der herkömmlichen, weniger tiefen Brunnen (46). Das Wasser der artesischen Brunnen erreichte Arsenkonzentrationen bis zu 1820 µg/l. Die lebenslängliche kumulative Aufnahme von Arsen betrug nach groben Schätzungen bei einzelnen Personen bis zu 30 g (45). Bis Ende 1965 war die ganze betroffene Population aus 37 Dörfern, d. h. 40 421 Personen, auf Hautschäden und Tumoren untersucht worden. Es wurden keine Bevölkerungsgruppen ausgeschieden, die wenig Arsen mit dem Trinkwasser konsumierten, d. h., es existierte keine Kontrollgruppe. In einer benachbarten Region, in der keine Hautschäden beobachtet wurden, betrugen die Arsenkonzentrationen nur etwa 9 µg/l (71). Für die Analyse der Daten wurden die Bewohner in Abhängigkeit des Arsengehaltes im Trinkwasser in die drei Kategorien 0–290, 300–690 und > 690 µg/l eingeteilt. Bei den über 68jährigen betrug der Anteil der Hautkrebserkrankungen in den drei Kategorien 2,7, 10,6 und 19,2% der Bevölkerung (46). Viele der betroffenen Personen in Taiwan entwickelten auch Blutgefäßerkrankungen (Gangrene) der Füße mit schwarzen Verfärbungen. Die Erkrankung wurde als Schwarzfusserkrankung (black foot disease) bezeichnet.

Seit den ersten Studien in den 60er Jahren wurden in zahlreichen Folgeuntersuchungen die Effekte des Arsens weiter untersucht (72–75). Es existieren auch Studien über die Folgen einer Arsenbelastung durch das Trinkwasser in den USA (76–78), Mexiko (8, 79), Chile (Antofagasta) (80, 81), Argentinien (82), Japan (83), Ungarn (84), Bulgarien (85), Kroatien (86) und Indien (West-Bengalen) (87, 88). Wie neuerdings festgestellt wurde, ist die Belastung in West-Bengalen besonders gravierend, weil dort über eine Million Einwohner Trinkwasser mit einer hohen Arsenkonzentration konsumieren und mehr als 200 000 Einwohner unter arsenbedingten Erkrankungen leiden. Die Studien in diesen Ländern sind aber bisher für eine Risikoabschätzung weniger geeignet als die detaillierten Untersuchungen in Taiwan. Die Gründe umfassen eine ungenügende Datenmenge, eine geringere Anzahl betroffener Personen, eine ungenaue Erfassung der Erkrankungen und der Arsenbelastung oder eine geringe Expositionsdauer.

Beurteilung

Erste Abschätzungen von tolerierbaren Aufnahmemengen für Arsen stammen aus England, wo im Jahre 1903 eine «Royal Commission» in London aus den Vergiftungen mit arsenhaltigem Bier ableitete, dass eine tägliche Aufnahme von 400 µg Arsen/Person zu keiner Gesundheitsgefährdung führen würde (52). Später, im Jahr 1966, wurde von einer FAO/WHO-Expertengruppe, dem «Joint Expert Committee on Food Additives» (JECFA), eine tolerierbare Aufnahme von Arsen von 50 µg/kg KG/Tag (KG: Körpergewicht), d. h. eine tägliche Aufnahme von 3500 µg/Person (KG = 70 kg) vorgeschlagen. Zwischen anorganischem und organischem

Arsen wurde nicht unterschieden. Diese tolerierbare Aufnahme, die etwa neunmal höher als der englische Wert für anorganisches Arsen war, wurde 1973 bestätigt (89, 90).

Basierend auf den Hauterkrankungen in Gebieten mit einer hohen Arsenkonzentration im Trinkwasser (Taiwan, Mexiko und andere Gebiete) wurde 1983 die Toxizität von anorganischem Arsen neu beurteilt und die tolerierbare Aufnahme durch das JECFA auf $2 \mu\text{g/kg KG/Tag}$, d. h. eine tägliche Aufnahme von $140 \mu\text{g/Person}$, herabgesetzt (91). Das JECFA wies darauf hin, dass die organisch gebundenen Formen von Arsen anders, das heisst weniger streng, bewertet werden müssen als das anorganische Arsen im Trinkwasser. Im Jahre 1989 wurde anorganisches Arsen im Trinkwasser durch das JECFA nochmals bewertet und als provisorisch tolerierbare wöchentliche Aufnahme (PTWI: provisional tolerable weekly intake) für anorganisches Arsen $15 \mu\text{g/kg KG/Woche}$, entsprechend einer täglichen Aufnahme von $150 \mu\text{g/Person}$, festgelegt (92). Es wurde betont, dass der Sicherheitsabstand zwischen dem PTWI und einer möglicherweise toxischen Arsenaufnahme klein ist.

