

Ausgabe: Februar 2015

Stand: November 2011

Arsenverbindungen

1. ERB (Exposition-Risiko-Beziehung)

Toleranzrisiko (4:1000): 8,3 µg As/m³

Akzeptanzrisiko (4:10000 bis 2013): 0,8 µg As/m³

Akzeptanzrisiko (4:100000 nach 2013, spätestens 2018): 0,08 µg As/m³

Die ERB-Ableitung gilt für alle als kanzerogen eingestuftten Arsenverbindungen gemäß Tabelle (Abschnitt 2)

2. Stoffcharakterisierung

Substanz	CAS-Nummer	Summenformel	Einstufung	Wasserlöslichkeit	Molekulargewicht g/mol
Arsensäure und ihre Salze, mit der Ausnahme von solchen Verbindungen, die in RL 67/548/EEC, Anhang 1 bzw. Verordnung (EG) Nr. 1272/2008, Anhang VI einzeln ausgewiesen sind	7778-39-4 (Arsensäure)	H ₃ AsO ₄ (Arsensäure)	Carc. Cat. 1; R45 - T; R23/25-N; R50/53	302 g/L (12,5 °C) (Arsensäure)	141,94 (Arsensäure)
Arsentrioxid, Diarsentrioxid	1327-53-3	As ₂ O ₃	Carc. Cat. 1; R45 - T+; R28 - C; R34 - N; R50-53	17 g/L (16 °C)	197,84
Arsenpentoxid, Diarsenpentoxid	1303-28-2	As ₂ O ₅	Carc. Cat. 1; R45 - T; R23/25 - N; R50-53	2,3 g/L (20 °C)	229,84

3. Einleitung

Arsen kommt als Halbmetall der 5. Hauptgruppe in der Natur hauptsächlich in Form von Oxoverbindungen (z.B. Arsenite, Arsenate) und Sulfiden vor. Arsen wird überwiegend in der

Halbleiterherstellung sowie als Bestandteil von Legierungen verwendet, eine Anwendung arsenhaltiger Pestizide ist in Deutschland verboten.

Beim Menschen gilt bei inhalativer Exposition die kanzerogene Wirkung in der Lunge als gesichert. Weitere mögliche Lokalisationen sind Verdauungsorgane, Urogenitaltrakt (inkl. Blase), Haut und Knochen (nicht abgesichert bei schmaler Datenbasis) In Tierstudien zeigte sich nach intratrachealer Instillation anorganischer Arsenverbindungen (Arsentrioxid, Arsenate) eine kanzerogene Wirkung in der Lunge.

Darstellungen relevanter toxikologischer Studien finden sich z.B. in ATSDR (2007), DEFRA (2009), EPA (2010), Greim (2002), Hassauer und Kalberlah (1999, inkl. Addendum Schuhmacher-Wolz und Schneider, 2008), IARC (2004), Kapaj et al. (2006), Vahter et al. (2008) und WHO (2001). Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung einer ERB maßgeblichen Studien.

Gültigkeitsbereich der ERB-Ableitung

Bei unterschiedlich stark wasserlöslichen Arsenverbindungen (z.B. 302 g/L für Arsensäure, 0,13 g/L für Calciumarsenat) wurden in Tierversuchen mit intratrachealer Instillation deutlich unterschiedliche Resorptionsraten beobachtet (Faktor 10 zwischen Arsentrioxid und Calciumarsenat): abnehmende Wasserlöslichkeit bewirkt eine höhere Retention in der Lunge. Allerdings können alveoläre Makrophagen auch wasserunlösliche Partikel solubilisieren, was die systemische Resorption verstärkt. Bei Humanexpositionen mit (schwerlöslicher) arsenhaltiger Flugasche wurden um etwa ein Drittel geringere Ausscheidungsraten im Urin im Vergleich zu Arbeitern aus Kupferschmelzen (Exposition gegenüber Arsentrioxid) beobachtet (ATSDR, 2007; WHO, 2001).

In Tierstudien mit intratrachealer Instillation lagen die Inzidenzen für Arsentrioxid und Calciumarsenat (bei einem Unterschied von > 2000 in der Wasserlöslichkeit) in vergleichbarer Größenordnung (WHO, 2001). Dies widerspricht der Hypothese einer lokalen Wirkung in der Lunge aufgrund von Akkumulation und steht in Einklang mit der Beobachtung, dass mutagene und kanzerogene Wirkung allem Anschein nach über methylierte Metaboliten vermittelt werden (vgl. Abschnitte 7 und 8) und eine systemische Aufnahme mit anschließender Metabolisierung in der Leber für die kanzerogene Wirkung erforderlich ist. Allerdings spiegeln sich die relativ großen Unterschiede in der Wasserlöslichkeit (Bsp. Arsentrioxid, Calciumarsenat) nicht entsprechend in der kanzerogenen Potenz wider. Bei dieser Sachlage wird ein in etwa vergleichbares kanzerogenes Risiko unterstellt: die ERB-Ableitung gilt entsprechend für alle als kanzerogen eingestuften Arsenverbindungen gemäß obiger Tabelle.

Nicht berücksichtigt bei der Risikobetrachtung wird das nahezu wasserunlösliche **Arsentrisulfid**, das im vergleichenden Tierversuch eine deutlich niedrigere kanzerogene Potenz als andere Arsenverbindungen zeigte.

Nachdem **As^V-Verbindungen** im Organismus in **As^{III}-Verbindungen** umgewandelt werden können, scheint unter dem Aspekt der krebserzeugenden Wirkung auch keine Differenzierung nach verschiedenen Wertigkeiten erforderlich.

Galliumarsenid ist in der EU nicht als krebserzeugend eingestuft, wurde jedoch von der IARC (2006) als humankanzerogen (Gruppe 1) bewertet und wird in der EU zur Einstufung analog anorganischen Arsenverbindungen vorgeschlagen (RAC, 2011). Allerdings ist bei der im Tierversuch beobachteten krebserzeugenden Wirkung (weibliche Ratte, alle anderen Studien ohne erhöhte Krebsinzidenz) wahrscheinlich auch ein Einfluss von Gallium zu berücksichtigen, so dass keine quantitative Übertragbarkeit von anderen anorganischen Arsenverbindungen möglich ist. Aus diesen Gründen wird Galliumarsenid bei der ERB-Ableitung nicht berücksichtigt.

Über kanzerogene Effekte von **Arsenwasserstoff** liegen keine Daten vor. Zwar wurde vermutet, dass die Substanz im Organismus zu As^{III} und As^{V} metabolisiert und methyliert wird (Greim, 1999), was einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus wie für die anderen Arsenverbindungen mit drei- und fünfwertigem Arsen nahe legen würde. Dieser Stoffwechselweg ist aber nicht abgesichert, so dass Arsenwasserstoff bei der ERB-Ableitung nicht berücksichtigt wird.

4. Toxikokinetik/Metabolismus

Die Aufnahme von Arsenverbindungen bei inhalativer Exposition ist unterschiedlich und liegt in Abhängigkeit von der Partikelgröße und Löslichkeit der Verbindung im Bereich von 30-60% (bei intratrachealer Instillation sogar bis zu 90%). Arsen aus Flugasche oder aus dem Staub einer Kupferschmelzerei wurde zu 25-35 % retiniert (keine Angaben zur Absorption). Die organischen Verbindungen werden gut über die Lunge resorbiert (ca. 90%). Anorganisches Arsen in Form löslicher Salze wird nach oraler Aufnahme schnell und fast vollständig absorbiert (bis zu 95 % beim Menschen, etwas geringer bei verschiedenen Versuchstierspezies). Die orale Aufnahme unlöslicher Salze ist deutlich geringer, ebenso die Bioverfügbarkeit von Arsen aus dem Erdboden (je nach Boden 3 bis 50 %). Die organischen Verbindungen Monomethylarsensäure und Dimethylarsinsäure (MMA und DMA) werden ebenfalls gut über den Gastrointestinaltrakt resorbiert (ca. 75–85 %). Bei der Ratte beobachtet man bei steigenden Arsenkonzentrationen eine Sättigung der Absorptionsrate nach oraler Aufnahme. Die Daten zur Arsenaufnahme nach dermalen Exposition sind nur unzureichend. Die dermale Resorption von Arsensäure ist *in vivo* und *in vitro* mit 1-6% nur gering. Dagegen kann die Resorption von Natriumarsenat als Feststoff oder wässrige Lösung bis zu 60% betragen (Mäusehaut *in vitro*). Anorganische Arsenverbindungen werden zunächst in der Haut angereichert, von wo sie über einen längeren Zeitraum in das Blut abgegeben werden können.

Arsen wird rasch im ganzen Organismus verteilt, höchste Konzentrationen finden sich in Leber, Niere und Gallenblase sowie in Haaren, Haut und Nägeln. Mit zunehmendem Alter beobachtet man Akkumulation in verschiedenen Geweben (ATSDR, 2007; Cohen et al., 2006; Cui et al., 2008; Greim, 2002; WHO, 2001).

As^{V} wird im Blut rasch zu As^{III} reduziert, das dann in die Zellen aufgenommen und weiter metabolisiert wird. Die Elimination aus dem Plasma folgt einem Drei-Kompartimenten-Modell: >90 % des anorganischen Arsens wird mit einer Halbwertszeit von 1-2 h eliminiert, in der zweiten Phase beträgt die Halbwertszeit ca. 30 h und in der dritten Phase ca. 200 h. In Haut, Haaren und Nägeln kommt es zur Akkumulation. Arsenverbindungen können die Blut-/Hirn- und die Plazentaschranke passieren und gehen in die Muttermilch über.

Die Methylierungsreaktionen finden hauptsächlich in der Leber statt. Bislang ging man davon aus, dass die Substanz eine Reihe von Reduktionen und oxidativen Methylierungen durchläuft, in deren Folge die organischen Metabolite Monomethylarsensäure (MMA) und Dimethylarsinsäure (DMA) gebildet werden (ATSDR, 2007; Cohen et al., 2006; Cui et al., 2008; Greim, 2002; WHO, 2001). Neuere Arbeiten deuten darauf hin, dass die Bildung von MMA und DMA möglicherweise nicht die Folge von Reduktionen und oxidativen Methylierungen sind, sondern dass sie auch aus Arsen-Glutathionkomplexen gebildet werden können (siehe Abbildung 2). Dieser in der Rattengalle beobachtete Stoffwechselweg scheint auch beim Menschen relevant: Arsen-Glutathionkonjugate wurden auch von rekombinanter humaner Arsenmethyltransferase umgesetzt (Cui et al., 2008; Hartwig und Schwerdtle, 2009; Hayakawa et al., 2005).

Die Methylierung findet unter Beteiligung von Enzymen, die S-Adenosylmethionin (SAM) als Methyl donor und Glutathion (GSH) als essentiellen Kofaktor für die Reduktion verwenden, statt. Die Bildung des trimethylierten Metaboliten Trimethylarsinoxid (TMAO) fällt quantitativ vor allem bei der Ratte ins Gewicht (ATSDR, 2007; Cohen et al., 2006; Cui et al., 2008; Greim, 2002; WHO, 2001).

Die Methylierung wurde lange als Entgiftungsprozess betrachtet. Neuere Arbeiten wiesen jedoch die Existenz instabiler trivalenter Intermediate im Urin nach (monomethylarsonige Säure MMA^{III} , dimethylarsonige Säure DMA^{III}), welche als Vorstufen der fünfwertigen Metabolite MMA und DMA entstehen. Diese unterscheiden sich durch ihre Struktur von den pentavalenten Metaboliten und weisen eine hohe Reaktivität auf, weshalb sie möglicherweise eine wichtige Rolle in der Krebsentstehung durch anorganisches Arsen spielen (Cohen et al., 2006; WHO, 2004).

Der reduktive und oxidative Metabolismus von Arsen ist in der folgenden Abbildung 1 zusammengefasst.

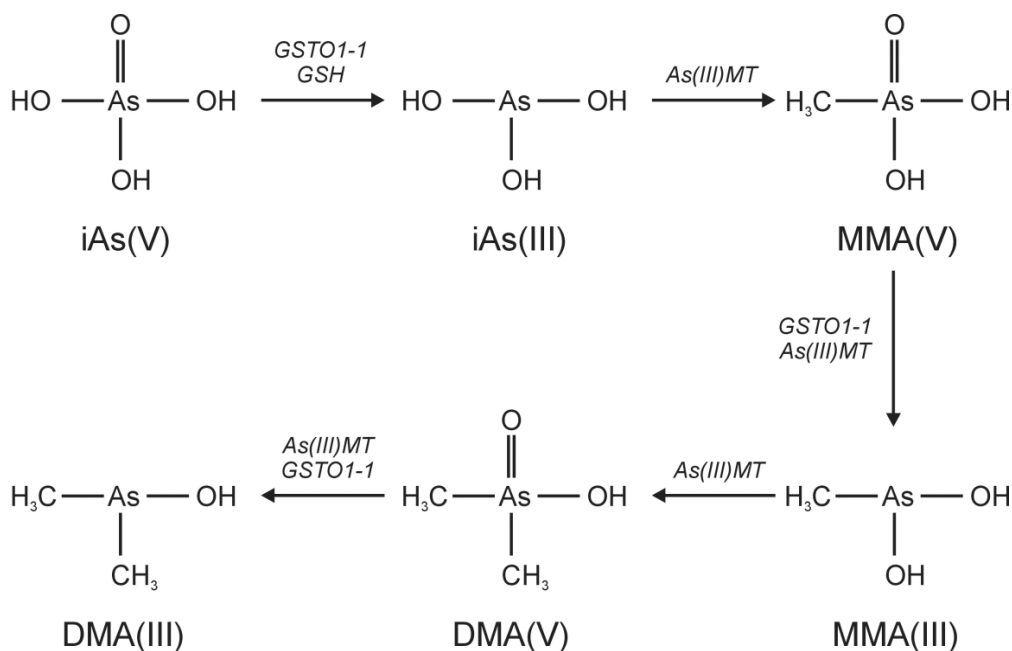


Abbildung 1: Postulierter reduktiver und oxidativer Metabolismus von anorganischem Arsen (MMAIII: monomethylarsonige Säure; MMAV: Monomethylarsonsäure; DMAIII: dimethylarsonige Säure; DMAV: Dimethylarsonsäure; nach Cohen et al., 2006; Hartwig und Schwerdtle, 2009)

Der Metabolismus von Arsen unter Berücksichtigung der Bildung von Arsen-Glutathionkonjugaten ist in der folgenden Abbildung 2 dargestellt.

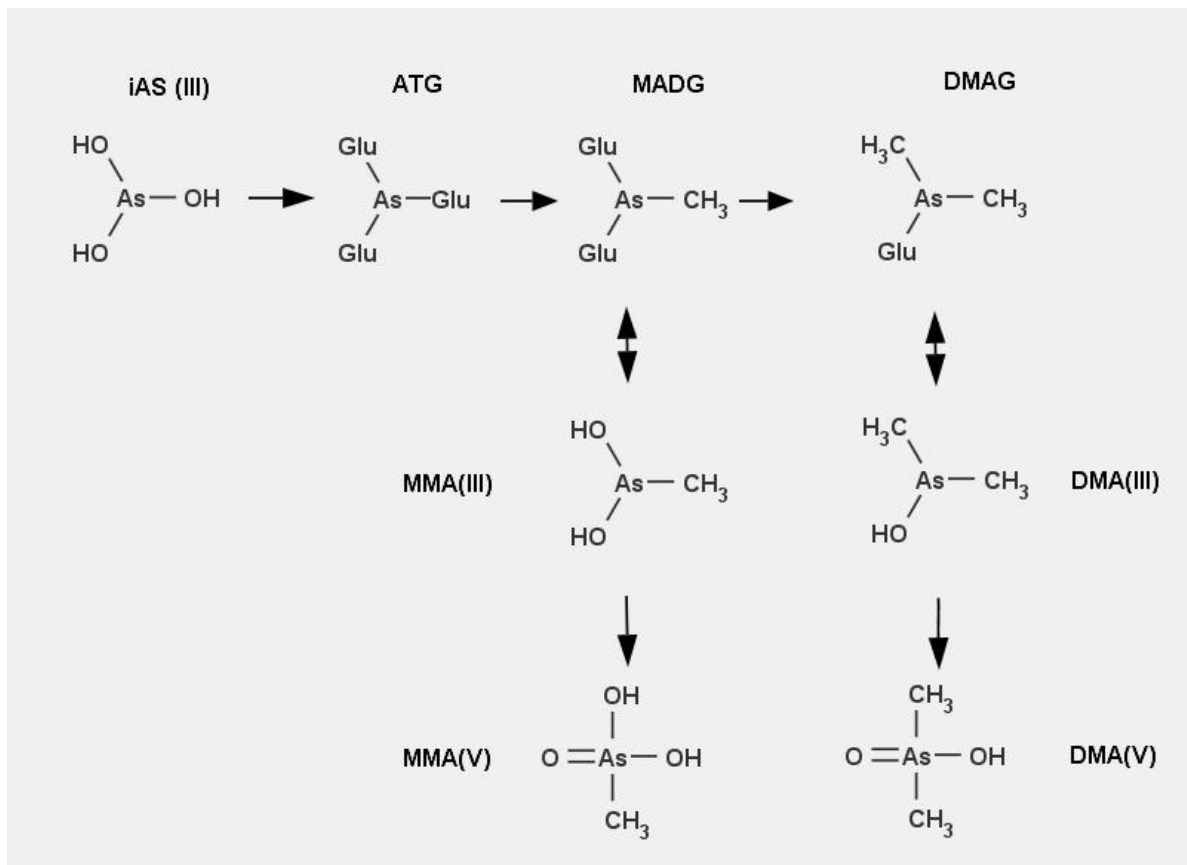


Abbildung 2: Postulierter Metabolismus von anorganischem Arsen unter Bildung von Arsen-Glutathionkonjugaten (MMAIII: monomethylarsonige Säure; MMAV: Monomethylarsonsäure; DMAIII: dimethylarsinige Säure; DMAV: Dimethylarsinsäure; ATG: Arsentriglutathion; MADG: Monomethylarsendiglutathion; DMAG: Dimethylarsenglutathion nach Cohen et al., 2006; Hartwig und Schwerdtle, 2009)

Anorganisches Arsen wird unabhängig vom Aufnahmepfad vor allem als DMA über die Niere in den Urin ausgeschieden (ca. 10-20 % MMA, 60-70 % DMA, anorganisches Arsen 10-30 %). Der Mensch scheidet generell mehr MMA aus als Versuchstierspezies, allerdings mit hohen interindividuellen Unterschieden. Im Gegensatz zu anderen Spezies ist die Clearance von anorganischem Arsen bei Ratten relativ langsam, da es nach der Biotransformation von anorganischem Arsen in der Leber zu einer Akkumulation von DMA in den Erythrozyten kommt. Die Retention in den roten Blutkörperchen ist vermutlich auf eine Bindung trivalenter Arsenverbindungen, insbesondere DMA^{III} , an Hämoglobin zurückzuführen (ATSDR, 2007; Cohen et al., 2006; WHO, 2001).