Die amerikanische Umweltbehörde (USEPA) berechnete für anorganisches Arsen eine Referenzdosis. Die Referenzdosis berücksichtigte keine genotoxischen und kanzerogenen Effekte. Die Berechnung basierte auf der Arsenbelastung von benachbarten, nicht im taiwanesischen «Schwarzfuss-Gebiet» wohnenden Personen, die keine Hyperpigmentierung, Keratosen oder Gefässerkrankungen aufwiesen. Die angenommene tägliche Arsenaufnahme lag bei $40 \mu\text{g/Person}$, beziehungsweise $0,8 \mu\text{g/kg KG}$ (Arsen im Trinkwasser: $9 \mu\text{g/l}$; Wasserkonsum: $4,5 \text{ l/Tag}$ (inkl. Nahrungszubereitung; KG: 55 kg ; Aufnahme über feste Lebensmittel: $2 \mu\text{g/Tag}$) (71). Unter der Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 3 errechnete die USEPA eine Referenzdosis von $0,3 \mu\text{g/kg KG/Tag}$. Dies entspricht bei einer 70 kg schweren Person einer täglichen Arsenaufnahme von $21 \mu\text{g}$. Die Berechnung dieser Referenzdosis ist wohl formal korrekt, die ihr zugrundeliegenden Annahmen sind jedoch umstritten (62). Der Abstand zur mittleren Konzentration im Trinkwasser, bei der in Taiwan erste Effekte auftraten, ist gross ($140 \mu\text{g/l}$), und der Konsum von $4,5 \text{ l Wasser pro Tag}$ erscheint selbst für tropische Gebiete unwahrscheinlich hoch, wenn der leichte Körperbau der Asiaten mitberücksichtigt wird.

Die USEPA benutzte auch ein «Multistage»-Modell, mit einem linearen Verlauf im tiefen und einem nichtlinearen Teil im oberen Dosisbereich, um die arsenbedingte Hautkrebsprävalenz in Taiwan auf tiefe Dosisbereiche zu extrapolieren. Arsenkonzentrationen von $1,7$, $0,17$ und $0,017 \mu\text{g/l}$ im Trinkwasser führten bei lebenslanger Exposition zu einem theoretischen Hautkrebsrisiko von 10^{-4} , 10^{-5} und 10^{-6} (93). Die Festlegung des provisorischen Richtwertes im Trinkwasser von $10 \mu\text{g/l}$ durch die WHO basiert auf diesem Risikomodell, der analytischen Nachweisgrenze sowie der Überlegung, dass mit dem Trinkwasser nicht mehr als 10% des PTWI von $15 \mu\text{g/kg KG/Woche}$ ausgeschöpft werden soll. Unter den schweizerischen Verhältnissen einer mittleren täglichen Arsenaufnahme von $10 \mu\text{g/Person/Tag}$ (7) resultiert unter der Annahme, dass dies vorwiegend anorganisches Arsen ist, eine theoretische Hautkrebsprävalenz von $6 \cdot 10^{-4}$. Es sollten also in der

Schweiz etwa 100 Personen an arsenbedingtem Hautkrebs erkrankt sein. Eine derartige Häufung wurde nicht beobachtet (7).

Um Richtwerte für Arsen festzulegen, sollten die effektive Exposition und die Dosis/Wirkungsbeziehungen bekannt sein. Beide sind aus den epidemiologischen Daten nur angenähert bekannt. Beispielsweise wird für direkt wirkende Kanzerogene ein linearer, für indirekt wirkende Kanzerogene ein nichtlinearer Dosis/Wirkungsverlauf angenommen. Beim nichtlinearen Dosis/Wirkungsverlauf ist das Risiko im tiefen Dosisbereich kleiner als bei einem linearen Verlauf. Laborstudien zeigten, dass Arsen die DNA-Reparatur beeinträchtigte (57, 58, 94), die Zellproliferation beeinflusste (Erhöhung bei Fibroblasten (95), Erniedrigung bei Lymphozyten (96)) und in CHO-Zellen Apoptose induzierte (97) und daher ein indirekt wirkendes Kanzerogen ist (61). Mit einer linearen Extrapolation würde unter diesen Voraussetzungen das effektive Risiko überschätzt. Andererseits wurde auch berichtet, dass Arsen die DNA direkt durch DNA-Protein Querverbindungen schädigt (98) und dass Tumoren in inneren Organen (Blase, Niere, Leber) linear von der Arsendosis abhängen (99). Je nachdem, welche Annahmen getroffen werden, wird das Risiko von Arsen anders eingeschätzt. Diese Unsicherheit in der Abschätzung des Risikos von Arsen kann nur reduziert werden, wenn die Mechanismen der Kanzerogenese, die Variabilität des Metabolismus, die Übertragbarkeit der epidemiologischen Studien in Taiwan auf westliche Länder und die Essentialität weiterhin erforscht und in Zukunft besser verstanden werden (100, 101).

Zurzeit haben weltweit viele Länder für anorganisches Arsen im Trinkwasser eine Höchstkonzentration von 40–50 µg/l gesetzlich festgelegt. In einigen Ländern der Europäischen Union und in den USA wird zurzeit eine Senkung diskutiert. Deutschland hat den Wert basierend auf einer Empfehlung der WHO auf 10 µg/l gesenkt (102). Unserer Einschätzung nach ist das Einhalten der von der JECFA (FAO/WHO) im Jahre 1989 definierten maximal duldbaren Aufnahme von 150 µg/Person/Tag (bei 70 kg KG) genügend, um eine Gesundheitsgefährdung der schweizerischen Bevölkerung auszuschliessen.

Mögliche Massnahmen in der Schweiz

Die Versorgung mit qualitativ hochstehendem Trinkwasser hat für die Gesundheit des Menschen eine speziell wichtige Bedeutung. Einmal ist es das Lebensmittel, welches mit bis zu 2 l/Tag in den höchsten Mengen konsumiert wird. Dann aber besteht bei geringer Mobilität der Bevölkerung eine ausgesprochene Abhängigkeit von der lokalen Trinkwasserversorgung. In der Regel sind die Arsengehalte im Trinkwasser in der Schweiz unter 2 µg/l, und bei einem täglichen Konsum von 2 l Trinkwasser (inklusive Nahrung und andere Getränke) wird der PTWI nur zu etwa 3% erreicht. Enthält das Trinkwasser 50 µg/l Arsen, d. h. jene Konzentration, die nach dem gegenwärtig in der Schweiz gültigen Grenzwert erlaubt ist (103), wird durch den Trinkwasserkonsum der PTWI zu etwa 70% ausgeschöpft. In wenigen Gemeinden des Kantons Tessin sind die Arsengehalte im Trinkwasser im Bereich

von 50 µg/l (11). Schon im Jahre 1991 machte das Bundesamt für Gesundheit darauf aufmerksam, dass die Arsenkonzentration im Trinkwasser auch in anderen Gegenden wie dem Wallis, die von der Geologie her verdächtig sind, erhöht sein könnte (104). In Gemeinden, die in der Nähe von ehemaligen Bergwerken (105) und arsenhaltigem Gestein (1) zu suchen sind (Abb. 1), sollte die tatsächliche Arsenbelastung der Einwohner im Vergleich zum PTWI abgeklärt werden.

Gemeinden, in denen die Arsenkonzentration im Trinkwasser über dem Grenzwert von 50 µg/l liegt, können mit technischen Anlagen, vorwiegend durch Flockungs- und Fällungsverfahren, aber auch durch Sorptionsverfahren (Ionentauscher, Aluminiumoxid) und Membranverfahren die Arsenkonzentration im Trinkwasser senken (102, 106). Solche Anlagen sind für kleine Gemeinden teuer, aber unabdingbar, wenn der Grenzwert überschritten wird und kein Trinkwasser aus anderen Fassungen erhältlich ist.

Proteine von Algen sind im Hinblick auf die Ernährung einer explosiv wachsenden Weltbevölkerung künftig von zunehmender Bedeutung. In Ostasien gehören gewisse Meeralgen (Makroalgen) seit jeher zum Speisezettel. Beispielsweise bestehen in Japan im Mittel gegen 10% der täglichen Nahrung aus Meeralgen bzw. aus daraus hergestellten Produkten. Der tägliche Proteinbedarf von Erwachsenen kann mit 100 g lufttrockenen Algen gedeckt werden. Seit Jahren werden Meeralgenprodukte auch in der Schweiz in den Verkehr gebracht, z. B. in Tablettenform als natürliche Nahrungsergänzung («health food») sowie neuerdings als Suppen- und Saucengrundlagen. Im Hinblick auf den Wunsch der mitteleuropäischen Bevölkerung nach «fremden, gesunden und natürlichen Lebensmitteln», könnte die Verbreitung solcher Produkte, ähnlich wie diejenige von Soja, mit der Zeit zunehmen. Daher stellt sich die Frage, wie solche Produkte bezüglich ihres Gehaltes an Arsen zu beurteilen sind.

Gemäss Gebrauchsanweisung von Meeralgenprodukten zur Suppen- und Saucenherstellung werden pro Gericht etwa 3–6 g trockene Algen verwendet. Wird von einem täglichen Konsum von 6 g, einem Arsengehalt von 50 mg/kg (Trockenmasse) und einem Anteil an anorganischem Arsen von 50% ausgegangen, berechnet sich eine zusätzliche tägliche Aufnahme von 150 µg anorganischem Arsen/Person. Bei einem Konsum von Meeralgenprodukten in 1–2 Gerichten pro Woche ist eine arsenbedingte Gesundheitsgefährdung unwahrscheinlich. Dies um so mehr, als nur wenige Spezies der Braunalgen hohe Anteile an anorganischem Arsen aufweisen. Eine Minderung der Exposition mit Arsen kann durch einen Verzicht des Konsums dieser Algenspezies leichter realisiert werden als durch eine Senkung des Arsengehaltes im Trinkwasser. Ein Toleranzwert für anorganisches Arsen in Meeralgenprodukten könnte im Bereich von 20–40 mg/kg Trockengewicht angesetzt werden. Sofortige Massnahmen drängen sich für Meeralgenprodukte nicht auf. Im Hinblick auf die üblicherweise in der Lebensmittelgesetzgebung strenge Regelung von potentiell gesundheitsgefährdenden Stoffen sollte jedoch abgeklärt werden, in welchem Ausmass Arsenzucker in den Algenprodukten vorkommt und welcher Anteil im Körper zu anorganischem Arsen metabolisiert wird.

Zusammenfassung

Die mittlere tägliche Aufnahme von As in der Schweiz beträgt 30 µg/Person, beziehungsweise 10 µg/Person, wenn keine Nahrungsmittel aus dem Meer gegessen werden. Nahrungsmittel aus dem Meer wie Fische, Krebstiere, Muscheln und Algen enthalten As vorwiegend in organischer Form. In einigen Dörfern der Schweiz ist die Konzentration von anorganischem As im Trinkwasser erhöht (1–50 µg/l anstatt < 1 µg/l).