Die anteiligen Verhältnisse von im Urin ausgeschiedenem Arsen liegen im Durchschnitt bei vielen Bevölkerungsgruppen zwischen 10-20 % MMA und 60-70 % DMA, der Anteil anorganischen Arsens beträgt 10-30 % (EPA, 2010; WHO, 2004). Neben diesen relativ einheitlichen Ausscheidungsmustern findet man bei manchen Bevölkerungsgruppen aber auch starke Abweichungen. So beträgt der Anteil MMA bei manchen Andenbewohnern < 5% und bei Taiwanesen ca. 30 %. Als mögliche Ursachen für die interindividuellen Unterschiede werden genetische Polymorphismen, Lebensalter, Geschlecht, Ernährungsstatus (wie z.B. ernährungsbedingte reduzierte Zufuhr von Methylendonatoren) und Koexposition zu anderen Chemikalien oder Umweltfaktoren diskutiert (NRC, 1999).

5. Toxizität nach wiederholter Belastung (*ERB-relevante, nicht krebserzeugende Wirkung*)

Die Symptome chronischer Arsenintoxikation nach inhalativer und oraler Exposition sind in zahlreichen Übersichtsarbeiten dargestellt (siehe z.B. ATSDR, 2007; EC, 2000; Greim, 2002; Iavicoli et al., 2009; Vahidnia et al., 2007). Die nach inhalativer Exposition beobachteten Effekte werden (zumindest teilweise) auf eine indirekte orale Exposition durch mukoziliäre Clearance und anschließendes Verschlucken zurückgeführt.

Die Effekte bei den niedrigsten berichteten inhalativen Expositionskonzentrationen sind Immuntoxizität und Neurotoxizität.

Immuntoxizität

In vitro :

Eine Vielzahl von Studien untersuchte Effekte von unterschiedlichen Arsenspezies in vitro in verschiedensten Zellen des Immunsystems (Thymozyten, Splenozyten, Makrophagen, unreife dendritische Zellen, multinukleäre Riesenzellen, periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC), Lymphozytensubpopulationen) und fand adverse Effekte in Form von Zytotoxizität, Apoptose, morphologischen Veränderungen, reduzierte metabolische Aktivität, Inhibition von Proliferation und Differenzierung, veränderte Expression von Oberflächenmarkern und Sekretion inflammatorischer Zytokine (EPA, 2010, Tab. C-3, S.514-532). Verschiedene Arsenspezies wurden auf immuntoxische Wirkungen untersucht: in in vitro-Studien an peripheren mononukleären Blutzellen ergab sich dabei für die Inhibition von Zellproliferation und Zytokinproduktion folgende Aktivitätsreihe: MMA(III) > Arsenit (As(III)) > Arsenat (As(V)) > DMA(V) (Di Giampaolo et al., 2004; Di Giocchino et al. 2007). Dagegen war bei zytotoxischen Effekten auf Mausmakrophagen in vitro Arsenit die am stärksten wirkende Substanz (> Arsenat > DMA > MMA; Sakurai et al., 1998). Bei in vivo-Exposition ist eine Umwandlung von Arsenit und Arsenat in methylierte Spezies gezeigt, insofern sind in vivo geringere Unterschiede der toxischen Wirkungen bei Exposition gegenüber Arsenverbindungen unterschiedlicher Wertigkeit zu vermuten.

Tierexperimentelle Daten, inhalativ:

Exposition von Mäusen gegenüber 0, 50 oder 1000 $\mu\text{g As}_2\text{O}_3/\text{m}^3$, entsprechend 0, 19 und 379 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$ (MMAD 2,3-2,5 μm ; 3 h/d, 14 d, 7 Tiere pro Gruppe) bewirkte ex vivo in Kulturen von Milzzellen dieser Tiere eine signifikante und dosisabhängige Suppression der T-Zell-vermittelten Immunantwort gegen Schafserythrozyten (> 70% gegenüber der Kontrolle). Andere Parameter (Zellularität von B- und T-Zellen, Makrophagen und NK-Zellen; B- und T-Zell-Mitogenabhängige Stimulation der Milzzellen; NK-Zellaktivität) waren dagegen auch bei der höheren Expositionskonzentration unbeeinflusst (Burchiel et al., 2009).

In einer älteren Studie (Aranyi et al., 1985) wurde die immuntoxische Wirkung von Arsenitoxid (verringerte Resistenz gegenüber Streptokokkeninfektion) nach einmaliger oder wiederholter (5-facher oder 20-facher) kurzfristiger inhalativer 3 h/d-Exposition von Mäusen gegenüber 125-1000 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$ überprüft. Die niedrigste Effektdosis lag bei 270 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$ (NOAEL 125 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$) nach einmaliger Exposition und bei 500 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$, der NOAEL 250 bei wiederholter Exposition. Diese Studie weist einige konzeptionelle Mängel auf: Mittelwerte aus unterschiedlichen Experimenten werden ohne Streubereich oder Standardabweichung berichtet und es erfolgte keine Bestimmung anderer Parameter von Toxizität. Die Autoren verwei-

sen darauf, dass die Ergebnisse nach 5 Expositionen gegenüber $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nicht konsistent mit anderen Beobachtungen bei der gleichen Konzentration waren, so dass für diese Konzentration eine Wiederholung des Experiments erfolgen musste. Aus den berichteten Daten ergibt sich eine Konzentrations-Wirkungsbeziehung, wie sie in der folgenden Abbildung dargestellt ist:

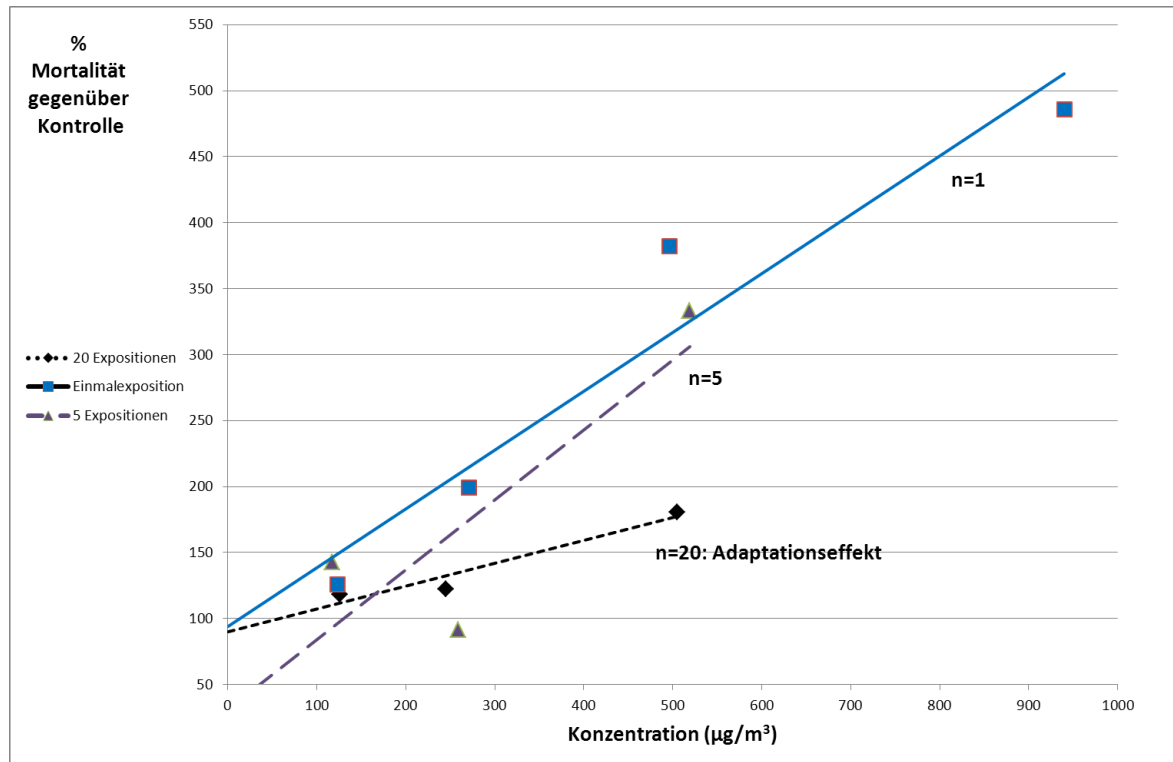


Abbildung 3: Konzentrations-Wirkungszusammenhänge für Immuntoxizität auf Basis der Daten nach Aranyi et al. (1985)

Erfahrungen beim Menschen:

Obwohl eine immuntoxische Wirkung als mechanistischer Aspekt zahlreicher arseninduzierter Effekte inklusive möglicherweise der Kanzerogenität angesehen wird (EPA, 2011; Selgrade, 2007), liegen relativ wenige Untersuchungen zu immuntoxischen Effekten von Arsen bei exponierten Personen vor (EPA, 2010, App. D). Diese Studien untersuchten sehr heterogene Endpunkte (Anzahl von Gesamtlymphozyten, B- und T-Zellen im Blut, Lymphozytenproliferation und deren durchschnittliche Generationszeit, Immunglobulinkonzentrationen im Blut, IL-2, IFN-gamma und TNF-alpha-Release, Chromosomenaberrationen in Lymphozyten) und kommen (bei kleinen untersuchten Kollektiven) zum Teil zu widersprüchlichen Ergebnissen. Möglicherweise sind diese unterschiedlichen Ergebnisse erklärbar durch in vitro-Ergebnisse, nach denen geringe Arsenkonzentrationen zu einer Stimulation der Lymphozytenproliferation führen, während höhere Konzentrationen Inhibition bewirken (Vega et al., 2004). Dennoch sind die Befunde bei der gegebenen Datenlage nicht abschließend bewertbar. Weitere, in EPA (2010) nicht berücksichtigte Studien berichten folgende immuntoxische Effekte bei Humanexposition (in vivo oder in vitro):

- Korrelation von Arsenbelastung (90 Kinder, Mexiko) mit reduzierter Proliferation von PBMC nach Phytohämagglutinin (PHA)-Stimulierung sowie Veränderungen des CD4/CD8-Verhältnisses und erhöhter IL-2 Sekretion (Soto-Pena et al., 2006). Bei der Auswertung auf Basis der Urinkonzentrationen mittels Regressionsanalyse können keine Dosisvergleiche zu den Tierstudien vorgenommen werden.
- Inhibition der PHA-stimulierten Proliferation, Abnahme der Interferon-gamma und TNF-alpha-Freisetzung in PBMC gesunder Donoren durch in vitro Behandlung mit verschiedenen Arsenspezies in Konzentrationen von 0,1 μM und 0,1 mM (Di Giampaolo et al., 2004). Die Autoren beobachteten folgende Abstufung der toxischen Wirkungen: $\text{MMAs}^{\text{III}} > \text{As}^{\text{III}}$ (Arsenit) $> \text{As}^{\text{V}}$ (Arsenat) $> \text{DMAs}^{\text{V}} \gg \text{MMAs}^{\text{V}} = \text{Arsenobetain}$.
- Erhöhte Sensitivität ruhender PBMC, Inhibition der PHA-stimulierten Antwort von PBMC, Abnahme von T-Helferzellen und zytotoxischen T-Lymphozyten bei in vitro Exposition ruhender PBMC gegenüber Natriumarsenit in Konzentrationen bis zu 1 μM . Bei PBMC weiblicher Donoren waren hierfür stärkere Wirkungen im Vergleich zu PBMC von Männern zu beobachten (Basis je 5 Donoren pro Geschlecht). Bei Frauen nahm auch die Anzahl gesamtter T-Zellen sowie die Zahl der T-Helferzellen nach PHA-Stimulation ab, bei Männern dagegen zu (Vega et al., 2004).
- Inhibition der Proliferation sowie verstärkte Autophagozytose durch Arsenit wurde in lymphoblastoiden Zelllinien von verschiedenen Donoren beobachtet (Bolt et al., 2010). Bei dieser Studie waren nur geringe Intraspeziesunterschiede ersichtlich.

Neurotoxizität

Bei beruflicher Exposition wurden bei Konzentrationen von 50 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$, überwiegend in Form von Arsenitoxid, in mehreren Studien systemische neurotoxische Effekte beschrieben:

Blom et al. (1985) untersuchten 47 Arbeiter einer schwedischen Kupferschmelze (Rönnskärsverken), die in den letzten 7 Jahren vor der Erhebung der Daten gegenüber 50 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$, davor bis zu 500 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$ exponiert waren (Gesamtexpositionsduer 8-40 Jahre). Bei den exponierten Personen war im Vergleich zu 50 altersangepassten, nichtexponierten Kontrollen die Nervenleitgeschwindigkeit peripherer motorischer Nerven vermindert (subklinische periphere Neuropathie). Bei einer Folgeuntersuchung wurden die Effekte bestätigt und eine Verstärkung der Effekte (im Vergleich zu den Kontrollen) mit zunehmender Dauer (bei der niedrigen Expositionshöhe) beobachtet sowie signifikante sensorische neuropathische Effekte festgestellt (Lagerkvist und Zetterlund, 1994). Auch wenn ein Einfluss der früheren, höheren Expositionen nicht ausgeschlossen ist, lässt die Progredienz der Effekte während der follow-up-Phase mit niedriger Arsenexposition 50 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$ als Effektkonzentration plausibel erscheinen. Eine relevante Mischexposition mit Blei wurde ausgeschlossen.

Eine Untersuchung an 70 Arbeitern eines slowakischen Kraftwerks erbrachte ähnliche Ergebnisse: Bei 13 Personen wurden nach durchschnittlich 22,3-jähriger Exposition gegenüber Jahresmitteln von 4,6-142,7 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$ (allerdings mit hohen Spitzenwerten bis zu 16 mg/m^3) Symptome einer sensorischen und motorischen Polyneuropathie festgestellt, bei 10 Personen ein pseudoneurasthenisches Syndrom und bei 6 Personen toxische Enzephalopathie. Die Betroffenen zeigten auch andere Symptome einer Arsenintoxikation (Buchancova et al., 1998).

Bei Untersuchung einer kleinen Kohorte von Arbeitern einer Kupferschmelze in Polen (36 Exponierte, 16 Kontrollen) wurden bei Arsenkonzentrationen von $18,5 \pm 2 \mu\text{g As}/\text{m}^3$ vermehrt subjektive Symptome von Neurotoxizität (Kopfschmerz, Schwindel, Reizbarkeit, Konzentrationsprobleme), abnormale EEG-Veränderungen und veränderte evozierte Potenziale sowie Veränderungen in elektroneurographischen Untersuchungen (Nervenleitgeschwindigkeit, La-

tenz und Amplitude) beobachtet (Halatek et al., 2009). Wegen einer Mischexposition mit Blei (ca. 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) und ungenügender Darstellung der Effekte sowie fehlender Signifikanzauswertung sind die Befunde aber nur unterstützend für die älteren Befunde bei wenig höherer Exposition zu werten.

Andere Endpunkte

In der genannten polnischen Studie (Halatek et al., 2009) korrelierte die Ausscheidung von Arsen im Urin mit Biomarkern für Nierenfunktionsstörungen (retinolbindendes Protein und β -Mikroglobulin im Urin). Wegen der Mischexposition mit Blei wird der Befund jedoch nicht quantitativ berücksichtigt.

Einen Zusammenhang zwischen Arsenbelastung und Nierenfunktionsmarkern fanden auch Huang et al. (2009): der Gehalt an N-Acetylglukosaminidaseaktivität im Urin war positiv mit Arsen- (und auch Cadmium)-konzentrationen im Urin korreliert. Die Autoren fanden auch positive Korrelationen für Malondiadehyd und 8-OHdG als Indikatoren für oxidativen Stress. Arsen- und Cadmiumbelastungen zeigten additive Wirkungen.

Lagerkvist et al. (1986; 1988) untersuchten bei dem schwedischen Kollektiv auch kardiovaskuläre Effekte und beobachteten im Vergleich zu 48 Kontrollen einen verringerten Blutdruck in peripheren Gefäßen sowie eine höhere Prävalenz für Raynaud's Phänomen. Wiederum ist ein Einfluss mehrerer Jahre zurückliegender höherer Exposition (bis zu 500 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$) nicht auszuschließen, jedoch trat im Vergleich zu früheren Beobachtungen nach Reduktion der Exposition eine leichte Verbesserung der Effekte auf, was eine zumindest teilweise Reversibilität und die Wertung der mehrjährigen niedrigen Expositionen als Effektkonzentration schließen lässt.

6. Gentoxizität

in vitro

In Bakterien wurde überwiegend keine mutagene Aktivität von As^{III} - und As^{V} -Verbindungen beobachtet. In einigen Tests zu primärer Gentoxizität¹ in Form mutagener Wirkung in verschiedenen Säugerzellsystemen wurden zwar positive Effekte für As^{III} dokumentiert (humane Fibroblasten, L5178Y-Mauslymphomzellen, CHO-Hamsterzellen), allerdings z.T. bei zytotoxisch wirkenden Konzentrationen. Es liegen aber auch negative Befunde in anderen Testsystemen vor (SHE und V79 Hamsterzellen). Zahlreiche Studien berichten die Induktion von Chromosomenaberrationen (Chromosomenbrüche, Endoreduplikationen, Fragmentierungen, Deletionen), Schwesterchromatidaustauschen (SCE) und Mikronuklei durch Arsenite und Arsenate, wobei bei niedrigen Konzentrationen aneugene Wirkung beobachtet wird, während bei höheren Konzentrationen klastogene Effekte auftreten. Aneuploidien, Genamplifikationen und Zelltransformationen wurden bei ähnlichen Arsenitkonzentrationen ($\leq 1 \mu\text{g}/\text{ml}$) wie Chromosomenaberrationen induziert. In Kombination mit anderen gentoxischen Substanzen und UV-Licht wird speziell für As^{III} eine synergistische gentoxische Wirkung beschrieben. Arsen verstärkt hierbei die Wirkung von Substanzen, die Punktmutationen auslösen. Weiterhin verstärkte es in Gegenwart von UV-Licht die Induktion von Mutationen, Chromosome-

¹ Differenzierung primäre/ sekundäre Gentoxizität nach Leitfaden, Abschnitt 2.2. Primäre Gentoxizität: unmittelbare DNA-Interaktion durch Muttersubstanz (direkt) bzw. Metaboliten (indirekt), z.B. Addukte, Mutationen. Sekundäre Gentoxizität: initialer Schritt findet nicht an DNA statt (z.B. oxidativer Stress, Interferenz mit mitotischem Prozess etc.) (AGS, 2008)

naberrationen und Mikrokernen. (ATSDR, 2007; Beyersmann und Hartwig, 2008; Gebel, 2001; Greim, 2002; Hartwig und Schwerdtle, 2009; IARC, 2004; NRC, 1999; Rossman, 2003; WHO, 2001).