Eine langfristige Belastung mit hohen Dosen von anorganischem As führt zu toxischen Effekten wie Hyperpigmentierung, Keratosen, Hautkrebs und Tumoren von inneren Organen; organisches As ist weniger toxisch. As in kleinen Mengen von 12–25 µg/Person/Tag ist möglicherweise essentiell. Die Abschätzung des Risikos von As in kleinen Dosen ist schwierig, da nicht alle Unsicherheiten mit einbezogen werden können.

Auf der Basis dieser Übersicht kommen wir zur Schlussfolgerung, dass das Einhalten der maximal tolerierbaren Aufnahme (PTWI der FAO/WHO) von anorganischem As (entsprechend 150 µg/Person/Tag) genügt, um eine Gesundheitsgefährdung der Bevölkerung auszuschliessen. Da die Aufnahme von As in Gemeinden mit hohen Gehalten im Trinkwasser und bei Personen, die häufig Meerestiere und -algen essen, erhöht ist, sollte in diesen Fällen die effektive Aufnahme von As untersucht und die toxikologische Relevanz von organischem As, insbesondere von As-Zuckern, überprüft werden.

Résumé

L'absorption journalière d'As en Suisse s'élève à 30 µg/personne, et à 10 µg/personne, si les denrées alimentaires provenant de la mer ne sont pas considérées. Les denrées alimentaires provenant de la mer comme les poissons, les crustacées, les moules et les algues contiennent l'As surtout en forme organique. Dans quelques villages de la Suisse, les taux d'As inorganique de l'eau potable sont élevés (1–50 µg/l à la place de < 1 µg/l).

A long terme, l'exposition à des doses importantes d'As cause des effets toxiques comme l'hyperpigmentation, la kératose, le cancer de la peau et le cancer des organes internes; l'As organique est moins toxique. Des doses minimales d'As de 12–25 µg/personne/jour sont peut-être essentielles. L'estimation du risque d'As présent en doses minimales est difficile, parce que c'est impossible de considérer toutes les incertitudes.

Basé sur cet aperçu, nous sommes arrivés à la conclusion que l'acceptation de la dose maximale tolérable (PTWI de l'FAO/OMS) d'As inorganique (150 µg/personne/jour) suffit pour exclure un danger pour le public. L'absorption d'As peut être importante dans les villages avec une eau potable d'un taux d'As élevé et chez les personnes qui mangent souvent des animaux et des algues de la mer. C'est pourquoi que l'on devrait dans ces cas mesurer l'absorption effective d'As et étudier l'importance toxicologique de l'As organique, particulièrement des sucres d'As.

Summary

The mean daily intake of As in Switzerland amounts to 30 µg/person, and to 10 µg/person, if no seafood is consumed. Seafood such as fish, crustaceans, mussels and algae contain increased levels of As, mainly as organic As. In a few villages of Switzerland, the concentration

of inorganic As in drinking water was higher than usually found (1–50 µg/l instead of < 1 µg/l).

Long-term exposure to high doses of inorganic As induces toxic effects such as hyperpigmentation, keratoses, and tumors of the skin and inner organs; organic As is less toxic. As might be essential in small quantities of 12–25 µg/person/day. The risk assessment of arsenic in small doses is difficult, because some uncertainties can not be excluded.

It is concluded that the provisional tolerable weekly intake (PTWI) of 150 µg inorganic As/person/day, as recommended by the FAO/WHO, is an acceptable basis to ensure the health protection of the population. For persons who live in villages with higher concentration in the drinking water and those who often eat seafood, especially algae, the inorganic As intake might be increased. To improve the risk assessment in these cases, we suggest to measure the effective arsenic exposure in the villages in question and to investigate the toxicological relevance of the arseno-sugars contained in marine algae.

Literatur

1. Pfeifer, H.-R., Hansen, J., Hunziker, J., Rey, D., Schafer, M. and Serneels, V.: Arsenic in Swiss soils and waters and their relation to rock composition and mining activities. 3rd International Conference on the Biogeochemistry of Trace Elements – in print. Paris, 1996.
2. Woollen, E.A.: Emissions, cycling and effects of arsenic in soil ecosystems. In: Fowler, B.A. (ed), Biological and environmental effects of arsenic 6, p. 51–117. Elsevier, Amsterdam 1983.
3. Braman, R.S.: Environmental reaction and analysis methods. In: Fowler, B.A. (ed), Biological and environmental effects of arsenic 6, p. 141–154. Elsevier, Amsterdam 1983.
4. Nissen, P. and Benson, A.A.: Arsenic metabolism in freshwater and terrestrial plants. *Physiol. Plant.* 54, 446–450 (1982).
5. Anonymous: Arsenic. Environmental Health Criteria 18, p. 1–174. WHO, Geneva 1981.
6. Korte, N.E.: A review of arsenic (III) in the groundwater. *Critical Reviews in Environmental Control* 21, 1–39 (1991).
7. Zimmerli, B., Bosshard, E. und Knutti, R.: Vorkommen und gesundheitliche Bewertung toxischer Spurenelemente in der Nahrung. *Mitt. Gebiet Lebensmittel. Hyg.* 80, 490–518 (1989).
8. Cebrian, M.E., Albores, A., Aguilar, M. and Blakely, E.: Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Human Toxicology* 2, 121–133 (1983).
9. Tollestrup, K., Dailing, J.R. and Allard, J.: Mortality in a cohort of orchard workers exposed to lead arsenate pesticide spray. *Arch. Environ. Health* 50, 221–228 (1995).
10. Senften, H.: Arsen als Spurenelement in Wasser. *Mitt. Gebiet Lebensmittel. Hyg.* 64, 152–170 (1973).
11. Anonymous: Arsenico nelle acque potabili di alcuni comuni del Malcantone. Rapporto d'esercizio del laboratorio cantonale. 1996.
12. Moxon, A.L.: The effect of arsenic on the toxicity of seleniferous grains. *Science* 88, 81 (1938).
13. Dabeka, R.W., McKenzie, A.D., Lacroix, G.M.A., Cleroux, C., Bowe, S., Graham, R.A. and Conacher, H.B.S.: Survey of arsenic in total diet composites and estimation of the dietary intake of arsenic by Canadian adults and children. *J. AOAC International* 76, 14–25 (1993).

14. *Vaessen, H.A.M.G., von Ooik, A. and van de Kamp, C.G.*: Some elements in domestic and imported fresh fruits marketed in the Netherlands. *Z. Lebensm.-Unters.-Forsch.* **193**, 351–355 (1991).
15. *Horiguchi, S., Teramoto, K., Kurono, T. and Ninomiya, K.*: The arsenic, copper, lead, manganese and zinc contents of daily foods and beverages in Japan and the estimate of their daily intake. *Osaka City Medical Journal* **24**, 131–141 (1978).
16. *Jelinek, C.F. and Corneliussen, P.E.*: Levels of arsenic in the United States food supply. *Environ. Hlth Perspectv.* **19**, 83–87 (1977).
17. *Stijve, T. and Bourqui, B.*: Arsenic in edible mushrooms. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* **87**, 307–310 (1991).
18. *Haldimann, M., Bajo, C., Haller, T., Venner, T. und Zimmerli, B.*: Vorkommen von Arsen, Blei, Cadmium, Quecksilber und Selen in Zuchtpilzen. *Mitt. Gebiet Lebensmittel. Hyg.* **86**, 463–484 (1995).
19. *Maher, W. and Butler, E.*: Arsenic in the marine environment. *Appl. Organomet. Chem.* **2**, 191–214 (1988).
20. *Cullen, W.R. and Reimer, K.J.*: Arsenic speciation in the environment. *Chem. Rev.* **89**, 713–764 (1989).
21. *Edmonds, J.S. and Francesconi, K.A.*: Transformations of arsenic in the marine environment. *Experientia (Basel)* **43**, 553–557 (1987).
22. *Phillips, D.J.H.*: Arsenic in aquatic organisms: a review, emphasizing chemical speciation. *Aquatic Toxicology* **16**, 151–186 (1990).
23. *Francesconi, K.A. and Edmonds, J.S.*: Arsenic in the sea. *Oceanogr. Mar. Biol. Annu. Rev.* **31**, 111–151 (1993).
24. *Sanders, J.G.*: The concentration and speciation of arsenic in marine macro-algae. *Estuarine and Coastal Marine Science* **9**, 95–99 (1979).
25. *Le, X.C., Cullen, W.R. and Reimer, K.J.*: Human urinary arsenic excretion after one-time ingestion of seaweed, crab, and shrimp. *Clin. Chem.* **40**, 617–624 (1994).
26. *Nisizawa, K., Noda, H., Kikuchi, R. and Watanabe, T.*: The main seaweed foods in Japan. *Hydrobiol.* **151/152**, 5–29 (1987).
27. *Norman, J.A., Pickford, C.J., Sanders, T.W. and Waller, M.*: Human intake of arsenic and iodine from seaweed-based food supplements and health foods available in the UK. *Food Addit. Contam.* **5**, 103–109 (1987).
28. *Walkiw, O. and Douglas, D.E.*: Health food supplements prepared from Kelp – a source of elevated urinary arsenic. *Clin. Tox.* **8**, 325–331 (1975).
29. *Luten, J.B.*: Spoorenelementen in voor de consumptie bestemde zeewieren. *Voeding* **44**, 232–236 (1983).
30. *VanDokkum, W., De Vos, R.H., Cloughley, F.A., Hulshof, K.F.A.M., Dukel, F. and Wijsman, J.A.*: Food additives and food components in total diets in the Netherlands. *Br. J. Nutr.* **48**, 223–231 (1982).
31. *Mohri, T., Hisanaga, A. and Ishinishi, N.*: Arsenic intake and excretion by Japanese adults: a 7 day duplicate diet study. *Fd. Chem. Toxic.* **28**, 521–529 (1990).
32. *Thompson, D.J.*: A chemical hypothesis for arsenic methylation in mammals. *Chem. Biol. Interact.* **88**, 89–114 (1993).
33. *Scott, N., Hatlelid, N.E. and Casey, P.J.*: Reactions of arsenic(III) and arsenic(V) species with glutathione. *Chem. Res. Toxicol.* **6**, 102–106 (1993).
34. *Petito, C.T. and Beck, B.D.*: Evaluation of evidence of nonlinearities in the dose-response curve for arsenic carcinogenesis. *Trace Substances in Environmental Health* **14**, 143–176 (1991).