Singh and DuMond (2007) berichten neben Änderungen im Methylierungsmuster auch mutagene Wirkung in Kulturen von Leydigzellen von Mäusen (bestimmt in Konzentrationen von 1-1000 ng/ml mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) mit mutationssensitiven Zufallsprimern). Die Autoren führen den fehlenden Nachweis mutagener Wirkung in früheren Studien (s.o.) auf deren Beschränkung auf ausgewählte Indikatorgene zurück, was jedoch Mutationen in anderen Bereichen nicht ausschließt. Diese Ergebnisse sollten allerdings noch hinsichtlich der betroffenen Loci präzisiert und vor allem in anderen Zellsystemen bestätigt werden.

Eine bislang überwiegend angezweifelte Wechselwirkung von Arsen mit der DNA wurde von Andrewes et al. (2003) sowie Kitchin und Conolly (2010) gezeigt. Die Autoren beobachteten bei in vitro-Versuchen in zellfreien Systemen (an Nitrocellulose gebundener DNA) eine DNA-schädigende Wirkung in Form einer Induktion von DNA-Brüchen durch di- und trimethylierte Arsine, welche allem Anschein nach auch aus DMA in Gegenwart von NADH oder NADPH oder aus TMAO in Gegenwart von Thiolen gebildet werden können. Ob diese Arsine auch in vivo in relevantem Umfang gebildet werden, ist aber noch unklar.

Untersuchungen zur Quantifizierung genotoxischer Effekten der verschiedenen Arsenspezies in CHO-Zellen ergaben bezüglich Induktion von Mikrokernen, Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustauschen die folgende Potenzreihe: $\text{DMA}^{\text{III}} > \text{MMA}^{\text{III}} > \text{As}^{\text{III}} \sim \text{As}^{\text{V}} > \text{MMA}^{\text{V}} > \text{DMA}^{\text{V}} > \text{TMAO}^{\text{V}}$. Vermutlich spielt hierbei die Aufnahme in die Zelle eine wichtige Rolle: die zelluläre Aufnahme variierte je nach Arsenspezies stark: in den verwendeten CHO-Zellen betrug die zelluläre Aufnahme für DMA^{III} 10 %, für MMA^{III} , As^{III} und As^{V} 2 % sowie für MMA^{V} und DMA^{V} nur 0,03 % (Dopp et al., 2004). Davon abweichende Aufnahme-raten von As^{III} und As^{V} in anderen Zellsystemen könnten für die häufig beobachteten Aktivitätsunterschiede dieser beiden Arsenspezies verantwortlich sein (Dopp et al., 2005). So fanden z.B. Kligerman et al. (2003) bei ihren Untersuchungen zur Induktion von Chromosomenaberrationen in humanen peripheren Lymphozyten folgende Potenz-Rangfolge: $\text{MMA}^{\text{III}} > \text{DMA}^{\text{III}} > \text{As}^{\text{III}} > \text{As}^{\text{V}} > \text{MMA}^{\text{V}}$ und DMA^{V} . SCE wurden erst bei höheren Konzentrationen induziert als Chromosomenaberrationen ($\text{As}^{\text{III}} > \text{As}^{\text{V}} > \text{MMA}^{\text{III}}$) hierbei waren MMA^{V} , DMA^{V} und DMA^{III} inaktiv. Die Analyse von Doppelstrangbrüchen in Lymphozyten (Comet-Assay) ergab die gleiche Rangfolge hinsichtlich der Potenz wie von Dopp et al. (2004) berichtet (Wang et al., 2002).

in vivo

In Ratten und Mäusen induzierte Arsenit Chromosomenaberrationen und Mikrokerne. Teilweise waren schon bei 0,1 mg/kg über 30 Tage bzw. 2,5 mg/kg über 6 Tage Effekte zu beobachten (Chromosomenaberrationen bei Swiss Albino Mäusen). Arsenit bewirkte keine dominanten Letalmutationen. Bei Mäusen, die über 26 Monate gegen 500 µg Arsen/l Trinkwasser exponiert waren, wurden bei bis zu 75% der Tiere singuläre oder multiple Mutationen im p53-Gen beobachtet. Mäuse, denen eine Methyl-defiziente Diät verabreicht wurde, zeigten bei Arsenitexposition über das Trinkwasser (130 Tage, bis zu 14,6 mg/kg · d) eine dosisabhängig erhöhte Hypomethylierung sowie eine verminderte Methylierungsfrequenz innerhalb der Promotor-Region des Ha-ras-Gens. Die meisten Studien wurden mit Arseniten durchgeführt, Untersuchungen zu As^{V} -Verbindungen liegen nur vereinzelt vor, diese berichten aber ein qualitativ vergleichbares Wirkungsprofil.

In zahlreichen Untersuchungen am Menschen, die über das Trinkwasser exponiert waren, wurde eine erhöhte Frequenz an Mikrokernen, SCE oder Chromosomenaberrationen in den

peripheren Lymphozyten, Wangenschleimhautzellen oder in Urothelzellen beobachtet. Mutationen im HPRT-Gen (primäre gentoxische Wirkung) waren meist nicht statistisch signifikant erhöht. Auch in Untersuchungen an inhalativ exponierten Arbeitern wurden Chromosomenaberrationen und HPRT-Mutationen beobachtet, jedoch z.T. in Mischexposition mit anderen gentoxischen Substanzen.

Untersuchungen zu Mutationen von Tumorsuppressorgenen und/oder Onkogenen in Tumorbiospien arseninduzierter Tumore kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Zum Teil wurden in Tumoren vermehrt p53-Mutationen beobachtet (z.B. bei einigen Harnblasentumoren), in anderen Fällen ließ sich dies nicht bestätigen (ATSDR, 2007; Gebel, 2001; Greim, 2002; Hartwig und Schwerdtle, 2009; IARC, 2004; Mahata et al., 2004; NRC, 1999; WHO, 2001).

In den oben referierten Befunden aus Übersichtsarbeiten wurden einige neuere Studien noch nicht berücksichtigt, die ergänzend zu berichten sind:

Bei 70 gegenüber Arsen exponierten Arbeitern in polnischen Kupferminen ($6-80 \mu\text{g As/m}^3$) wurden im Vergleich zu 83 Kontrollen vermehrt Mikronuklei in peripheren Lymphozyten und Mundschleimhautzellen beobachtet. Es war aber keine Korrelation zu der internen Arsenbelastung (Zehennägel) erkennbar. Bei einer Paralleluntersuchung an Arbeitern einer Kupfermine in Chile ergab sich im Vergleich zu den Kontrollen kein Zusammenhang zwischen interner Arsenexposition und der Häufigkeit von Mikronuklei in Lymphozyten (Lewinska et al., 2007).

Bei einer Untersuchung an indischen Glashüttenarbeitern (Arsen-Luftkonzentrationen nicht berichtet) zeigte sich im Vergleich zu Kontrollen ein vermehrtes Auftreten von Mikronuklei in Wangenepithelzellen sowie DNA-Schäden (auf Basis des Comet-Assay) in peripheren Lymphozyten. Hierbei ergaben sich auch eine signifikante positive Korrelation zwischen der Effektstärke und der Arsenbelastung im Blut sowie der Expositionsdauer (Vuyyuri et al., 2006).

Wen et al. (2008) untersuchten bei 51 Arbeitern einer chinesischen Arsenhütte und 23 Kontrollen mittels der PCR-Methode Mutationen im p53 Gen. Die Arsenbelastung wurde mittels des Uringehaltes abgeschätzt. In der höher exponierten Gruppe (Mittel: $1107 \mu\text{g As/l Urin}$) waren Mutationen im p53-Gen signifikant erhöht, bei niedrigerer Exposition ($436 \mu\text{g As/l Urin}$) wurde das Signifikanzniveau noch nicht erreicht. Gleiches galt auch für die ebenfalls untersuchte 8-OHdG-Konzentration im Urin. Mutationen im p53-Gen zeigten sich nur im Exon 5, nicht aber im Exon 8. Es ergaben sich auch signifikante Korrelationen zwischen individueller Arsenbelastung und der p53-Mutationsrate sowie der 8-OHdG-Konzentration im Urin. Es lagen offensichtlich sehr hohe Arsenexpositionen vor: aus den Urinbelastungen lassen sich gemäß der Relation Luftkonzentration = $0,0064 \times \text{Uringehalt}^{1,942}$ (WHO, 2001) mittlere Expositionskonzentrationen von $5200 \mu\text{g/m}^3$ für die höher exponierte Gruppe und $850 \mu\text{g/m}^3$ für die niedriger exponierte Gruppe abschätzen.

Banerjee et al. (2008) beobachteten eine verminderte DNA-Reparaturkapazität sowie eine erhöhte Rate an Chromosomenaberrationen bei Personen mit arseninduzierten Hautläsionen im Vergleich zu nicht affizierten Individuen und Kontrollen. In einer anderen Untersuchung wurden signifikant vermehrt DNA-Schäden (im Comet-Assay) in Lymphozyten bei über das Trinkwasser gegenüber Arsen exponierten Personen im Vergleich zu niedriger exponierten Kontrollen ($247,2 \mu\text{g/L}$ vs. $7,7 \mu\text{g/L}$) beobachtet (Basu et al., 2005). Diese Autorengruppe berichtet in Bestätigung früherer Befunde ein signifikant, ca. 5-fach vermehrtes Auftreten von Mikronuklei in Lymphozyten, Zellen der Mundschleimhaut und des Urothels bei Exposition gegenüber Arsen im Trinkwasser (Basu et al., 2004).

Chanda et al. (2006) beschreiben eine Hypermethylierung der Promoterregion des p53 in Abhängigkeit von der Arsenexposition über Trinkwasser (mit Dosis-Wirkungsbeziehung) und in

Patienten mit arseninduziertem Hautkrebs (im Vergleich zu anderen Hautkrebspatienten). Allerdings zeigte eine kleine Zahl von Individuen mit hoher Arsenbelastung eine Hypomethylierung. Eine Hypermethylierung trat auch in einem Apoptose-assoziierten Gen (death-associated protein kinase, DAPK) in Blasenkrebspatienten mit hoher Arsenexposition im Vergleich zu Blasenkrebspatienten mit niedriger Arsenexposition auf. Marsit et al. (2006) fanden Hypermethylierungen von weiteren Tumorsuppressorgenen (RASSF1A und PRSS3) in Patienten mit Blasenkrebs. Es ergab sich auch eine Assoziation mit der internen Arsenbelastung auf Basis der Gehalte in Fußnägeln. Hypermethylierung der DNA kann die genomische Instabilität fördern und die Expression dieser Tumorsuppressorgene verändern (Rossman, 2003; Liu und Waalkes, 2006).

Bei einer vergleichenden Studie von gesunden Personen und Blasenkrebspatienten wurden (neben höherer Arsenausscheidung) erhöhte Werte von 8-OHdG im Urin gefunden, dieser Effekt war unabhängig vom Raucherstatus (Chung et al., 2008).

Bereits nach 20 Tagen zeigte sich in der Blase von Ratten, die gegenüber 0,02% DMAV im Trinkwasser exponiert waren, ein signifikanter Anstieg an 8-OHdG, eine Zunahme des Proliferating Cell Nuclear Antigens (PCNA) sowie apoptotischer Wirkung. MMAV war jeweils weniger aktiv, die Effekte erreichten nicht das Signifikanzniveau. In der Leber war TMAOV die wirksamste Substanz (Kinoshita et al., 2007).

7. Kanzerogenität

7.1 Tierexperimentelle Daten

inhalativ

Studien mit inhalativer Exposition von Tieren gegenüber anorganischen oder organischen Arsenverbindungen liegen nicht vor. Durch intratracheale Instillation von Arseniten und Arsenaten wurden in Hamstern vermehrt Lungentumore (Adenome und/oder Karzinome) erzeugt (ATSDR, 2007; IARC, 2004).

oral

Trotz einer relativ umfangreichen Datenbasis es bislang noch nicht gelungen, ein Tiermodell zu etablieren, das die Humansituation adäquat widerspiegelt.

Anorganische Arsenverbindungen

In vielen älteren Langzeitversuchen, die hier nicht referiert werden, wurde keine krebserzeugende Wirkung beobachtet (IARC, 1980).

Sprague-Dawley-Ratten wurden mit dem Trinkwasser 2 Jahre gegenüber Natriumarsenit in Konzentrationen von 0, 50, 100, 200 mg/L exponiert. Bei den behandelten Tieren wurden vereinzelt Lungenadenome und -karzinome, Nierenadenome, -papillome und -karzinome und

Harnblasenkarzinome induziert. Die Effekte waren weder statistisch signifikant noch dosisabhängig (Soffritti et al., 2006).

Arnold et al. (2006) berichten in Abstraktform, dass 100 µg/g Arsenat im Trinkwasser (nach Angabe der Autoren ca. 10 mg/kg · d) über 10 Wochen bei Fischer-344-Ratten bereits nach einer Woche zu Hyperplasien in der Harnblase geführt hatte. Eine Zunahme des Effekts bei längeren Expositionszeiten war hierbei zu beobachten.

Natriumarsenat führte bei Verabreichung von 500 µg Arsen/l (0,5 ppm) Trinkwasser für 26 Monate) bei weiblichen C57BL/6J-Mäusen zu erhöhten Tumorinzidenzen in Lunge, Gastrointestinaltrakt, Leber, Milz, Reproduktionsorganen, Haut, Knochen und Auge. Bei den Kontrolltieren traten keine Tumore auf. Bei einer Parallelstudie mit Metallothionin-knockout-Mäusen war die Tumorinzidenz insgesamt niedriger als beim C57Bl/6J-Stamm (Ng et al., 1999). Es werden dort aber keine Angaben z.B. zu klinischen Parametern, Futter- und Trinkwasseraufnahme, histopathologischen Befunden gemacht (erweiterter Tagungsbericht). Aus diesem Grund kann diese Studie nicht abschließend bewertet werden (IARC, 2004; Waalkes et al., 2004a).

Männliche A/J-Mäuse erhielten Natriumarsenat in Konzentrationen von 0, 1, 10, 100 ppm mit dem Trinkwasser über 18 Monate. Natriumarsenat induzierte dosisabhängig Lungentumore. Die Anzahl der tumortragenden Tiere, der Tumore pro Tier und die Größe der Lungentumore war bei den exponierten Tieren dosisabhängig und signifikant gegenüber den Kontrolltieren erhöht, allerdings zeigt sich dieser Stamm als besonders sensitiv für die Entstehung von Lungentumoren (Cui et al., 2006).

In einer subchronischen Studie an transgenen K6/ODC-Mäusen, die Natriumarsenit über 5 Monate mit dem Trinkwasser verabreicht bekamen (10 mg/L), wurde eine erhöhte Inzidenz an Plattenepithelzelltumoren der Haut beobachtet. Bei K6/ODC-Mäusen handelt es sich um Tiere, die auf Grund einer erhöhten Expression der Ornithindecaboxylase besonders sensitiv auf die Induktion von Hauttumoren reagieren (Chen et al., 2000).

Organische Arsenverbindungen

MMA^V führte bei chronischer oraler Applikation weder bei Mäusen noch bei Ratten zu einer erhöhten Tumorinzidenz. Bei Fischer-344 Ratten trat eine erhöhte Inzidenz an GST-P-positiven Leberfoci auf (Arnold et al., 2003; Shen et al., 2003).

Bei Fischer-344 Ratten induzierte nach oraler Exposition gegenüber DMA^V Harnblasentumoren, insbesondere bei höheren Konzentrationen, welche Zytotoxizität mit Nekrosen verursachten, gefolgt von regenerativer Proliferation (Arnold et al., 2006; Wei et al., 2002). MMA^V und DMA^V wirkten auch als Tumorpromotoren (Kinoshita et al., 2007).

Transplazentare Exposition (Mäuse)

Bei in utero exponierten männlichen Nachkommen von C3H Mäusen war ein dosisabhängiger Anstieg an hepatozellulären Karzinomen sowie Nebennierenadenomen zu beobachten. Weibliche Nachkommen wiesen einen dosisabhängigen Anstieg der Tumore der Ovarien und Lunge auf (Waalkes et al., 2003). Die transplazentare kanzerogene Wirkung von Natriumarsenit wurden in einem weiteren Mäusestamm (CD1-Mäusen) bestätigt (Waalkes et al., 2006a, b). Auffallend ist, dass bei in utero-Exposition keine Hauttumore induziert wurden, auch nicht bei postnataler Behandlung mit dem Tumorpromoter TPA (Waalkes et al., 2004b).

dermal

Studien mit dermaler Exposition von Tieren gegenüber anorganischen oder organischen Arsenverbindungen liegen nicht vor.

Zelltransformation

Eine Übersicht zur transformierenden Wirkung von Arsenit und Arsenat in verschiedenen Zellkultursystemen in vitro (Hamster- und Mäusezellen) findet sich in Übersichtsarbeiten, z.B. ATSDR (2007) oder WHO (2001).

Jensen et al. (2009) zeigten bei einer menschlichen Urothelzelllinie bei 52-wöchiger Exposition gegenüber 1 μ M Arsenat oder 50 nM MMA maligne Transformation mit Tumorwachstum in Mäusen. Im Verlauf einer in vitro-Langzeitexposition (bis zu 18 Wochen) einer humanen Prostataepithel-Stammzell/Vorläuferzelllinie gegenüber Arsenit wurde ebenfalls morphologische Transformation beobachtet. Bei Transplantation in Nacktmäuse bildeten sich undifferenzierte maligne Tumore, welche hochinvasiv waren und metastasierten (Tokar et al., 2010).

7.2 Humandaten

Zielorgan der kanzerogenen Wirkung nach inhalativer Exposition gegenüber anorganischen Arsenverbindungen ist vor allem die Lunge. Bei inhalativer Exposition wurden auch systemische kanzerogene Wirkungen in den Verdauungsorganen, dem Urogenitaltrakt (inkl. Blase), der Haut und den Knochen berichtet (WHO, 2001). Diese Endpunkte wurden aber in den vorliegenden Studien nicht durchgängig erfasst und es liegen widersprüchliche Daten aus verschiedenen Studien vor. Aus diesem Grund sind diese weiteren Lokalisationen den Effekten in der im Vergleich zur Lunge als weniger abgesichert zu betrachten, geben aber dennoch Hinweise auf systemische Wirkungen nach inhalativer Exposition.

Eine Darstellung der bereits in Übersichtsarbeiten referierten Untersuchungen wird an dieser Stelle nicht vorgenommen, gute Übersichten dieser epidemiologischen Daten liefern z.B. ATSDR (2007), EC (2000); Greim (2002) sowie Tapio und Grosche (2006).

Mehrere Untersuchungen an beruflich inhalativ exponierten Kollektiven konnten die kanzerogene Wirkung von Arsen bei inhalativer Exposition belegen. Zentrale Bedeutung haben die Kohorten von Arbeitern der Asarco-Kupferhütte in Washington, USA (Enterline et al., 1987) und der Anaconda-Kupferhütte in Montana, USA (Lee-Feldstein et al., 1983, 1986) sowie Daten aus einem schwedischen Kollektiv von Kupferhüttenarbeitern (Järup et al., 1989). Die Arbeiter waren meist gegen Arsen trioxid exponiert. In diesen Studien wurden für die Gesamtkohorten SMR für Lungenkrebs im Bereich von 150-400 beobachtet und Dosis-Wirkungsbeziehungen für Subkategorien mit unterschiedlicher kumulativer Arsenexposition aufgezeigt. Updates zur Asarco- (Enterline et al., 1995) und Anaconda-Kohorte (Lubin et al., 2000) bestätigen die Beobachtungen der früheren Studien. In diesen Untersuchungen wurde Rauchen als Störfaktor zwar nicht explizit berücksichtigt, jedoch zeigte der Vergleich der Kontrollkollektive und der exponierten Personen keine erhöhten Raten für durch Rauchen verursachte nichtkanzerogene Effekte (Atemwegserkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen), so dass generell ein vergleichbares Rauchverhalten der Exponierten und der Kontrollpersonen unterstellt wird. Ein möglicher synergistischer Einfluss des Rauchens auf das Lungenkrebsrisiko bei arsenexponierten Individuen, wie er bei oraler Arsenexposition in einigen Studien beobachtet werden konnte (Hassauer und Kalberlah 1999, inkl. Addendum von Schuhmacher-Wolz und Schneider, 2008), kann allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Eine Kohorten und zwei Fall-Kontrollstudien an chinesischen Bergarbeitern von Zinnminen beschreiben gleichfalls einen dosisabhängigen Anstieg der Lungenkrebsfälle (Qiao et al., 1997; Chen und Chen, 2002; Taylor et al., 1989).

Eine aktuellere Bewertung von Lubin et al. (2008) an der Anaconda-(Montana)-Kohorte bestätigte die früheren Befunde. Es ergab sich für die Gesamtheit von 446 beobachteten Fällen eine SMR für Lungenkrebs von 1,56 (signifikant, Konfidenzintervall 1,4-1,7, mittlere kumulative Exposition $3,7 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{Jahre}$), unter Restriktion auf 261 Fälle mit besserer Definition der Exposition eine SMR von 1,87 (1,7-2,1, mittlere kumulative Exposition $5,4 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{Jahre}$). Diese Werte sind vergleichbar zu den von Lubin et al. (2000) erhaltenen SMR (1,58 bzw. 1,91). Es ergaben sich weiterhin eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei Kategorisierung sowohl in mittleren Arsenkonzentrationen ($0,29 - 0,65 \text{ mg/m}^3$) als auch kumulativer Arsenexposition ($0,47-21,9 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{Jahre}$). Die Auswertung zeigte, dass kurzfristig hohe Konzentrationen zu einem höheren Krebsrisiko führen als längerfristig niedrigere Konzentrationen bei gleichem Konzentrations-Zeit-Produkt ($c \times t$).

Beispielhaft werden in der folgenden Tabelle 1 die SMR auf Basis der kumulativen Arsenexposition gezeigt.

Tabelle 1: SMR für Lungenkrebs der Anaconda-Kohorte (Montana, USA) in Abhängigkeit von kumulativer Exposition gegenüber Arsen (Lubin et al., 2008)

Kumulative Arsenexposition ($\text{mg/m}^3 \cdot \text{Jahre}$)	Fallzahlen	SMR	Konfidenzintervall (95 %)	SMR (adjustiert)*	Konfidenzintervall (95 %)
< 0,75	62	0,97	0,8-1,3	0,84	0,6-1,1
0,75-1,99	96	1,50	1,2-1,8	1,28	1,0-1,6
2,0-4,9	74	1,35	1,1-1,7	1,08	0,9-1,4
5,0-9,9	83	1,49	1,2-1,8	1,11	0,9-1,4
10,0-14,9	84	2,40	1,9-3,0	1,68	1,4-2,1
≥ 15	47	3,62	2,7-4,8	2,35	1,8-3,1

*: korrigiert um periodische Schwankungen der SMR im Zeitraum vor 1960 bis nach 1970 sowie ethnische Unterschiede

Lundström et al. (2006) konnten im Rahmen einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie an Arbeitern einer schwedischen Bleihütte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Arsenexposition und erhöhtem Lungenkrebsrisiko nachweisen: die Arsenexposition der Fälle war signifikant höher als bei den ebenfalls exponierten Kontrollen (kumulierte Exposition: Medianwert für die 40 Fälle: 6250 mg und für die 114 Kontrollen: 3000 mg), ebenso bei alleiniger Betrachtung von Rauchern. Die Blutbleigehalte der Fälle waren geringfügig niedriger als bei den Kontrollen. Die Studie stützt die Beobachtungen der anderen Studien, ist jedoch nicht als Basis für eine weitere Risikoabschätzung geeignet, u.a. wegen der Mischexposition gegenüber anderen Metallen (u.a. Nickel), Stäuben und Gasen.

Jones et al. (2007) beschreiben ebenfalls eine erhöhte Lungenkrebsmortalität für Arbeiter einer englischen Zinnhütte in Abhängigkeit von der Arsenexposition. Eine signifikante Risikohöherung war auf Basis einer gewichteten kumulativen Exposition erkennbar. Die Autoren geben an, dass das zusätzliche relative Risiko der Arbeiter mit zunehmender Zeitdauer seit Expositionsende und zunehmendem Lebensalter abnimmt, ohne weitere Gründe für diese Beobachtung zu benennen. Denkbar ist nach Sorahan (2009), welche in einer weiteren Kohorte

einen ähnlichen Effekt beobachteten, ein sehr starker Einfluss früher Expositionen. Der Einfluss des Rauchens konnte in dieser Studie von Jones et al. (2007) nicht quantifiziert werden, weiterhin lag Mischexposition gegenüber anderen Metallen vor (Cadmium, Blei, Antimon, Polonium²¹⁰).

Exposition von Anwohnern von Arsenemittenten

Eine Untersuchung an einem Kollektiv aus der Umgebung eines slowakischen Kohlekraftwerks zeigte ein erhöhtes Risiko für nicht-melanöse Hauttumore, wobei das Risiko mit zunehmendem Abstand zum Kraftwerk abnahm (Pesch et al., 2002). Vergleichbare Befunde wurden in einer weiteren Studie von Bencko et al. (2003) erhalten. Insgesamt können mögliche kanzerogene Effekte in der Umgebung von Arsenemittenten aber nicht abschließend bewertet werden: es liegen widersprüchliche Daten hinsichtlich lungenkanzerogener Effekte und anderer Lokalisationen vor. Weiterhin ist die statistische Aussagekraft der Studien zu gering, um geringe Anstiege der Krebsraten zu detektieren (EA, 2008; WHO, 2001).

Orale Exposition

Nach oraler Aufnahme wurden Tumore der Haut sowie an verschiedenen inneren Organen (Blase, Lunge, Leber, Niere) beschrieben (ATSDR, 2007; EC, 2000; EPA, 2010; Greim, 2002; IARC, 2004; Kapaj et al., 2006; Liu und Waalkes, 2008; Mink et al., 2008; NRC, 2001; WHO, 2001). Mehrere Berichte weisen auch auf die Prostata als Zielorgan oraler Exposition hin (Benbrahim-Tallaa und Waalkes, 2008; Benbrahim-Tallaa et al., 2007). Nach einer Neubewertung der IARC gilt die kanzerogene Wirkung von anorganischen Arsen-Verbindungen für Lunge, Haut und Blase als gesichert (sufficient evidence), für Niere, Leber und Prostata liegt eine „limited evidence“ vor (Straif et al., 2009).

Individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit

Anorganisches Arsen wird im Körper zu MMA^V und DMA^V, den weniger toxischen Ausscheidungsprodukten, verstoffwechselt. Als intermediäre Produkte werden MMA^{III} und DMA^{III} gebildet, die eine höhere (gen-)toxische Wirkung als anorganisches Arsen aufweisen. Unterschiede in der metabolischen Kapazität können dazu führen, dass sich die Verhältnisse der einzelnen Arsenspezies im Urin einzelner Individuen unterscheiden. Es treten zum Teil große interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der Menge der gebildeten Methylmetabolite auf (siehe Abschnitt 4).

Es wurden verschiedene Studien durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich Unterschiede in der Methylierungskapazität auf das Tumorrisiko auswirken. Es liegen mehrere Studien zum Zusammenhang zwischen Haut- bzw. Blasenkrebs und der Methylierungskapazität bei niedriger und hoher Arsenexposition über das Trinkwasser vor (Chen et al., 2003a,b; Chung et al., 2008; Hsueh et al., 1997; Pu et al., 2007; Steinmaus et al., 2006; 2000). Diese Studien zeigten durchgängig, dass eine höhere relative Konzentration von MMA bei niedriger DMA-Konzentration (in den Studien erfolgte keine Unterteilung nach Wertigkeit) im Urin mit einem erhöhten Tumorrisiko für Haut und Harnblase einhergeht. Bei diesen Studien wurde eine qualitative und quantitative Analyse der im Urin befindlichen Arsenmetabolite durchgeführt und dieses Ergebnis mit den Daten zur Tumorinzidenz verglichen. Untersuchungen zu den Ursachen der beobachteten Unterschiede in der Methylierungskapazität wurden aber nicht vorgenommen.

Die Sensitivität hinsichtlich kanzerogener Wirkungen nach oraler Exposition kann nach den Befunden verschiedener Untersuchungen durch den Genotyp des Individuums beeinflusst werden: Polymorphismen im CYP1A1- (Genotyp *2A) und GSTM1-Gen (null Genotyp) füh-

ren jeweils zu einem (nichtsignifikant) erhöhtem Risiko für Lungentumore, welches sich bei gleichzeitig auftretenden Polymorphismen additiv auswirkte und Signifikanzniveau erreichte (Zusatzrisiko 2,51, 1,07-5,40)(Adonis et al., 2005).

Chung et al. (2009) beobachteten bei einer Untersuchung an 208 Personen aus einer Region mit hoher Arsen-Trinkwasserbelastung einen Zusammenhang zwischen dem prozentualen Anteil von MMA im Urin und Krebsrisiko. Hierbei waren Polymorphismen der As^{III}-Methyltransferase mit den prozentualen MMA- und DMA-Anteilen an der Gesamtausscheidung sowie dem Verhältnis von MMA/DMA im Urin korreliert, der Genotyp der Purin-Nukleosidphosphorylase mit der anteiligen ausgeschiedenen DMA-Menge und der Genotyp der GSTO2 mit dem prozentualen Anteil an anorganischem Arsen im Urin.

Ähnliche Ergebnisse berichten Breton et al. (2007a), welche bei Polymorphismen in Genen, deren Genprodukte oxidativem Stress entgegenwirken (als Antioxidans bzw. durch Reparatur von 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin (8OHdG)-Addukten; GSTM1 bzw. APE, hOGG1), verringerte Raten an 8-OHdG im Urin beobachteten. In einer weiteren Untersuchung dieser Autorentgruppe (Breton et al., 2007b) wurden auch Einflüsse von Polymorphismen in den Genen APE und XRCC1, nicht aber hOGG1 (alle verantwortlich für DNA-Reparatur) auf nichtmaligne Hautläsionen berichtet. Applebaum et al. (2007) beobachteten ein erhöhtes Risiko für arseninduzierte Hauttumoren bei Polymorphismen in zwei für Endonukleasen verantwortlichen Genen (XPA, XPD), welches für XPD signifikant war.

Auch in Bezug auf nichtmaligne Hautläsionen haben Individuen mit höherem MMA-Gehalt im Urin bei vergleichbarer Exposition ein höheres Erkrankungsrisiko auf als solche mit niedrigerem Gehalt (Ahsan et al., 2007; McCarty et al., 2007; Valenzuela et al., 2005). Untersuchungen in Südwest-Taiwan zeigten, dass arsenexponierte Individuen mit Bluthochdruck einen höheren Anteil an MMA^V im Urin aufwiesen als Individuen ohne Bluthochdruck (Huang et al., 2007).

Eine ausführliche Übersicht über Polymorphismen und die Assoziation von Effekten (sowohl hinsichtlich des Metabolismus als auch der Sensitivität gegenüber malignen und nichtmalignen Wirkungen) geben z.B. Hernandez und Marcos (2008).

8. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

Unterschiede verschiedener Arsenspezies

Lange Zeit wurde anorganisches Arsen, insbesondere in Form des dreiwertigen Arsens (As^{III}), als verantwortlich für die genotoxische Wirkung angesehen. Arsenit wirkt bereits in sehr niedrigen Dosierungen (im mikromolaren Bereich) genotoxisch. Fünfwertiges Arsen (Arsenat) ist dagegen erst bei etwas höheren Konzentrationen wirksam. Neuere Untersuchungen zeigten, dass dreiwertige methylierte Arsenverbindungen eine stärkere genotoxische Wirkung als anorganisches Arsen haben. Untersuchungen in CHO-Zellen ergaben bezüglich Genotoxizität (Induktion von Mikrokernen, Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustauschen) folgende Rangfolge: DMA^{III} > MMA^{III} > As^{III} > As^V > MMA^V > DMA^V > TMAO^V (Dopp et al., 2004), die durch Untersuchungen in anderen Zellsystemen gestützt werden. Allerdings dürften sich diese Unterschiede in vivo nicht so ausgeprägt widerspiegeln, da die Kapazität zur Umwandlung von drei- in fünfwertiges Arsen und umgekehrt in vitro geringer ist als in vivo (Gebel, 2001).

Glutathiondepletion verstärkt die genotoxische Wirkung von Arsenit, Arsenat und MMA, hemmt dagegen aber die genotoxische Wirkung von DMA, was darauf hindeutet, dass ein DMA-Glutathionkonjugat für die genotoxische Wirkung wichtig ist (ATSDR, 2007; Beyers-

mann und Hartwig, 2008; Gebel, 2001; Greim, 2002; IARC, 2004; WHO, 2001). Die Relevanz der Methylierung hinsichtlich gentoxischer Aktivität von Arsen wurde neuerdings durch Kojima et al. (2009) bestätigt: beim Vergleich einer methylierungskompetenten Zelllinie (Rattenleberepithelzellen) mit einer methylierungsdefizienten Zelllinie (humane Prostatazellen) zeigte sich für erstere eine erhöhte Rate oxidativer DNA-Schäden und Koloniebildung, bei Zusatz von Methylierungsinhibitoren wurde eine Verminderung dieser Effekte beobachtet. Allerdings scheint dieser Zusammenhang nicht bei allen Endpunkten und/oder Zelltypen zu bestehen. In *in vitro*-Untersuchungen mit Leukozyten verschiedener Säugetierspezies, die unterschiedliche Methylierungskapazitäten aufwiesen, korrelierte die beobachtete Gentoxizität (Induktion von Mikronuklei) nicht mit der Methylierungskapazität der Zellen (Peng et al., 2002).

Mechanismus

Der Mechanismus der Arsenkanzerogenese ist noch nicht geklärt. Folgende Wirkmechanismen sind in der Diskussion:

Primäre Gentoxizität

Nach den Befunden der meisten vorliegenden Studien scheinen Punktmutationen nicht den wesentlichen Mechanismus der kanzerogenen Wirkung von Arsen darzustellen, jedoch gibt die Arbeit von Singh and DuMond (2007) Hinweise darauf, dass bislang vorliegende Untersuchungen möglicherweise nicht ausreichend sensitiv waren. Eine direkte Wechselwirkung einzelner Arsenverbindungen mit der DNA ist nach *in vitro*-Befunden von Andrewes et al. (2003) sowie Kitchin und Conolly (2010) anzunehmen, wobei die Relevanz dieser Reaktion *in vivo* noch unklar ist.

Eine komutagene Wirkung wird allem Anschein nach durch eine Beeinträchtigung von Reparaturmechanismen hervorgerufen (Beyersmann und Hartwig, 2008; Hartwig und Schwerdtle, 2009). Arsen könnte auch die Effekte von CYP-aktivierten Mutagenen wie PAH erhöhen (Wu et al., 2009).

Spindelgift

Arsenmetabolite wirkten *in vitro* als Spindelgifte, wobei sich MMA^{III} und DMA^{III} als am wirksamsten erwiesen. Die 5-wertigen methylierten Metabolite sowie Arsenat waren nur wenig effektiv, Arsenit zeigte keine Wirkung (Kligerman et al., 2005; Kligerman und Tennant, 2007).

Effekte auf die DNA-Reparatur

Arsen beeinträchtigte in zahlreichen Studien an tierischen und menschlichen Zellen die Reparaturmechanismen der DNA, wobei sowohl die Nukleotid- als auch die Basenausschneidung affektiert waren (Hartwig und Schwerdtle, 2009). Bei *in vitro* Untersuchungen von Snow et al. (2005) an humanen Keratinozyten und Fibroblasten zeigte sich im Niedrigdosisbereich (0,1 bis 1 µM) eine Stimulierung von DNA-Reparaturenzymen, die bei höheren Konzentrationen (> 10 µM) in eine Hemmung überging. Neuere Daten bestätigen den Zusammenhang zwischen Arsenexposition (> 5 µg/L) und verminderter Expression von DNA-Reparaturenzymen (Andrew et al., 2006). Banerjee et al. (2008) beobachteten eine verminderte DNA-Reparaturkapazität sowie eine erhöhte Rate an Chromosomenaberrationen bei Personen mit arseninduzierten Hautläsionen.

Dreiwertiges Arsen (As^{III}) hemmt die DNA-Reparatur z.B. PAH- und UV-bedingter DNA-Schäden (Hartwig und Schwerdtle, 2009; IARC, 2004). Eine Hypothese ist, dass die Hemmung der DNA-Reparatur durch eine direkte Wechselwirkung von Arsen mit verschiedenen

daran beteiligten Enzymen erfolgt (Gebel, 2001; Hartwig und Schwerdtle, 2009; Schoen et al., 2004). So wurde z.B. gezeigt, dass die Aktivität der DNA Polymerase β wichtig für die Reparatur arseninduzierter DNA-Schäden (Brüche, Mikronuklei) in Mäuse-Embryofibroblasten ist (Lai et al., 2001). Ein weiterer vermuteter Mechanismus ist die Hemmung der Poly(ADP-Ribosylierung), welche DNA-Schäden signalisiert und DNA-Reparaturenzyme steuert. Derartige Hemmeffekte wurden bereits mit nanomolaren Konzentrationen von MMA(III) und DMA(III) beobachtet (Beyersmann und Hartwig, 2008; Hartwig und Schwerdtle, 2009).