35. *Buchet, J.P., Lauwerys, R. and Roels, H.*: Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **48**, 111–118 (1981).
36. *Valentine, J.L., Kang, H.K. and Spivey, G.*: Arsenic levels in human blood, urine, and hair in response to exposure via drinking water. *Environ. Res.* **20**, 24–32 (1979).
37. *Hopenhayn-Rich, C., Smith, A.H. and Goeden, H.M.*: Human studies do not support the methylation threshold hypothesis for the toxicity of inorganic arsenic. *Environ. Res.* **60**, 161–177 (1993).
38. *Styblo, M., Delnomdeldieu, M. and Thomas, D.J.*: Biological mechanisms and toxicological consequences of the methylation of arsenic. In: Goyer, R.A. and Cherian, M.G. (eds), *Toxicology of metals. Biochemical aspects*, p. 407–433. Springer-Verlag, Berlin 1995.
39. *Lertratanangkoon, K., Orkiszewski, R.S. and Scimeca, J.M.*: Methyl-donor deficiency due to chemically induced glutathione depletion. *Cancer Res.* **56**, 995–1005 (1996).
40. *Vahter, M., Concha, G., Nermell, B., Nilsson, R., Dulout, F. and Natarajan, A.T.*: A unique metabolism of inorganic arsenic in native Andean women. *Eur. J. Pharm. Environmental Toxicology and Pharmacology Section* **293**, 455–462 (1995).
41. *Vahter, M., Couch, R., Nermell, B. and Nilsson, R.*: Lack of methylation of inorganic arsenic in the Chimpanzee. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **133**, 262–268 (1995).
42. *Brown, R.M., Newton, D., Pickford, C.J. and Sherlock, J.C.*: Human metabolism of arsenobetaine ingested with fish. *Hum. Exp. Toxicol.* **9**, 41–46 (1990).
43. *Kaise, T., Horiguchi, Y., Fukui, S., Shiomi, K., Chino, M. and Kikuchi, T.*: Acute toxicity and metabolism of arsenocholine in mice. *Appl. Organomet. Chem.* **6**, 369–373 (1992).
44. *Maity, S., Sharma, A. and Talukder, G.*: Some aspects of arsenic toxicity in living systems. *The Nucleus* **35**, 137–175 (1992).
45. *Engel, R.R., Hopenhayn-Rich, C., Receveur, O. and Smith, A.H.*: Vascular effects of chronic arsenic exposure: a review. *Epidem. Rev.* **16**, 184–209 (1994).
46. *Tseng, W.-P.*: Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ. Hlth Perspectv.* **19**, 109–119 (1977).
47. *Bates, M.N., Smith, A.H. and Hopenhayn-Rich, C.*: Arsenic ingestion and internal cancers: a review. *Am. J. Epidemiol.* **135**, 462–476 (1992).
48. *Slayton, T.M., Beck, B.D., Reynolds, K.A., Chapnick, S.D., Valberg, P.A., Yost, L.J., Schoof, R.A., Gauthier, T.D. and Jones, L.*: Issues in arsenic cancer risk assessment. *Environ. Hlth Perspectv.* **104**, 1012–1018 (1996).
49. *Chiu, H.C., Shih, S.R., Lu, F.J. and Yang, H.L.*: Stimulation of endothelin production in cultured human endothelial cells by fluorescent compounds associated with blackfoot disease. *Thrombosis Research* **69**, 139–151 (1993).
50. *Lu, F.J., Huang, T.S. and Lee, J.H.*: Effect of synthetic humic acid-multimetal complex on human plasma prothrombin time. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **53**, 577–582 (1994).
51. *Lu, F.J.*: Arsenic as a promoter in the effect of humic substances on plasma prothrombin time in vitro. *Thrombosis Research* **58**, 537–541 (1990).
52. *Stöhrer, G.*: Arsenic: opportunity for risk assessment. *Arch. Toxicol.* **65**, 525–531 (1991).
53. *Neubauer, O.*: Arsenical cancer: a review. *Br. J. Canc.* **1**, 193–251 (1947).
54. *Yamamoto, S., Konishi, Y., Matsuda, T., Murai, T., Shibata, M.A., Matsui-Yuasa, I., Otani, S. and Kuroda, K.*: Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsenic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens. *Cancer Res.* **55**, 1271–1276 (1995).
55. *Yamanaka, K., Ohtsubo, K., Hasegawa, A., Hayashi, H., Ohji, H., Kanisawa, M. and Okada, S.*: Exposure to dimethylarsenic acid, a main metabolite of inorganic arsenics,