ROS als Modulatoren der Genexpression und -aktivität

In vitro und in vivo Daten (tierexperimentelle und Humandaten) liefern Hinweise, dass die (gen-)toxische Wirkung des Arsens unter anderem durch die Induktion von oxidativem Stress erfolgt, was sich in der vermehrten Bildung von Superoxidanionen, Wasserstoffperoxid und Hydroxylradikalen sowie Peroxynitrit niederschlägt. Gleichzeitig wird durch Glutathiondepletion das reduzierende Potenzial der Zelle geschwächt (Beyersmann und Hartwig, 2008; Hartwig und Schwerdtle, 2009; IARC, 2004; Jomova et al., 2011; Lantz und Hays, 2006; Patrick, 2003; Schoen et al., 2004). Dabei wurde z.B. die 8-Oxo-2'-deoxyguanosin (8-OHdG)-Bildung in Lungenzellen der Maus nach inhalativer Exposition bei nicht inflammatorischen Konzentrationen beobachtet (Lantz und Hays, 2006). Durch Inhibitoren reaktiver Sauerstoffspezies (z.B. Katalase, Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase) oder antioxidative Substanzen (z.B. Glutathion, Vitamin E, N-Acetylcystein) kann die Gentoxizität unterdrückt werden (Nesnow et al., 2002; Patrick, 2003; Rossman, 2003; Schoen et al., 2004; Shi et al., 2004). Auch eine Beeinflussung von Transkriptionsfaktoren, die ihrerseits die Tumorentstehung beeinflussen, durch Arsen via ROS erscheint plausibel (Huang et al., 2004; Rossman, 2003; Shi et al., 2004).

Auch epidemiologische Daten weisen auf eine oxidative Schädigung infolge Arsenexposition hin: So wurden in allen menschlichen arsenverursachten Hautläsionen erhöhte 8-OHdG-Spiegel gemessen, dagegen nur bei 15 % der Probanden, die an nicht-arsenbedingten Hauttumoren litten (An et al., 2004). Auch im Urin von Personen mit erhöhter Arsenexposition über Trinkwasser waren erhöhte 8-OHdG-Konzentrationen, erhöhte Spiegel an reaktiven Sauerstoffspezies, erhöhte Lipidperoxidspiegel und erniedrigte Plasmaspiegel an Antioxidantien im Blut nachweisbar.

Bei einer Genomexpressionsanalyse ergaben sich Hinweise auf die Relevanz von ROS (Kawata et al., 2009).

Bislang ungeklärt ist es, wie Arsen ROS erzeugt. Bei der Umwandlung von Arsenit in Arsenat in Gegenwart von Sauerstoff unter physiologischen Bedingungen wurde die Bildung von Peroxid gezeigt, vermutet wird auch eine Störung der Atmungskette durch mitochondriale Veränderungen (Jomova et al., 2010). Weitere Hinweise ergeben sich aus den Arbeiten von Rossman (2003); Shi et al. (2004); Kumagai und Sumi (2007) und Yamanaka et al. (2004).

Wechselwirkung mit Sulfhydrylgruppen

Die Beobachtung, dass N-Acetylcystein die oxidativen Schäden von Arsen reduzieren kann, weist darauf hin, dass toxische Effekte von Arsen auch durch direkte Wechselwirkung mit Thiolgruppen vermittelt werden (Shi et al., 2004; Schoen et al., 2004; Yamauchi et al., 2004). N-Acetylcystein ist selbst kein direktes Antioxidans, erhöht aber die Verfügbarkeit von Glutathion.

As^{III} und MMA^{III} reagieren mit den SH-Gruppen von Proteinen und weisen eine hohe Affinität zu benachbarten Thiolen auf. Als Folge ist u.a. Glutathiondepletion zu beobachten (Hartwig und Schwerdtle, 2009). Weiterhin scheinen speziell cysteinreiche Zink-bindende Struktu-

ren sehr sensitiv (Beyersmann und Hartwig, 2008). Möglicherweise kommt es dadurch auch zu einer Inaktivierung der Protein-Tyrosinphosphatasen, den Gegenspielern der mitogen aktivierbaren Proteinkinase (MAPK), und somit zu einer Aktivierung der MAPK (Yang und Frenkel, 2002). Für die Darstellung der sehr komplexen Regelkreise wird auf die entsprechende Literatur verwiesen (z.B. Florea et al., 2005; Kumagai und Sumi, 2007; Luster und Simeonova, 2004; Rossman, 2003; Shi et al., 2004; Vahidnia, et al., 2007; Yang und Frenkel, 2002).

Modulation der NO-Bildung

Neben der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies führt Arsenexposition auch zur Bildung reaktiver Stickstoffverbindungen, insbesondere Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrite, für die mutagene Wirkung beschrieben sind. Es ist unklar, wie Arsen die NO-Produktion beeinflusst (Florea et al., 2005; Hartwig und Schwerdtle, 2009; Shi et al., 2004).

Expression von Tumorsuppressorgenen

Eine Beeinträchtigung der DNA-Reparatur ist auch durch eine Beeinflussung der p53-Expression denkbar (Rossman, 2003). Allerdings verursachte Arsenit in humanen Keratinozyten und Mäusefibroblasten in vitro bei niedrigen Arsenkonzentrationen (1-10 µmol/l) keine Induktion von p53, jedoch eine Akkumulation und Inaktivierung von p53 im Zytoplasma (Huang et al., 2008).

Änderungen des Methylierungsgrades

Änderungen im Methylierungsgrad von Genen oder ihrer Transkriptionskontrollstellen können zu einer veränderten Genexpression und somit möglicherweise zur Krebsentstehung führen (Hartwig und Schwerdtle, 2009; Sengupta et al., 2008). Jensen et al. (2009) beobachteten im Verlauf der malignen Zelltransformation von humanen Urothelzelllinien durch 1 µM Arsenat oder 50 nM MMA^{III} eine sukzessive Zunahme von Hyper- und Hypomethylierung. Natriumarsenit und -arsenat führten bereits in Konzentrationen von 0,08-2 µM bzw. 30-300 µM zu Hypermethylierungen, nicht dagegen DMA in viel höheren Konzentrationen (NRC, 1999; Salnikow und Zhitovich, 2008).

Hypermethylierungen wurden insbesondere in Tumorsuppressorgenen wie p53 beobachtet, sowohl in tierischen als auch menschlichen Zellen in vitro und auch in Blutzellen arsenexponierter Individuen. Möglicherweise wird auch die DNA-Reparatur durch eine Störung der Methylierung der p53-Gens negativ beeinflusst (Chanda et al., 2006; Schoen et al., 2004). Allerdings haben auch posttranslationale Modifikationen von p53 (z.B. Phosphorylierung, Acetylierung) einen Einfluss auf dessen Genexpression.

Sowohl die DNA-Methylierung als auch die Arsenmethylierung benötigen den gleichen Kofaktor: S-Adenosylmethionin (SAM). Dies kann bei Erschöpfung des SAM-Pools zu einer Störung der DNA-Methylierung führen, was wiederum eine Hochregulierung verschiedener zellulärer Onkogene, die den Zellzyklus beeinflussen, bewirken kann (z.B. c-myc, c-ras; Schoen et al., 2004).

Effekte auf Signaltransduktion

Für viele Zellsysteme wird berichtet, dass Arsen auch die Signaltransduktionswege beeinflusst (Schoen et al., 2004; Shi et al., 2004; Simeonova und Luster, 2002). Auch die Transkriptionsfaktoren AP-1 und NF-κB, die auf Stress reagieren, sowie das Tumorsuppressorgen

p53 werden durch Arsen beeinflusst. Der Transkriptionsfaktor NF- κ B kontrolliert z.B. Zellproliferation, Differenzierung, Apoptose, Immunantwort, Entzündungsprozesse, und neoplastische Transformationen (Rossman, 2003; Yang und Frenkel, 2002; Styblo et al., 2002; Shi et al., 2004).

Schlussfolgerung

Arsen sollte angesichts der vorliegenden Befunde als gentoxisch angesehen werden (CSTEE 2001). Bei Arsen liegt auf Grund der beobachteten (vornehmlich sekundären) gentoxischen Effekte und der weiteren Wirkmechanismen die Vermutung nahe, dass Schwellen für diese Effekte existieren. Dies bestätigte auch eine Metaanalyse von Gentoxizitätstests durch Rudel et al. (1996). Eine Auswertung der Daten durch Gebel (2001) zeigt, dass dieser Eindruck allerdings auch durch Effekte bei hohen Konzentrationen, die häufig schon zu toxischen Wirkungen führen, vermittelt wird. Der quantitative Nachweis der Schwelle fehlt derzeit. Wegen dieser Unsicherheiten wird auch bei einem Wirkungsmechanismus ohne primäre Gentoxizität von einer linearen Exposition Risikobeziehung im Niedrigdosisbereich ausgegangen.

Zur Frage der Quantifizierung einer Schwelle für kanzerogene Effekte können zurzeit keine abschließenden Aussagen getroffen werden. Dies spiegelt sich auch in der Literatur wider: Schuhmacher-Wolz et al. (2007) nehmen zur Frage der kanzerogenen Wirkung nach oraler Exposition wie folgt Stellung: „...*Damit scheinen bei Arsen verschiedene Wirkmechanismen bei niedrigen Konzentrationen wirksam zu sein. Konzentrationen oder Dosen, bei denen diese Mechanismen inaktiv sind, konnten bislang nicht identifiziert werden. Die Ableitung von Schwellenwerten für die krebserzeugende Wirkung von Arsen auf Basis der mechanistischen Betrachtungen ist damit nicht möglich.Die Analyse der Dosis-Wirkungsbeziehung der in vitro- und Tierdaten zeigt, dass in verschiedenen experimentellen Systemen ausgehend von niedrigen Effektkonzentrationen eine kontinuierliche Zunahme der Effekte mit der Konzentration auftrat...Ein möglicher linearer Zusammenhang kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, auch wenn die mechanistischen Daten einen möglichen sublinearen Zusammenhang plausibel erscheinen lassen*“ (Schuhmacher-Wolz et al., 2007).

Ähnlich äußert sich EPA (2010) zu Effekten nach oraler Exposition: *“Studies of indirect genotoxicity strongly suggest the possibility of a threshold for arsenic carcinogenicity. However, the studies discussed herein do not show where such a threshold might be, nor do they show the shape of the dose-response curve at these low levels. In addition, a threshold has not been confirmed by epidemiological studies.... EPA’s dose-response modeling found no indication of the existence of a threshold arsenic exposure below which cancer risks are not elevated. EPA believes that the available mode of action data do not justify the use of nonlinear low-dose extrapolation from the point of departure (POD).”*

In der Gesamtschau zeichnet sich ab, dass eine Wirkschwelle für As vorhanden ist, diese aber derzeit nicht quantifiziert werden kann.

EC (2000)/CSTEE (2001) werten Arsen als gentoxisches Kanzerogen ohne Schwelle. Zur Ableitung eines limit values für die Allgemeinbevölkerung diene (wegen der möglichen Risikoüberschätzung einer unit risk-Abschätzung) dennoch der „UK-Approach“, ausgehend von den niedrigsten Expositionsgruppen der Kohortenstudien mit signifikanter kanzerogener Wirkung unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors von 100 (siehe auch Abschnitt 9).

9. Ableitung der ERB

9.1 Relevante systemische oder lokale nicht krebserzeugende Wirkung

Zentrale nichtkanzerogene Endpunkte nach inhalativer Exposition gegenüber anorganischen Arsenverbindungen sind periphere Neurotoxizität, kardiovaskuläre Effekte und Immuntoxizität. Lokale Reizwirkung wird erst nach etwas höheren Konzentrationen beschrieben (CSTEE, 2001; EA, 2008; EC, 2000).

Periphere Neuropathie und kardiovaskuläre Effekte

Expositions-konzentrationen von $50 \mu\text{g As/m}^3$ führten bei beruflicher Exposition zu peripherer Neuropathie und kardiovaskulären Effekten (Blom et al., 1985; Lagerkvist und Zetterlund, 1994; Lagerkvist et al., 1986; 1988, siehe ausführliche Darstellung in Abschnitt 5). Auch wenn ein Einfluss von früheren höheren Expositionen nicht ausgeschlossen ist, lässt im Falle der Neuropathien die Progredienz der Effekte während der follow-up-Phase mit niedriger Arsenexposition $50 \mu\text{g As/m}^3$ als Effektkonzentration plausibel erscheinen. Für die kardiovaskulären Wirkungen trat im Vergleich zu früheren Beobachtungen nach Reduktion der Exposition eine leichte Verbesserung der Effekte auf, was eine zumindest teilweise Reversibilität schließen lässt.

In der Methodik zur Ableitung von AGW-Werten (AGS, 2006) ist ein NOAEL als POD als obligatorisch vorgesehen. Zu Vergleichszwecken wird aber hier mangels eines NOAEL ausgehend vom LOAEL eine Dosis abgeschätzt, nach der mit hinreichender Wahrscheinlichkeit keine nicht kanzerogenen Effekte zu erwarten sind.

Auf Basis der Humanerfahrungen am Arbeitsplatz ergäbe sich für den AGW-analogen Referenzwert für (periphere) Neurotoxizität und kardiovaskuläre Effekte unter der Verwendung von Extrapolationsfaktoren (Faktor 3 zur Abschätzung des NOAEL aus dem LOAEL, reduzierter Faktor 3 für Intraspeziesvariabilität, berufliche Exposition) eine Konzentration von $5 \mu\text{g As/m}^3$. Ein Wert in dieser Höhe stützt den im Folgenden auf Basis der immuntoxischen Effekte abgeleiteten Wert. Wegen der Unsicherheit des Einflusses der höheren Exposition in früheren Jahren wurden die Studien zu diesen Endpunkten jedoch nicht für die Ableitung des AGW-analogen Werts für nichtkanzerogene Effekte herangezogen.

Immuntoxizität

Auf Basis der Tierstudien zu immuntoxischen Effekten zeigte sich nach subakuter inhalativer Exposition von Mäusen gegenüber $50 \mu\text{g As}_2\text{O}_3/\text{m}^3$ (entsprechend $19 \mu\text{g As/m}^3$) eine signifikante und dosisabhängige Suppression der T-Zell-vermittelten Immunantwort gegen Schafserythrozyten (Burchiel et al., 2009). Der zentrale Kritikpunkt ist, dass der Nachweis der Suppression der humoralen Immunantwort auf Stimulation mit Schafserythrozyten (SRBC) in vitro, und nicht (gemäß Guidelines) in vivo erfolgte. Aus diesem Grund kann diese Studie nicht zur Risikobewertung herangezogen werden.

In der Studie von Aranyi et al. (1985) wurde eine immuntoxische Wirkung von Arsen(III)-oxid (verringerte Resistenz gegenüber Streptokokken-Infektion) nach kurzfristiger inhalativer 3

h/d-Exposition von Mäusen gegenüber $270 \mu\text{g As/m}^3$ (NOAEL $125 \mu\text{g As/m}^3$) gezeigt (Aranyi et al., 1985) Die Studie weist jedoch relevante Mängel im Studiendesign und nicht vollständig konsistente Ergebnisse auf (vgl. Abschnitt 5).

Die Daten zur Immuntoxizität werden aufgrund der Unsicherheiten nicht für die quantitative Bewertung herangezogen.

9.2 Exposition – Risiko – Beziehung bei krebserzeugender Wirkung

9.2.1 Krebslokalisation mit Humanrelevanz und quantifizierbaren Krebsinzidenzen

Lunge

Für die quantitative Bewertung des arsenbedingten Lungenkrebsrisikos bei inhalativer Aufnahme können die Daten zu mehreren Kohorten herangezogen werden, für die Risikoabschätzungen von verschiedenen Organisationen vorliegen. Meist basieren diese Abschätzungen auf Daten von Arbeitern der Asarco-Kupferhütte in Washington, USA, der Anaconda-Kupferhütte in Montana, USA sowie zu einem schwedischen Kollektiv von Kupferhüttenarbeitern (Rönnskärsverken). Wahrendorf und Becher (1990) verwendeten neben den Daten für die Asarco- und Anaconda-Kohorte zusätzlich Erkenntnisse von acht weiteren Kupferhüttenkohorten und einem Kollektiv von arsenexponierten Pestizidherstellern. Die unit risk-Werte der verschiedenen Organisationen sind in Abschnitt 9.2.2 dargestellt.

Bei Arsen ist auf Grund der beobachteten (vornehmlich sekundären) gentoxischen Effekte und der Wirkmechanismen anzunehmen, dass eine Wirkschwelle vorliegt (Rudel, 1996), eine solche angenommene Wirkschwelle für As kann aber derzeit nicht quantifiziert werden kann. Auf Basis der Humandaten zu kanzerogenen Effekten in der Lunge erscheint sowohl eine lineare als auch supralineare Dosis-Wirkungsbeziehung plausibel, nicht jedoch ein sublinearer Verlauf (Greim, 2002). Zu gleichen Aussagen kommen Viren und Silvers (1999). Aufgrund der mechanistischen Überlegungen ist jedoch anzunehmen, dass die Modellierung aus dem beobachteten Bereich nicht auf die Risikoabschätzung in niedrigeren Konzentrationen übertragbar ist. Ohne weitere Daten wird daher entsprechend dem Leitfaden (AGS, 2008) eine lineare Extrapolation gewählt.

Zur Ableitung der ERB werden hier die in Lubin et al. (2008) angegebenen Risiken zugrunde gelegt, da sie die aktuellste Datenbasis mit der höchsten Anzahl von berücksichtigten Person-jahren liefern. Zu kritisieren ist diese Studie wegen lückenhafter Expositionsmessungen (702 Messungen innerhalb von 16 Jahren) sowie die willkürliche Festlegung eines Reduktionsfaktors der Exposition bei Gebrauch von Schutzmasken. Im Fall von Arsen wurde über die Jahre ein beträchtlicher Aufwand getrieben, um die Arsenexpositionen auf Basis der (lückenhaften) existierenden Daten abzuschätzen, wobei die von Lubin et al. (2008) genannten Expositionshöhen unter Abschätzung einer zeitlich gewichteten Exposition ermittelt wurden. Die Reduktion der Exposition um den Faktor 10 (wegen der Verwendung von Atemschutzmasken) bei Lubin et al. (2008) wurde bereits von Lubin et al. (1981) eingeführt, betrifft jedoch nur die Hochdosisgruppe und ist bei der hier verwendeten Ableitungsbasis nicht von Relevanz. Prinzipiell erscheint eine Reduktion der Exposition durch Atemschutz plausibel, jedoch kann der Absenkungsfaktor 10 quantitativ nicht beurteilt werden. In der Summe ist bei den genannten Unsicherheiten keine exakte Bestimmung der tatsächlichen stattgefundenen Exposition zu erwarten, jedoch eine der Wirklichkeit nahe kommende Schätzung. Qualität und Umfang der Expositionsschätzungen anderer Kohorten dürften bestenfalls gleichwertig zu denen der o.g. Montana-Kohorte sein. Die Auswertungen von Viren und Silvers (1994, 1999)

zeigten zudem ähnliche Risiken für die Tacoma-Kohorte (untersucht von der Arbeitsgruppe von Enterline) und der Rönnskar-Kohorte (Järup et al., 1989), die unit risk-Schätzungen lagen innerhalb einer Spanne von 3 ($2,56 \cdot 10^{-3}$, $1,73 \cdot 10^{-3}$ und $0,89 \cdot 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für Montana-, Tacoma- und Rönnskar-Kohorte). Die Autoren erhielten für die Tacoma-Kohorte lineare Dosis-Wirkungsbeziehung („the most parsimonious dose-response was clearly linear“). Auch die anderen unit risk-Schätzungen bestätigen die Größenordnung, insbesondere die Auswertung von Wahrendorf und Becher (1990), welche neben den beiden großen Kohorten Montana und Tacoma noch einige weitere, davon unabhängige Kollektive berücksichtigt. Insofern können die Befunde als Unterstützung für die auf der Studie von Lubin et al. (2008) basierende Risikoabschätzung dienen, welche formal als Basis zur quantitativen Bewertung der ERB herangezogen wird.

Ausgehend von der dort ermittelten SMR von 1,87 bei mittlerer kumulativer Exposition gegenüber $5,4 \text{ mg}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahre}$ lassen sich die Risikozahlen wie folgt ermitteln:

Die SMR von 1,87 entspricht bei einer Hintergrundrate für Lungenkrebs in Deutschland von ca. 7% (GEKID, 2010; Statistisches Bundesamt, 2010) einem extra risk gemäß der Formel

$$PE(x) = [P(x) - P(0)] : [1 - P(0)] = [(1,87 \times 0,07) - 0,07] : [1 - 0,07] = 0,065$$

(PE(x): „extra risk“ bei der Exposition x, P(x): Lebenszeitrisiko der Exponierten, P(0): Hintergrundrisiko)

also einem zusätzlichen Risiko in Höhe von 6,5%. Aus der kumulativen Exposition über 40 Jahre lässt sich eine korrespondierende durchschnittliche Expositionskonzentration von ($5,4/40=$) $135 \mu\text{g}/\text{m}^3$ errechnen.

Damit resultieren folgende Risikozahlen:

4:1.000 ($4 \cdot 10^{-3}$): 8,3 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$

4:10.000 ($4 \cdot 10^{-4}$): 0,8 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$

4:100.000 ($4 \cdot 10^{-5}$): 0,08 $\mu\text{g As}/\text{m}^3$

Zum Vergleich werden die Ergebnisse der unit risk-Abschätzungen mit einer Spanne von $1,5 \cdot 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bis $5,7 \cdot 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ herangezogen, entsprechend Luftkonzentrationen von $0,7$ - $2,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bei einem Risiko von 4:1000. Nachdem sich das unit risk auf lebenslange kontinuierliche Exposition bezieht, ist die Rückrechnung auf die Arbeitsplatzsituation nötig (40 Jahre, 48 Wochen/Jahr, 5 Tage/Woche, 10 m^3 Atemvolumen/Schicht). Ein Risiko von 4:1000 korrespondiert also mit einer Konzentration von $0,7$ - $2,7 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times (75/40 \times 52/48 \times 7/5 \times 20/10) = 4$ - $15,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Beide Arten der Ableitung kommen also trotz unterschiedlicher Datenbasis (Anaconda vs. Tacoma-Kohorte, unterschiedliches follow-up-Stadium) zu einem gut übereinstimmenden Ergebnis.

Lokales oder systemisches Kanzerogen?

Die Hypothese, dass die kanzerogenen Effekte in der Lunge nach inhalativer Exposition als rein lokaler Effekt aufzufassen wäre, ist aufgrund verschiedener Hinweise als unwahrscheinlich anzusehen.

- Bei inhalativer Exposition wurden auch systemische kanzerogenen Wirkungen in den Verdauungsorganen, dem Urogenitaltrakt (inkl. Blase), der Haut und den Knochen berichtet (WHO, 2001). Diese Endpunkte wurden aber in den vorliegenden Studien nicht durchgängig erfasst und es liegen widersprüchliche Daten aus verschiedenen Studien vor. Aus diesem Grund sind diese weiteren Lokalisationen den Effekten in der im

Vergleich zur Lunge als weniger abgesichert zu betrachten und können nicht quantitativ erfasst werden. Dennoch sind diese Hinweise als Indiz für systemische kreberzeugende Wirkungen nach inhalativer Exposition zu werten.

- Für diese These spricht auch der postulierte Wirkmechanismus von Arsen: eine Methylierung zu den toxischeren Spezies findet vor allem in der Leber statt. Es scheint plausibel, dass in der Lunge keine ausreichende Methylierungskapazität besteht, um kanzerogene Wirkung von Arsen hervorzurufen. Gerade die löslichen Arsenverbindungen (mit den höchsten Resorptionsraten, also geringster Verweildauer in der Lunge) sind in diesem Zielorgan kanzerogen.
- Smith et al. (2009) konnten auf Basis der internen Belastung (Urinkonzentrationen) zeigen, dass die kanzerogene Potenz in der Lunge nach inhalativer und oraler Exposition vergleichbar ist (mit etwas höherer Potenz bei oraler Exposition). Die Autoren schlussfolgern, dass das Lungenkrebsrisiko unabhängig vom Aufnahmepfad nur von der aufgenommenen Dosis abhängt, was als weiteres Argument für eine systemische Wirkung gelten kann.
- Eine ähnliche Einschätzung ergibt sich auch, wenn man das unit risk der EPA (2010) für orale Aufnahme in Bezug zum Risiko bei inhalativer Exposition setzt: das orale unit risk ist $4,8 \cdot 10^{-4}$ pro $\mu\text{g/L}$. Dem entspricht ein Risiko von $1 \cdot 10^{-4}$ bei einer Trinkwasserkonzentration von $0,21 \mu\text{g/L}$ und eine Körperdosis von $0,4 \mu\text{g/d}$ (2 L Trinkwasserkonsum angenommen). Die oben abgeleitete Risikozahl lässt sich in ein inhalatives Risiko von $1 \cdot 10^{-4}$ bei einer aufgenommenen Körperdosis von $0,6\text{-}1,2 \mu\text{g/d}$ umsetzen (angenommene Resorption 30-60%). Angesichts der unterschiedlichen Datenbasis stellt dies eine relativ gute Übereinstimmung dar, wiederum mit der Tendenz zu etwas höherer Potenz bei oraler Exposition.

Auch nach den Befunden von Mann et al. (1996) kann eine vergleichbare systemische Aufnahme nach inhalativer und oraler Exposition vermutet werden: sie schätzten mittels eines PBPK-Modells, dass bei einer Trinkwasserbelastung von $50 \mu\text{g/L}$ mehr Arsen über den Urin ausgeschieden wird als bei beruflicher Exposition gegenüber $10 \mu\text{g/m}^3$ (beide Expositionen resultieren unter der Annahme einer Resorption von 100% in Körperdosen von $1,5 \mu\text{g/kg} \cdot \text{d}$). Dieser Unterschied wird jedoch durch die nicht vollständige Resorption bei inhalativer Exposition relativiert, unter Berücksichtigung einer ca. 50%igen Resorption resultiert nur eine halb so hohe systemische Aufnahme bei inhalativer Exposition.

Prinzipiell besteht die Möglichkeit, dass durch mukoziliäre Clearance inhalierter größerer Arsenpartikel (und/oder schwerer löslicher Verbindungen) zusätzlich auch eine Aufnahme über den oralen Pfad erfolgt und die entsprechenden Zielorgane betroffen sein können.

9.2.2 ERB / Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

EC (2000)/CSTEE (2001)

Auf Basis kanzerogener Wirkungen bei inhalativer Exposition wurde von der Europäischen Kommission ein „limit value“ für die Allgemeinbevölkerung von $4\text{-}13 \text{ ng/m}^3$ abgeleitet, entsprechend einer Konzentration am Arbeitsplatz von $23\text{-}74 \text{ ng/m}^3$. Arsen wurde zwar als genotoxisches Kanzerogen ohne Schwelle bewertet, zur Ableitung des Wertes diente (wegen der möglichen Risikoüberschätzung einer unit risk-Abschätzung) dennoch der „UK-Approach“, ausgehend von den niedrigsten Expositionsgruppen der Kohortenstudien mit signifikanter kanzerogener Wirkung unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors von 100. Die Luftkonzentrationen von $4\text{-}13 \text{ ng/m}^3$ korrespondieren nach den unit risk-Schätzungen (siehe im Folgenden) mit Risiken von $6 \cdot 10^{-6}$ bis $7 \cdot 10^{-5}$. Für nicht kanzerogene Wirkungen wurde ein

Wert von 100 ng/m^3 abgeleitet (Basis neurotoxische und kardiovaskuläre Wirkungen beim Menschen).

Der Zielwert der EU-Tochterraichtlinie (Directive 2004/107/EC) ab 2012 ist 6 ng/m^3 (EC, 2004).

Auch die folgenden Risikoabschätzungen zu Arsen (inhalative Exposition) basieren auf Studien zur Exposition am Arbeitsplatz. Sie wurden analog der Vorgehensweise in Hassauer und Kalberlah (1999, inkl. Addendum von Schuhmacher-Wolz und Schneider, 2008) in einer Qualitätsbewertung als gut geeignet zur Risikobewertung angesehen.

EPA/IRIS (2010)

Die Abschätzung der EPA (Stand 1998) basiert auf den Befunden zu Lungentumoren zweier Kohorten (Anaconda und Asarco; lineares Absolut-Risikomodell). Das geometrische Mittel der sich ergebenden Risikoschätzungen ($2,56 \cdot 10^{-3}$ und $7,19 \cdot 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$) in Höhe von $4,29 \cdot 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$ wurde als Basis für die quantitative Risikoabschätzung verwendet. Diese Abschätzung ist zurzeit in Überarbeitung, eine Neubewertung soll demnächst erscheinen.

Ein 2010 erschienener „Toxicological Review“ befasst sich ausschließlich mit der oralen Exposition gegenüber Arsen (EPA, 2010).

Wahrendorf und Becher (1990)

Die Abschätzung eines gemittelten unit risk in Höhe von $5,7 \cdot 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$ basiert auf den Inzidenzen für Lungentumore zur Asarco- und Anaconda-Kohorte, zu 8 weiteren Kupferhüttenkohorten und zu einem arsenexponierten Kollektiv von Pestizidherstellern, unter Verwendung verschiedener Risikomodelle (lineares Absolut-Risikomodell, lineares Relativ-Risikomodell, exponentielles Relativ-Risikomodell) und arithmetischer Mittelung der erhaltenen Abschätzungen (Spanne $10^{-2} - 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$).

WHO (2000)/Viren und Silvers 1994/1999

Die WHO (2000) verwendete eine Risikoabschätzung von Viren und Silvers (1994), basierend auf Daten zu Lungentumoren aus der Anaconda-, Asarco- und Rönnskär-Kohorte (Spanne $0,89-2,56 \cdot 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$, gepoolt $1,43 \cdot 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$) und rundete den sich ergebenden Wert auf ein unit risk von $1,5 \cdot 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$. Für die Bewertung von 1994 wurde ein follow-up der Asarco-Kohorte von Enterline et al. (1987) verwendet, das bei der EPA-Bewertung noch nicht vorlag.

Im Jahr 1999 wurde von Viren und Silvers die Risikoabschätzung von 1994 unter Berücksichtigung eines neuen follow-up für die Asarco-Kohorte (Enterline et al., 1995) auf $1,73 \cdot 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$ korrigiert (lineares Absolut-Risikomodell).

Auch das unit risk der Kalifornischen EPA (CEPA, 2009) in Höhe von $3,3 \cdot 10^{-3}$ pro $\mu\text{g/m}^3$ auf Basis der Anaconda- und Tacoma-Kohortendaten liegt innerhalb der Spanne dieser Abschätzungen.

TCEQ (2010)

TCEQ wertete die Daten zu mehreren Kohorten (Asarco, Anaconda, Rönnskar, englische Zinnhütte) aus und leitete unit risk-Werte für diese Kohorten ab (Spanne 1,1- $7,04 \cdot 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Unter Gewichtung der Studien nach der Anzahl erfasster Personenjahre ergab sich ein „final unit risk“ von $2,1 \cdot 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Die unit risk-Werte von TCEQ sind somit etwas niedriger als die der anderen unit risk-Schätzungen zu den gleichen Kohorten, die Diskrepanz ist bei gleicher Datenbasis auf die Verwendung unterschiedlicher Risikomodelle zurückzuführen.

Vergleichsweise Extrapolation dieses unit risks auf das Toleranzrisiko am Arbeitsplatz:

das unit risk von $2,1 \cdot 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ entspricht einer Konzentration von $19,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für ein Risiko von 4:1000 (lebenslange Exposition), unter Umrechnung auf Arbeitsplatzbedingungen (x 75/40 Jahren x 52/48 Wochen x 7/5 Tage x $20/10 \text{ m}^3/\text{d}$) einer Konzentration von ca. $109 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Diese Diskrepanz zu dem oben abgeleiteten Toleranzwert entsteht durch mehrere Faktoren:

a) TCEQ verwendete wegen der höheren statistischen Aussagekraft die Daten der Gesamtkohorte, im vorliegenden Bericht wurde wegen der präziser definierten Expositionsbedingungen die entsprechende Subkohorte als Basis gewählt. Der Dosis-Wirkungsverlauf der Subkohorte zeigt im unteren bis mittleren Konzentrationsbereich ein höheres Risiko als die der Gesamtkohorte (vgl. TCEQ, 2010, Appendix E5).

b) Bei Verwendung der Daten der Gesamtkohorte ergibt sich ein leicht sublinearer Dosis-Wirkungsverlauf (vgl. TCEQ, 2010, Appendix E5), was bei einer Extrapolation auf Basis des unit risk auf höhere Konzentrationen zu einer deutlichen Risikounterschätzung gegenüber dem tatsächlichen Kurvenverlauf führt (aus diesem Grund begrenzt z.B. die EPA die Gültigkeit ihrer unit risk-Werte: „The unit risk should not be used if the air concentration exceeds $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, since above this concentration the unit risk may not be appropriate“). Insofern scheint die Rückextrapolation ausgehend von Daten im tatsächlichen Expositionsbereich mit geringeren Unsicherheiten behaftet.

Beide Faktoren addieren sich und machen einen Unterschied von etwa einer Größenordnung (Toleranzrisiko 8,3 vs. $109 \mu\text{g}/\text{m}^3$) plausibel. Zudem entspricht ein Unterschied in dieser Höhe in etwa der Spanne der Risikoabschätzungen auf Basis unterschiedlicher Kohorten.

RIVM (2001)

Das RIVM wertet Arsen als Schwellenwertkanzerogen (Stand 1993-1999) und leitete eine „Tolerable Concentration in Air“ in Höhe von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ab, basierend auf einer niedrigsten Konzentration von $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Lungentumore mit signifikanter SMR unter Berücksichtigung eines Sicherheitsfaktors von 10. Die Konzentration von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ entspricht nach den oben abgeleiteten Risikozahlen einem Risiko von 5:10.000.

9.3 Schlussfolgerung

Danach lauten die **Risikozahlen** (zusätzliches nominelles Risiko bei inhalativer Exposition über Arbeitslebensdauer, an Krebs zu erkranken):

Risiko	Konzentration
“Point of Departure”: SMR 1,87, entsprechend einem zusätzlichem Risiko von 6,5% (Lubin et al., 2008)	135 µg As/m ³
4:1.000 (Toleranzrisiko)	8,3 µg As/m ³
4:10.000 (Akzeptanzrisiko bis 2013)	0,8 µg As/m ³
4:100.000 (Akzeptanzrisiko nach 2013, spätestens 2018)	0,08 µg As/m ³
Nicht kanzerogene Effekte	Kein hinreichend eindeutiger Wert für den Arbeitsplatz ableitbar, jedoch vermutlich unter Toleranzrisiko nicht mehr relevant

Die ERB-Ableitung gilt für alle als kanzerogen eingestuftten Arsenverbindungen gemäß Tabelle (Abschnitt 2)

Der mittlerweile ausgesetzte TRK-Wert in Höhe von 0,1 mg/m³ (DFG, 2004) korrespondierte mit einem nominellen Krebsrisiko von Risiko von ca. 5% (Basis SMR, Lubin et al., 2008).

Unsicherheiten der Abschätzung

Die Unsicherheiten der Exposition-Risiko-Beziehung scheinen angesichts der guten Übereinstimmung der vorliegenden Abschätzung auf Basis der SMR der Studie von Lubin et al. (2008) mit den unit risk-Schätzungen auf Basis der Effekte in mehreren Kollektiven relativ gering, die durchgängig auf konsistenten Dosis-Wirkungsbeziehungen in verschiedenen Studien sowie plausiblen retrospektiven Expositionsabschätzungen basieren. Es liegen Daten vor, welche zumindest als Verdachtsmoment auf eine primäre mutagene Wirkung zu werten sind (Singh und DuMond, 2007), jedoch wird überwiegend angenommen, dass sekundäre Gentoxizität im Vordergrund steht und z.B. Einflüsse auf die Reparaturaktivität eine relevante Bedeutung beim Mechanismus für die krebserzeugende Wirkung haben. Wohin hierfür ein Wert zu setzen ist, ist nicht bekannt.

Unsicherheiten ergeben sich wegen möglicher zusätzlicher Tumorlokalisationen (auch aufgrund mukoziliärer Clearance von inhalierten Partikeln entsprechend oraler Exposition), welche aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht als gesichert gelten können, und auch nicht quantitativ erfasst werden könnten.

Dermale Aufnahme

Die dermale Resorption von Arsensäure ist in vivo bei Primaten und in vitro (menschliche Haut) mit 1-6% nur gering. Dagegen betrug die Resorption von Natriumarsenat als Feststoff oder wässrige Lösung bei Mäusehaut in vitro bis zu 60%. Allerdings wurde der überwiegende Teil (60-90%) in der Haut retiniert und Mäusehaut erweist sich im Vergleich zur menschlichen Haut für eine Vielzahl von Substanzen als stärker permeabel (ATSDR, 2007; IARC, 2004; WHO, 2001).

Biomonitoring

Etablierte Methoden zur Ermittlung der individuellen Arsenbelastung sind Bestimmung der Arsenbelastung in Urin, Haaren und Nägeln. WHO (2004) berichtet als Normalwerte 5-50 µg/L Urin/Tag, 80-250 µg/kg Haare und 430-1080 µg/kg Nägel. In zahlreichen der in diesem Rahmen betrachteten Studien korrelierte die individuelle Arsenbelastung gut mit der Effektstärke bei verschiedenen Endpunkten (z.B. Genotoxizität).