- strogly promotes tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. *Carcinogenesis* (Oxford) **17**, 767–770 (1996).
56. *Jacobson-Kram, D. and Montalbano, D.*: The reproductive effects assessment group's report on the mutagenicity of inorganic arsenic. *Environ. Mutagen.* **7**, 787–804 (1985).
 57. *Yager, J.D. and Wiencke, J.K.*: Enhancement of chromosomal damage by arsenic: implications for mechanism. *Environ. Hlth Perspectv.* **101**, 79–82 (1993).
 58. *Lee-Chen, S.F., Yu, C.T. and Jan, K.Y.*: Differential effects of luminol, nichel, and arsenite on the rejoining of ultraviolet light and alkylolation-induced DNA breaks. *Environmental and Molecular Mutagenesis* **23**, 116–120 (1994).
 59. *Hartwig, A., Gröbblinghoff, U.D., Beyersmann, D., Natarajan, A.T., Filon, R. and Mulenders, L.H.F.*: Interaction of arsenic(III) with nucleotide excision repair in UV-irradiated human fibroblasts. *Carcinogenesis* (Oxford) **18**, 399–405 (1997).
 60. *Kawaguchi, K., Oku, N., Rin, K., Yamanaka, K. and Okada, S.*: Dimethylarsenics reveal DNA damage induced by superoxide anion radicals. *Biol. Pharm. Bull.* **19**, 551–553 (1996).
 61. *Rudel, R., Slayton, T.M. and Beck, B.D.*: Implications of arsenic genotoxicity for dose response of carcinogenic effects. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **23**, 87–105 (1996).
 62. *Abernathy, C.O., Chappell, W.R., Meek, M.E., Gibb, H. and Guo, H.R.*: Is ingested inorganic arsenic a «Threshold Carcinogen?». *Fundam. Appl. Toxicol.* **29**, 168–175 (1996).
 63. *Marcus, W.L. and Rispin, A.S.*: Threshold carcinogenicity using arsenic as an example. In: Cothorn, C.R., Mehlman, M.A. and Marcus, W.L. (eds), *Risk assessment and risk management of industrial and environmental chemicals* **15**, p. 133–158. Princeton Scientific Publishing Co., Princeton 1988.
 64. *Uthus, E.O.*: Estimation of safe and adequate daily intake for arsenic. *Risk assessment of essential elements*, p. 273–282. ILSI Press, Washington, D.C. 1994.
 65. *Geyer, L.*: Über die chronischen Hautveränderungen beim Arsenicismus und Betrachtungen über Massenerkrankungen in Reichenstein in Schlesien. *Archiv f. Dermatol. u. Syphil.* **43**, 221–283 (1898).
 66. *Satterlee, H.S.*: The arsenic-poisoning epidemic of 1900. *Ne. Engl. J. Med.* **263**, 676–684 (1960).
 67. *Lüchtrath, H.*: The consequences of chronic arsenic poisoning among moselle wine growers. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **105**, 173–182 (1983).
 68. *Roth, F.*: The sequelae of chronic arsenic poisoning in moselle vintners. *Germ. Med. Monthly* **2**, 172–175 (1957).
 69. *Joliffe, D.M.*: A history of the use of arsenicals in man. *J. R. S. Med.* **86**, 287–289 (1993).
 70. *Cuzick, J., Sasieni, P. and Evans, S.*: Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am. J. Epidemiol.* **136**, 417–421 (1992).
 71. *Abernathy, C.O.*: The arsenic reference dose. In: Mertz, W., Abernathy, C.O. und Olin, S.S. (eds), *Risk assessment of essential elements*, p. 283–290. ILSI Press, Washington, D.C. 1994.
 72. *Chiou, H.-Y., Hsueh, Y.-M., Liaw, K.-F., Horng, S.-F., Chiang, M.-H., Pu, Y.-S., Lin, J.S.-N., Huang, C.-H. and Chen, C.-J.*: Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res.* **55**, 1296–1300 (1995).
 73. *Chen, C.-J., Chen, C.W., Wu, M.-M. and Kuo, T.-L.*: Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br. J. Cancer* **66**, 888–892 (1992).
 74. *Guo, H.-R., Chiang, H.-S., Hu, H., Lipsitz, S.R. and Monson, R.R.*: Arsenic in drinking water and urinary cancers: a preliminary report. In: Chappell, W.R., Abernathy, C.O. and

Cothorn, C.R. (eds), Arsenic exposure and health, p. 119–128. Science and Technology Press, Northwood 1997.

75. Wu, M.-M., Kuo, T.-L., Hwang, Y.-H. and Chen, C.-J.: Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular disease. *Am. J. Epidemiol.* **130**, 1123–1132 (1989).
76. Engel, R.R. and Smith, A.H.: 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 (1994).
77. Wong, O., Whorton, M.D., Foliant, D.E. and Lowengart, R.: An ecologic study of skin cancer and environmental arsenic exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **64**, 235–241 (1992).
78. Bates, M.N., Smith, A.H. and Cantor, K.P.: Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am. J. Epidemiol.* **141**, 523–530 (1995).
79. Cebrian, M.E., Albores, A., Garcia-Vargas, G., Del Razo, L.M. and Ostrosky-Wegman, P.: Chronic arsenic poisoning in humans: the case of Mexico. In: Nriagu, J.O. (ed), *Arsenic in the environment. Part II: Human health and ecosystem effects*, p. 93–107. John Wiley & Sons, New York 1994.
80. Zaldivar, R.: Ecological investigations on arsenic dietary intake and endemic chronic poisoning in man: dose-response curve. *Zbl. Bakt. Hyg.* **164**, 481–484 (1977).
81. Zaldivar, R.: Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr. Path.* **151**, 384–400 (1974).
82. Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L., Fuchs, A., Bergoglio, R., Tello, E.E., Nicolli, H. and Smith, A.H.: Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* **7**, 117–124 (1996).
83. Tsuda, T., Ogawa, T., Babazono, A., Hamada, H., Kanazawa, S., Mino, Y., Aoyama, H., Yamamoto, E. and Kurumatani, N.: Historical cohort studies in three arsenic poisoning areas in Japan. *Appl. Organomet. Chem.* **6**, 333–341 (1992).
84. Varsany, I., Fodre, Z. and Bartha, A.: Arsenic in drinking water and mortality in the southern great plain, Hungary. *Environ. Geochem. Hlth.* **13**, 14–22 (1991).
85. Nilsson, R., Jha, A.N., Zaprianov, Z. and Natarajan, A.T.: Chromosomal aberrations in humans exposed to arsenic in the Srednogorie area, Bulgaria. *Free Radical Research* **2**, 59–64 (1993).
86. Stanimirovic, A., Kinsky, A., Basta-Juzbasic, A., Skerlev, M. and Beck, T.: Hereditary palmoplantar keratoderma, type papulosa, in Croatia. *J. Am. Acad. Dermatol.* **29**, 435–437 (1993).
87. Chatterjee, A., Das, D., Mandal, B.K., Chowdhury, T.R., Samanta, G. and Chakraborti, D.: Arsenic in groundwater in six districts of West Bengal, India: the biggest arsenic calamity in the world. Part I. Arsenic species in drinking water and urine of affected people. *Analyst* **120**, 643–650 (1995).
88. Das, D., Chatterjee, A., Mandal, B.K., Samanta, G. and Chakraborti, D.: Arsenic in groundwater in six districts of West Bengal, India: the biggest arsenic calamity in the world. Part II. Arsenic concentration in drinking water, hair, nails, urine, skin-scale and liver tissue (biopsy) of the affected people. *Analyst* **120**, 917–924 (1995).
89. Anonymous: Specification for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: Some emulsifiers and stabilizers and certain other substances. WHO Tech. Rep. Ser. **373**, p. 15–16. WHO, Geneva 1967.
90. Anonymous: Trace elements in human nutrition. WHO Tech. Rep. Ser. **532**, p. 53–54. WHO, Geneva 1973.

91. *Anonymous*: Arsenic. WHO Food Add. Ser. 18, p. 176–202. WHO, Geneva 1983.
92. *Anonymous*: Arsenic. WHO Food Add. Ser. 24, p. 155–162. Cambridge University Press, Cambridge 1989.
93. *Anonymous*: Arsenic. Guidelines for drinking-water quality 2, p. 156–167. WHO, Geneva 1996.
94. *Li, J.-H. and Rossman, T.G.*: Mechanism of comutagenesis of sodium arsenite with n-methyl-n-nitrosurea. *Biol. Trace Elem. Res.* **21**, 373–381 (1989).
95. *Van Wijk, R., Welters, M., Souren, J.E.M., Ovelgonne, H. and Wiegant, F.A.C.*: Serum-stimulated cell cycle progression and stress protein synthesis in C3H10T1/2 fibroblasts treated with sodium arsenite. *Journal of Cellular Physiology* **155**, 265–272 (1993).
96. *Gonsebatt, M.E., Vega, L., Herrera, L.A., Montero, R., Rojas, E., Cebrián, M.E. and Ostrosky-Wegman, P.*: Inorganic arsenic effects on human lymphocyte stimulation and proliferation. *Mutation Research* **283**, 91–95 (1992).
97. *Wang, T.-S., Kuo, C.F., Jan, K.Y. and Huang, H.*: Arsenite induces apoptosis in chinese hamster ovary cells by generation of reactive oxygen species. *Journal of Cellular Physiology* **169**, 256–268 (1996).
98. *Dong, J.-T. and Luo, X.-M.*: Effects of arsenic on DNA damage and repair in human fetal lung fibroblasts. *Mutation Research* **315**, 11–15 (1994).
99. *Byrd, D.M., Roegner, M.L., Griffiths, J.C., Lamm, S.H., Grumski, K.S., Wilson, R. and Lai, S.*: Carcinogenic risks of inorganic arsenic in perspective. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **68**, 484–494 (1996).
100. *Fowle, R.*: Arsenic health research needs. In: Beck, B.D. (ed), Trace substances in environmental health **25**, p. 257–271. Science Reviews Limited, Northwood 1992.
101. *Del Razo, L.M., Corona, J.C., Garcia-Vargas, G., Albores, A. and Cebrian, M.E.*: Fluoride levels in well-water from a chronic arsenicism area of northern Mexico. *Environmental Pollution* **80**, 91–94 (1993).
102. *Baldauf, G.*: Aufbereitung arsenhaltiger Wässer. *Wasser Special* **136**, 99–110 (1995).
103. *Anonymous*: Verordnung über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln. Eidgenössisches Departement des Inneren, Bern 1995.
104. *Zimmerli, B., Bosshard, E. und Knutti, R.*: Nichtessentielle «toxische» Spurenelemente. In: Stähelin, H., Lüthy, J., Casabianca, A., Monnier, N., Müller, H.-R., Schutz, Y. und Sieber, R. (eds), Dritter schweizerischer Ernährungsbericht, p. 149–162. Bundesamt für Gesundheit, Bern 1991.
105. *Nickel, E. und Bächtiger, K.*: Bergbauforschung in der Schweiz. *Berg-Knappe (Zeitschrift über Bergbau in Graubünden und der übrigen Schweiz)* **10**, 4–6 (1986).
106. *Hörner, G.*: Entfernung von Arsen. *BBR-Wasser und Rohrbau* **42**, 325–330 (1991).

Dr. Bernhard Zimmerli
 Bundesamt für Gesundheit
 Abteilung Lebensmittelwissenschaft
 Sektion Lebensmittelchemie und
 -analytik
 CH-3003 Bern

Dr. Otto Daniel
 Dr. Josef Schlatter
 Bundesamt für Gesundheit
 Abteilung Lebensmittelwissenschaft
 Fachstelle Toxikologie
 c/o Institut für Veterinär-
 pharmakologie und -toxikologie
 Winterthurerstrasse 260
 CH-8057 Zürich