In Lehnert und Greim (2003) bzw. Drexler und Greim (2004) wurde ein Biologischer Leitwert für Arsen, Arsentri- und pentoxid sowie Arsen- und Arsenige Säure und deren Salze von 50 µg/L Urin (anorganisches Arsen und methylierte Metabolite) aufgestellt. Für Arsenitoxid wurde eine (vorläufige) EKA-Korrelation zwischen Luftbelastung und Urinausscheidung abgeleitet. Hierbei entsprechen 10 µg/m³ einer Arsenkonzentration im Urin von 51 µg/l. Entsprechend der hier abgeleiteten ERB wäre der Biologische Leitwert etwa mit einem Risiko von 5:1000 assoziiert.

In Deutschland wurde ein bereits bestehender Referenzwert für Arsen im Urin in Höhe von 15 µg/L für Erwachsene, ohne Fischverzehr 48 h vor Probennahme (Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes, 2003) auch für Kinder von 3-14 Jahren, ohne Fischverzehr 48 h vor Probennahme, abgeleitet (Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes, 2009).

10. Literatur

- Adonis, M.; Martinez, V.; Marin, P.; Berrios, D.; Gil, L. (2005)
Smoking habit and genetic factors associated with lung cancer in a population highly exposed to arsenic
Toxicology Letters, 159, 32-37
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2006)
Begründungen und Erläuterungen zu Grenzwerten in der Luft am Arbeitsplatz, Technische Regeln für Gefahrstoffe (2006). TRGS 901
BArbBl. Heft 1/2006
online: http://www.baua.de/nn_16808/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-901.pdf
Abfragedatum März 2010
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2008)
Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden
- Ahsan, H.; Chen, Y.; Kibriya, M.G.; Slavkovich, V.; Parvez, F.; Jasmine, F.; Gamble, M.V.; Graziano, J.H. (2007)
Arsenic metabolism, genetic susceptibility, and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 16, 1270-1278
- An, Y.; Gao, Z.; Wang, Z.; Yang, S.; Liang, J.; Feng, Y.; Kato, K.; Nakano, M.; Okada, S.; Yamanaka, K. (2004)
Immunohistochemical analysis of oxidative DNA damage in arsenic-related human skin samples from arsenic-contaminated area of China
Cancer Letters, 214, 11-18
- Andrew, A.S.; Karagas, M.R.; Hamilton, J.W. (2003)
Decreased DNA repair gene expression among individuals exposed to arsenic in United States drinking water
International Journal of Cancer, 104, 263-268
- Andrew, A.S.; Burgess, J.L.; Meza, M.M.; Demidenko, E.; Waugh, M.G.; Hamilton, J.W.; Karagas, M.R. (2006)
Arsenic exposure is associated with decreased DNA repair in vitro and in individuals exposed to drinking water arsenic
Environmental Health Perspectives, 114, 1193-1198
- Andrewes, P.; Kitchin, K.T.; Wallace, K. (2003)
Dimethylarsine and trimethylarsine are potent genotoxins in vitro
Chemical Research in Toxicology, 16, 994-1003
- Applebaum, K.M.; Karagas, M.R.; Hunter, D.J.; Catalano, P.J.; Byler, S.H.; Morris, S.; Nelson, H.H. (2007)
Polymorphisms in nucleotide excision repair genes, arsenic exposure, and non-melanoma skin Cancer in New Hampshire
Environmental Health Perspectives, 115, 1231-1236
- Aranyi, C.; Bradof, J.N.; O'Shea, W.J.; Graham, J.A.; Miller, F.J. (1985)
Effects of arsenic trioxide inhalation exposure on pulmonary antibacterial defenses in mice
Journal of Toxicology and Environmental Health, 15, 163-172
- Arnold, L.L.; Eldan, M.; van Gemert, M.; Capen, C.C.; Cohen, S.M. (2003)
Chronic studies evaluating the carcinogenicity of monomethylarsonic acid in rats and mice
Toxicology, 190, 197-219
- Arnold, L.L.; Lu, M.; Le, X.C.; Clark, N.; Cano, M.; Cohen, S.M. (2006)
Effects of treatment with monomethylarsonic acid (MMA-V) or dimethylarsinic acid (DMA-V) in the diet or sodium arsenate (AS-V) in the drinking water on the bladder epithelium of female F344 rats.
Abstr. No. 975
The Toxicologist, 90, 199

- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2007)
Toxicological Profile for Arsenic
U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
online: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>, Abfragedatum März 2010
- Banerjee, M.; Sarma, N.; Biswas, R.; Roy, J.; Mukherjee, A.; Giri, A.K. (2008)
DNA repair deficiency leads to susceptibility to develop arsenic-induced premalignant skin lesions
International Journal of Cancer, 123, 283-287
- Basu, A.; Ghosh, P.; Das, J.K.; Banerjee, A.; Ray, K.; Giri, A.K. (2004)
Micronuclei as biomarkers of carcinogen exposure in populations exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India: a comparative study in three cell types
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 13, 820-827
- Basu, A.; Som, A.; Ghoshal, S.; Mondal, L.; Chaubey, R.C.; Bhilwade, H.N.; Rahman, M.M.; Giri, A.K. (2005)
Assessment of DNA damage in peripheral blood lymphocytes of individuals susceptible to arsenic induced toxicity in West Bengal, India
Toxicology Letters, 159, 100-112
- Benbrahim-Tallaa, L.; Waalkes, M.P. (2008)
Inorganic arsenic and prostate cancer
Environmental Health Perspectives, 116, 158-164
- Benbrahim-Tallaa, L.; Webber, M.M.; Waalkes, M.P. (2007)
Mechanisms of acquired androgen independence during arsenic-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells
Environmental Health Perspectives, 115, 243-247
- Bencko, V.; Rames, J.; Götzl, M.; Franek, P.; Jakubis, M. (2003)
Risk analysis of non-melanoma skin cancer incidence in arsenic exposed population
In: Chappel, W.R.; Abernathy, C.O.; Calderon, R.L.; Thomas, D.J., Arsenic Exposure and Health Effects V. Proceedings of the Fifth International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects, July 14-18, 2002, San Diego, CA, USA. Elsevier Science, San Diego, CA, 147-154
- Beyersmann, D.; Hartwig, A. (2008)
Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms
Archives of Toxicology, 82, 493-512
- Blom, S.; Lagerkvist, B.; Linderholm, H. (1985)
Arsenic exposure to smelter workers
Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 11, 265-269
- Bolt, A.M.; Douglas, R.M.; Klimecki, W.T. (2010)
Arsenite exposure in human lymphoblastoid cell lines induces autophagy and coordinated induction of lysosomal genes
Toxicology Letters, 199, 153-159
- Breton, C.V.; Kile, M.L.; Catalano, P.J.; Hoffman, E.; Quamruzzaman, Q.; Rahman, M.; Mahiuddin, G.; Christiani, D.C. (2007a)
GSTM1 and APE1 genotypes affect arsenic-induced oxidative stress: a repeated measures study
Environmental Health, 6:39, 1-9
- Breton, C.V.; Zhou, W.; Kile, M.L.; Houseman, E.A.; Quamruzzaman, Q.; Rahman, M.; Mahiuddin, G.; Christiani, D.C. (2007b)
Susceptibility to arsenic-induced skin lesions from polymorphisms in base excision repair genes
Carcinogenesis, 28, 1520-1525
- Buchancova, J.; Klimentova, G.; Knizkova, M.; Mesko, D.; Galikova, E.; Kubik, J.; Fabianova, E.; Jakubis, M. (1998)
Health status of workers of a thermal power station exposed for prolonged periods to arsenic and other elements from fuel
Central European Journal of Public Health, 6, 29-36
- Burchiel, S.W.; Mitchell, L.A.; Lauer, F.T.; Sun, X.; McDonald, J.D.; Hudson, L.G.; Liu, K.J. (2009)
Immunotoxicity and biodistribution analysis of arsenic trioxide in C57Bl/6 mice following a 2-week inhalation exposure
Toxicology and Applied Pharmacology, 241, 253-259

- CEPA, Californian Environmental Protection Agency (2009)
Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Derivations, Appendix B
online: www.oehha.org/air/hot_spots/2009/AppendixB.pdf Abfragedatum März 2010
- Chanda, S.; Dasgupta, U.B.; Guha Mazumder, D.; Gupta, M.; Chaudhuri, U.; Lahiri, S.; Das, S.; Ghosh, N.; Chatterjee, D. (2006)
DNA hypermethylation of promoter of gene p53 and p16 in arsenic-exposed people with and without malignancy
Toxicological Sciences, 89, 431-437
- Chen, W.; Chen, J. (2002)
Nested case-control study of lung cancer in four Chinese tin mines. Occupational and Environmental Medicine, 59, 113-118, zitiert nach Tapio und Grosche, 2006
- Chen, Y.; Megosh, L.C.; Gilmour, S.K.; Sawicki, J.A.; O'Brian, T.G. (2000)
K6/ODC transgenic mice as a sensitive model for carcinogen identification
Toxicology Letters, 116, 27-35, zitiert nach IARC, 2004
- Chen, Y.C.; Guo, Y.L.; Su, H.J.; Hsueh, Y.M.; Smith, T.J.; Ryan, L.M.; Lee, M.S.; Chao, S.C.; Lee, J.Y.; Christiani, D.C. (2003a)
Arsenic methylation and skin cancer risk in southwestern Taiwan
Journal of Occupational and Environmental Medicine, 45, 241-248
- Chen, Y.C.; Su, H.J.; Guo, Y.L.; Hsueh, Y.M.; Smith, T.J.; Ryan, L.M.; Lee, M.S.; Christiani, D.C. (2003b)
Arsenic methylation and bladder cancer risk in Taiwan
Cancer Causes & Control, 14, 303-310
- Chung, C.J.; Huang, C.J.; Pu, Y.S.; Su, C.T.; Huang, Y.K.; Chen, Y.T.; Hsueh, Y.M. (2008)
Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and urothelial carcinoma risk in low arsenic exposure area
Toxicology and Applied Pharmacology, 226, 14-21
- Chung, C.-J.; Hsueh, Y.-M.; Bai, C.-H.; Huang, Y.-K.; Huang, Y.-L.; Yang, M.-H.; Chen, C.-J. (2009)
Polymorphisms in arsenic metabolism genes, urinary arsenic methylation profile and cancer
Cancer Causes and Control, 20, 1653-1661
- Cohen, S.M.; Arnold, L.L.; Eldan, M.; Lewis, A.S.; Beck, B.D. (2006)
Methylated arsenicals: the implications of metabolism and carcinogenicity studies in rodents to human risk assessment
Critical Reviews in Toxicology, 36, 99-133
- CSTEE, Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (2001)
Opinion on: Position Paper on: Ambient Air Pollution by Arsenic Compounds - Final Version, October 2000. Opinion expressed at the 24th CSTEE plenary meeting, Brussels, 12 June 2001, online: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/docshtml/sct_out106_en.htm, Abfragedatum März 2010
- Cui, X.; Wakai, T.; Shirai, Y.; Hatakeyama, K.; Hirano, S. (2006)
Chronic oral exposure to inorganic arsenate interferes with methylation status of p16INK4a and RASSF1A and induces lung cancer in A/J mice
Toxicological Sciences, 91, 372-381
- Cui, X.; Kobayashi, Y.; Akashi, M.; Okayasu, R. (2008)
Metabolism and the paradoxical effects of arsenic: carcinogenesis and anticancer
Current Medicinal Chemistry, 15, 2293-2304
- DEFRA, Department for Environment, Food and Rural Affairs (2009)
Arsenic. In: DEFRA, Guidelines for Metals and Metalloids in Ambient Air for the Protection of Human Health. London, 17-38
online: <http://www.defra.gov.uk/environment/quality/air/airquality/panels/aqs/>, 17-38, Abfragedatum März 2010
- de la Fuente, H.; Portales-Pérez, D.; Baranda, L.; Díaz-Barriga, F.; Saavedra-Alanís, V.; Layseca, E.; González-Amaro, R. (2002)
Effect of arsenic, cadmium and lead on the induction of apoptosis of normal human mononuclear cells
Clinical and Experimental Immunology, 129, 69-77
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2004)
MAK- und BAT-Werte-Liste 2004. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeits-

- stoffe. Mitteilung 40
WILEY-VCH Verlag GmbH Weinheim
- Di Giampaolo, L.; Di Gioacchino, M.; Qiao, N.; Travaglini, P.; D'Intino, A.; Kouri, M.; Ponti, J.; Castellani, M.L.; Reale, M.; Gabriele, E.; Boscolo, P. (2004)
"In vitro" effects of different arsenic compounds on PBMC (preliminary study)
Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia, 26, 183-186
- Dopp, E.; Hartmann, L.M.; Florea, A.M.; von Recklinghausen, U.; Pieper, R.; Shokouhi, B.; Rettenmeier, A.W.; Hirner, A.V.; Obe, G. (2004)
Uptake of inorganic and organic derivatives of arsenic associated with induced cytotoxic and genotoxic effects in Chinese hamster ovary (CHO) cells
Toxicology and Applied Pharmacology, 201, 156-165
- Dopp, E.; Hartmann, L.M.; von Recklinghausen, U.; Florea, A.M.; Rabieh, S.; Zimmermann, U.; Shokouhi, B.; Yadav, S.; Hirner, A.V.; Rettenmeier, A.W. (2005)
Forced uptake of trivalent and pentavalent methylated and inorganic arsenic and its cytotoxicity in fibroblasts and hepatoma cells
Toxicological Sciences, 87, 46-56
- Drexler, H., Greim, H. (2004)
Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. 12. Lfg.
DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH, Weinheim
- EA, Environment Agency (2008)
A review of the toxicity of arsenic in air. Science Report SC020104/SR4. May 2008. Environment Agency, Rio House, Waterside Drive, Aztec West, Almondsbury, Bristol, BS32 4UD, UK
online: www.environment-agency.gov.uk, Abfragedatum März 2010
- EC, European Commission (2000)
Ambient air pollution by As, Cd and Ni compounds. Position paper. Brussels: European Commission, Working Group on Arsenic, Cadmium and Nickel Compounds. Final Version October 2000
online: http://ec.europa.eu/environment/air/pdf/pp_as_cd_ni.pdf Abfragedatum März 2010
- EC, European Commission (2001)
Opinion on: Position Paper on: Ambient Air Pollution by Arsenic Compounds - Final Version, October 2000. Opinion expressed at the 24th CSTEE plenary meeting, Brussels, 12 June 2001.
online:
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/opinions/sctee/sct_out106_en.htm, Abfragedatum Oktober 2010
- EC, European Commission (2004)
Directive 2004/107/EC of the European Parliament and of the Council of 15 December 2004 relating to arsenic, cadmium, mercury, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air.
online: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:023:0003:0016:EN:PDF>, Abfragedatum März 2010
- Enterline, P.E.; Henderson, V.L.; Marsh, G.M. (1987)
Exposure to arsenic and respiratory cancer. A reanalysis
American Journal of Epidemiology, 125, 929-938, zitiert nach Tapio und Grosche, 2006
- Enterline, P.E.; Day, R.; Marsh, G.M. (1995)
Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter
Occupational and Environmental Medicine, 52 (1995), 28-32
- EPA, Environmental Protection Agency (2010)
Integrated Risk Information System (IRIS)
online: <http://www.epa.gov/NCEA/iris/>; Abfragedatum März 2010
- Florea, A.-M.; Yamoah, E.N.; Dopp, E. (2005)
Intracellular calcium disturbances induced by arsenic and its methylated derivatives in relation to genomic damage and apoptosis induction
Environmental Health Perspectives, 113, 659-664
- Gebel, T.W. (2001)
Genotoxicity of arsenical compounds
International Journal of Hygiene and Environmental Health, 203, 249-262

- GEKID, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2010)
Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends, Eine gemeinsame Veröffentlichung des und der Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg), 7. Ausgabe, Berlin
online: <http://www.rki.de/>, Abfragedatum April 2010
- Greim, H. (1999)
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 28. Lfg
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim
- Greim, H. (2002)
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 35. Lfg.
DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag, Weinheim
- Halatek, T.; Sinczuk-Walczak, H.; Rabieh, S.; Wasowicz, W. (2009)
Association between occupational exposure to arsenic and neurological, respiratory and renal effects
Toxicology and Applied Pharmacology, 239, 193-199
- Hartwig, A.; Schwerdtle, T. (2009)
Arsenic-Induced Carcinogenicity: New Insights in Molecular Mechanism
In: Hadjiladis, N.; Sletten, E., Metal Complex - DNA Interactions, 491-510
- Hassauer, M.; Kalberlah, F. (1999/2008)
Arsen und Verbindungen. Mit Addendum 2008 (Schuhmacher-Wolz, U., Schneider, K.)
In: Eikmann, T.; Heinrich, U.; Heinzow, B.; Konietzka, R., Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer D 095, Gw. 2/99
Erich Schmidt Verlag Berlin
- Hayakawa, T.; Kobayashi, Y.; Cui, X.; Hirano, S. (2005)
A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19
Archives of Toxicology, 79, 183-191
- Hernandez, A.; Marcos, R. (2008)
Genetic variations associated with interindividual sensitivity in the response to arsenic exposure
Pharmacogenomics, 9, 1113-1132
- Hsueh, Y.M.; Chiou, H.Y.; Huang, Y.L.; Wu, W.L.; Huang, C.C.; Yang, M.H.; Lue, L.C.; Chen, G.S.; Chen, C.J. (1997)
Serum b-carotene level, arsenic methylation capability and incidence of arsenic-induced skin cancer
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 6, 589-596
- Huang, C.; Ke, Q.; Costa, M.; Shi, X. (2004)
Molecular mechanisms of arsenic carcinogenesis
Molecular and Cellular Biochemistry, 255, 57-66
- Huang, M.; Choi, S.-J.; Kim, D.-W.; Kim, N.-Y.; Park, C.-H.; Yu, S.-D.; Kim, D.-S.; Park, K.-S.; Song, J.-S.; Kim, H.; Choi, B.-S.; Yu, I.-J.; Park, J.-D. (2009)
Risk assessment of low-level cadmium and arsenic on the kidney
Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A, 72, 1493-1498
- Huang, Y.K.; Tseng, C.H.; Huang, Y.L.; Yang, M.H.; Chen, C.J.; Hsueh, Y.M. (2007)
Arsenic methylation capability and hypertension risk in subjects living in arseniasis-hyperendemic areas in southwestern Taiwan
Toxicology and Applied Pharmacology, 218, 135-142
- Huang, Y.; Zhang, J.; McHenry, K.T.; Kim, M.M.; Zeng, W.; Lopez-Pajares, V.; Dibble, C.C.; Mizgerd, J.P.; Yuan, Z.M. (2008)
Induction of cytoplasmic accumulation of p53: a mechanism for low levels of arsenic exposure to predispose cells for malignant transformation
Cancer Research, 68, 9131-9136
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1980)
IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 23. Some Metals and Metallic Compounds. WHO, World Health Organization, Geneva, 1980

- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004)
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 84. Some Drinking-Water Disinfectants and Contaminants, Including Arsenic
WHO, World Health Organization, Geneva
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006)
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 86. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide
WHO, World Health Organization, Lyon, France
- Iavicoli, I.; Fontana, L.; Bergamaschi, A. (2009)
The effects of metals as endocrine disruptors
Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, 12, 206-223
- Järup, L.; Pershagen, G.; Wall, S. (1989)
Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. American Journal of Industrial Medicine, 15, 31-41
- Jensen, T.J.; Novak, P.; Wnek, S.M.; Gandolfi, A.J.; Futscher, B.W. (2009)
Arsenicals produce stable progressive changes in DNA methylation patterns that are linked to malignant transformation of immortalized urothelial cells
Toxicology and Applied Pharmacology, 241, 221-229
- Jones, S.R.; Atkin, P.; Holroyd, C.; Lutman, E.; Battle, J.V.; Wakeford, R.; Walker, P. (2007)
Lung cancer mortality at a UK tin smelter
Occupational Medicine, 57, 238-245
- Jomova, K.; Jenisova, Z.; Feszterova, M.; Baros, S.; Liska, J.; Hudecova, D.; Rhodes, C.J.; Valko, M. (2011)
Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease
Journal of Applied Toxicology, 31, 95-107
- Kapaj, S.; Peterson, H.; Liber, K.; Bhattacharya, P. (2006)
Human health effects from chronic arsenic poisoning-a review
Journal of Environmental Science and Health, Part A, 41, 2399-2428
- Kawata, K.; Shimazaki, R.; Okabe, S. (2009)
Comparison of gene expression profiles in HepG2 cells exposed to arsenic, cadmium, nickel, and three model carcinogens for investigating the mechanisms of metal carcinogenesis
Environmental and Molecular Mutagenesis, 50, 46-59
- Kinoshita, A.; Wanibuchi, H.; Wei, M.; Yunoki, T.; Fukushima, S. (2007)
Elevation of 8-hydroxydeoxyguanosine and cell proliferation via generation of oxidative stress by organic arsenicals contributes to their carcinogenicity in the rat liver and bladder
Toxicology and Applied Pharmacology, 221, 295-305
- Kitchin, K.T.; Conolly, R. (2010)
Arsenic-induced carcinogenesis-oxidative stress as a possible mode of action and future research needs for more biologically based risk assessment
Chemical Research in Toxicology, 23, 327-335
- Kligerman, A.D.; Doerr, C.L.; Tennant, A.H.; Harrington-Brock, K.; Allen, J.W.; Winkfield, E.; Poorman-Allen, P.; Kundu, B.; Funasaka, K.; Roop, B.C.; Mass, M.J.; DeMarini, D.M. (2003)
Methylated trivalent arsenicals as candidate ultimate genotoxic forms of arsenic: induction of chromosomal mutations but not gene mutations
Environmental and Molecular Mutagenesis, 42, 192-205
- Kligerman, A.D.; Doerr, C.L.; Tennant, A.H. (2005)
Oxidation and methylation status determine the effects of arsenic on the mitotic apparatus
Molecular and Cellular Biochemistry, 279, 113-121
- Kligerman, A.D.; Tennant, A.H. (2007)
Insights into the carcinogenic mode of action of arsenic
Toxicology and Applied Pharmacology, 222, 281-288
- Kojima, C.; Ramirez, D.C.; Tokar, E.J.; Himeno, S.; Drobná, Z.; Stýblo, M.; Mason, R.P.; Waalkes, M.P. (2009)
Requirement of arsenic biomethylation for oxidative DNA damage
Journal of the National Cancer Institute, 101, 1670-1681

- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (2003)
Stoffmonographie Arsen - Referenzwert für Urin
Bundesgesundheitsblatt, 46, 1098-1106
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes (2009)
Neue und aktualisierte Referenzwerte für Antimon, Arsen und Metalle (Blei, Cadmium, Nickel, Quecksilber, Thallium und Uran) im Urin und im Blut von Kindern in Deutschland
Bundesgesundheitsblatt, 52, 977-982
- Kozul, C.D.; Hampton, T.H.; Davey, J.C.; Gosse, J.A.; Nomikos, A.P.; Eisenhauer, P.L.; Weiss, D.J.; Thorpe, J.E.; Ihnat, M.A.; Hamilton, J.W. (2009)
Chronic exposure to arsenic in the drinking water alters the expression of immune response genes in mouse lung
Environmental Health Perspectives, 117, 1108-1115
- Kumagai, Y.; Sumi, D. (2007)
Arsenic: signal transduction, transcription factor, and biotransformation involved in cellular response and toxicity
Annual Review of Pharmacology & Toxicology, 47, 243-262
- Lagerkvist, B.; Linderholm, H.; Nordberg, G.F. (1986)
Vasospastic tendency and Raynaud's phenomenon in smelter workers exposed to arsenic
Environmental Research, 39, 465-474
- Lagerkvist, B.; Linderholm, H.; Nordberg, G.F. (1988)
Arsenic and Raynaud's phenomenon
International Archives of Occupational and Environmental Health, 60, 361-364
- Lagerkvist, B.J.; Zetterlund, B. (1994)
Assessment of exposure to arsenic among smelter workers: a five-year follow-up
American Journal of Industrial Medicine, 25, 477-488
- Lai Y, Zhao W, Chen C, Wu M, Zhang Z. (2011)
Role of DNA polymerase beta in the genotoxicity of arsenic
Environ Mol Mutagen. [Epub ahead of print]
- Lantz, R.C.; Hays, A.M. (2006)
Role of oxidative stress in arsenic-induced toxicity
Drug Metabolism Reviews, 38, 791-804
- Lee-Feldstein, A. (1983)
Arsenic and respiratory cancer in man: follow-up of an occupational study
In: Lederer, W.H.; Fensterheim, R.J., Arsenic: Industrial, Biomedical and Environmental Perspectives. Van Nostrand Reinhold, New York, 245-254
- Lee-Feldstein, A. (1986)
Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees
Journal of Occupational Medicine, 28, 296-302
- Lehnert, G., Greim, H. (2003)
Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. 11. Lfg.
DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Lewinska, D.; Palus, J.; Stepnik, M.; Dziubaltowska, E.; Beck, J.; Rydzynski, K.; Natarajan, A.T.; Nilsson, R. (2007)
Micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes and buccal mucosa cells of copper smelter workers, with special regard to arsenic exposure
International Archives of Occupational and Environmental Health, 80, 371-380
- Liu, J.; Waalkes, M.P. (2008)
Liver is a target of arsenic carcinogenesis
Toxicological Sciences, 105, 24-32
- Lubin, J.H.; Pottern, L.M.; Blot, W.J.; Tokudome, S.; Stone, B.J.; Fraumeni, J.F. (1981)
Respiratory cancer among copper smelter workers: recent mortality statistics
Journal of Occupational Medicine, 23, 779-784
- Lubin, J.H.; Pottern, L.M.; Stone, B.J.; Fraumeni, J.F. (2000)
Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: results from more than 50 years of fol-

- low-up
American Journal of Epidemiology, 151, 554-565
- Lubin, J.H.; Moore, L.E.; Fraumeni, J.F.; Cantor, K.P. (2008)
Respiratory cancer and inhaled inorganic arsenic in copper smelters workers: a linear relationship with cumulative exposure that increases with concentration
Environmental Health Perspectives, 116, 1661-1665
- Lundström, N.G.; Englyst, V.; Gerhardsson, L.; Jin, T.; Nordberg, G. (2006)
Lung cancer development in primary smelter workers: a nested case-referent study
Journal of Occupational and Environmental Medicine, 48, 376-380
- Luster, M.I.; Simeonova, P.P. (2004)
Arsenic and urinary bladder cell proliferation
Toxicology and Applied Pharmacology, 198, 419-423
- Mahata, J.; Chaki, M.; Ghosh, P.; Das, L.K.; Baidya, K.; Ray, K.; Natarajan, A.T.; Giri, A.K. (2004)
Chromosomal aberrations in arsenic-exposed human populations: a review with special reference to a comprehensive study in West Bengal, India
Cytogenetic and Genome Research, 104, 359-364
- Mann, S; Droz, PO; Vahter, M. (1996)
A physiologically based pharmacokinetic model for arsenic exposure: II. validation and application in humans
Toxicology and Applied Pharmacology, 140, 471-486, zitiert nach EPA, 2010
- Marsit, C.J.; Karagas, M.R.; Danaee, H.; Liu, M.; Andrew, A.; Schned, A.; Nelson, H.H.; Kelsey, K.T. (2006)
Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer
Carcinogenesis, 27, 112-116
- McCarty, K.M.; Chen, Y.C.; Quamruzzaman, Q.; Rahman, M.; Mahiuddin, G.; Hsueh, Y.M.; Su, L.; Smith, T.; Ryan, L.; Christiani, D.C. (2007)
Arsenic methylation, GSTT1, GSTM1, GSTP1 polymorphisms and skin lesions
Environmental Health Perspectives, 115, 341-345
- Mink, P.J.; Alexander, D.D.; Barraj, L.M.; Kelsh, M.A.; Tsuji, J.S. (2008)
Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 52, 299-310
- Nain, S.; Smits, J.E.G. (2010)
Pathological, immunological and biochemical markers of subchronic arsenic toxicity in rats
Environmental Toxicology, in press,
- Nesnow, S.; Roop, B.C.; Lambert, G.; Kadiiska, M.; Mason, R.P.; Cullen, W.R.; Mass, M.J. (2002)
DNA damage induced by methylated trivalent arsenicals is mediated by reactive oxygen species
Chemical Research in Toxicology, 15, 1627-1634
- Ng, J.C.; Seawright, A.A.; Qi, L.; Garnett, C.M.; Chiswell, B.; Moore, M.R. (1999)
Tumours in mice induced by exposure to sodium arsenate in drinking water
In: Chappel, W.R.; Abernathy, C.O.; Calderon, R.L., Arsenic Exposure and Health Effects III. Proceedings of the Third International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects, San Diego, California, 12-15 July, 1998. Elsevier Science, San Diego, CA, 217-223
- NRC, National Research Council (1999)
Arsenic in Drinking Water
National Academies Press, Washington, DC
online: <http://books.nap.edu/books/0309063337/html/index.html>, Abfragedatum März 2010
- NRC, National Research Council (2001)
Arsenic in Drinking Water: 2001 Update
National Academies Press, Washington, DC
online: <http://www.nap.edu/openbook/0309076293/html/index.html>, Abfragedatum März 2010
- Patrick, L. (2003)
Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity
Alternative Medicine Review, 8, 106-128
- Peng, B.; Sharma, R.; Mass, M.J.; Kligerman, A.D. (2002)
Induction of genotoxic damage is not correlated with the ability to methylate arsenite in vitro in the leukocytes of four mammalian species
Environmental and Molecular Mutagenesis, 39, 323-332

- Pesch, B.; Ranft, U.; Jakubis, P.; Nieuwenhuijsen, M.J.; Hergemöller, A.; Unfried, K.; Jakubis, M.; Miskovic, P.; Keegan, T. (2002)
Environmental arsenic exposure from a coal-burning power plant as a potential risk factor for non-melanoma skin carcinoma: results from a case-control study in the district of Prievidza, Slovakia
American Journal of Epidemiology, 155, 798-809
- Pu, Y.S.; Yang, S.M.; Huang, Y.K.; Chung, C.J.; Huang, S.K.; Chiu, A.W.H.; Yang, M.H.; Chen, C.J.; Hsueh, Y.M. (2007)
Urinary arsenic profile affects the risk of urothelial carcinoma even at low arsenic exposure
Toxicology and Applied Pharmacology, 218, 99-106
- Qiao, Y.L.; Taylor, P.R.; Yao, S.X.; Erozan, Y.S.; Luo, X.C.; Barrett, M.J.; Yan, Q.Y.; Giffen, C.A.; Huang, S.Q.; Maher, M.M.; Forma, M.R.; Tockman, M.S. (1997)
Risk factors and early detection of lung cancer in a cohort of Chinese tin miners
Annals of Epidemiology, 7, 533-541, zitiert nach Tapio und Grosche, 2006
- RIVM, National Institute for Public Health and the Environment, Netherlands (2001)
RIVM report 711701 025, Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, March, 2001
online: <http://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/9662/1/711701025.pdf>, Abfragedatum Januar 2011
- Rossman, T.G. (2003)
Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach
Mutation Research, 533, 37-65
- Rudel, R.; Slayton, T.M.; Beck, B.D. (1996)
Implications of arsenic genotoxicity for dose response of carcinogenic effects
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 23, 87-105
- Sakurai, T.; Kaise, T.; Matsubara, C. (1998)
Inorganic and methylated arsenic compounds induce cell death in murine macrophages via different mechanisms
Chem. Res. Toxicol. 11, 273-283
- Salnikow, K.; Zhitkovich, A. (2008)
Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium
Chemical Research in Toxicology, 21, 28-44
- Schoen, A., Beck, B., Sharma, R., Dubé, E. (2004)
Arsenic toxicity at low doses: epidemiological and mode of action considerations
Toxicology and Applied Pharmacology, 198, 253-267
- Schuhmacher-Wolz, U., Schneider, K., Klein, D. (2007)
Bewertungsmaßstäbe für Arsen in Böden, Grund- und Trinkwasser
Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Förderkennzeichen (UFOPLAN) Nr. 206 61 201
online: http://www.apug.de/archiv/pdf/Abschlussbericht_Arsen_Boden_Grundwasser.pdf, Abfragedatum Januar 2011
- Sengupta, S.R.; Das, N.K.; Datta, P.K. (2008)
Pathogenesis, clinical features and pathology of chronic arsenicosis
Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 74, 559-570
- Shen, J.; Wanibuchi, H.; Salim, E.I.; Wei, M.; Doi, K.; Yoshida, K.; Endo, G.; Fukushima, S. (2003)
Induction of glutathione S-transferase placental form positive foci in liver and epithelial hyperplasia in urinary bladder, but no tumor development in male Fischer 344 rats treated with monomethylarsonic acid for 104 weeks
Toxicology and Applied Pharmacology, 193, 335-345
- Shi, H.; Shi, X.; Liu, K.J. (2004)
Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis
Molecular and Cellular Biochemistry, 255, 67-78
- Simeonova, P.P.; Luster, M.I. (2002)
Arsenic carcinogenicity: relevance of c-Src activation
Molecular and Cellular Biochemistry, 234-235, 277-282
- Singh, K.P.; DuMond, J.W. (2007)
Genetic and epigenetic changes induced by chronic low dose exposure to arsenic of mouse tes-

- ticular Leydig cells
International Journal of Oncology, 30, 253-260
- Smith, A.H.; Ercumen, A.; Yuan, Y.; Steinmaus, C.M. (2009)
Increased lung cancer risks are similar whether arsenic is ingested or inhaled
Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology, 19, 343-348
- Snow, E.T.; Sykora, P.; Durham, T.R.; Klein, C.B. (2005)
Arsenic, mode of action at biologically plausible low doses: What are the implications for low dose cancer risk?
Toxicology and Applied Pharmacology, 207, 557-564
- Soffritti, M.; Belpoggi, F.; Degli Eposti, D.; Lambertini, L. (2006)
Results of a long-term carcinogenicity bioassay on Sprague-Dawley rats exposed to sodium arsenite administered in drinking water
Annals of the New York Academy of Sciences, 1076, 578-591
- Sorahan, T. (2009)
Lung cancer mortality in arsenic-exposed workers from a cadmium recovery plant
Occupational Medicine, 59, 264-266
- Selgrade, M.K. (2007)
Immunotoxicity: the risk is real
Toxicological Sciences, 100, 328-332
- Soto-Pena, G.A.; Luna, A.L.; Acosta-Saavedra, L.; Conde, P.; López-Carrillo, L.; Cebrián, M.E.; Bastida, M.; Calderon-Aranda, E.S.; Vega, L. (2006)
Assessment of lymphocyte subpopulations and cytokine secretion in children exposed to arsenic
The FASEB Journal, 20, 779-781
- Statistisches Bundesamt (2010)
Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2010
<http://www.gbe-bund.de/>
- Steinmaus, C.; Bates, M.N.; Yuan, Y.; Kalman, D.; Atallah, R.; Rey, O.; Biggs, M.L.; Hopenhayn, C.; Moore, L.E.; Hoang, B.K.; Smith, A.H. (2006)
Arsenic methylation and bladder cancer risk in case-control studies in Argentina and the United States
Journal of Occupational and Environmental Medicine, 48, 478-488
- Straif, K.; Benbrahim-Tallaa, L.; Baan, R.; Grosse, Y.; Secretan, B.; El Ghissassi, F.; Bouvard, V.; Guha, N.; Freeman, C.; Galichet, L.; Cogliano, V.; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2009)
A review of human carcinogens. Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres
The Lancet Oncology, 10, 453-454
- Stýblo, M.; Drobná, Z.; Jaspers, I.; Lin, S.; Thomas, D.J. (2002)
The role of biomethylation in toxicity and carcinogenicity of arsenic: a research update
Environmental Health Perspectives, 110, Suppl. 5, 767-771
- Tapio, S.; Grosche, B. (2006)
Arsenic in the aetiology of cancer
Mutation Research, 612, 215-246
- Taylor, P.R.; Qiao, Y.L.; Schatzkin, A.; Yao, S.X.; Lubin, J.; Mao, B.L.; Rao, J.Y.; McAdams, M.; Xuan, X.Z.; Li, J.Y. (1989)
Relation of arsenic exposure to lung cancer among tin miners in Yunnan Province, China
British Journal of Industrial Medicine, 46, 881-886, zitiert nach Tapio und Grosche, 2006
- TCEQ, Texas Commission on Environmental Quality (2010)
Development Support Document Arsenic and inorganic arsenic compounds, Section 4.2 Carcinogenic Potential, Draft, May 2010
online: <http://www.tera.org/peer/arsenicarc/index.html> Abfragedatum Januar 2011
- Tokar, E.J.; Diwan, B.A.; Waalkes, M.P. (2010)
Arsenic exposure transforms human epithelial stem/progenitor cells into a cancer stem-like phenotype
Environmental Health Perspectives, 118, 108-115
- Vahidnia, A.; van der Voet, G.B.; de Wolff, F.A. (2007)
Arsenic neurotoxicity - A review
Human and Experimental Toxicology, 26, 823-832

- Vahter, M. (2008)
Health effects of early life exposure to arsenic
Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 102, 204-211
- Valenzuela, O.L.; Borja-Aburto, V.H.; Garcia-Vargas, G.G.; Cruz-Gonzalez, M.B.; Garcia-Montalvo, E.A.; Calderon-Aranda, E.S.; Del Razo, L.M. (2005)
Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic
Environmental Health Perspectives, 113, 250-254
- Vega, L.; Montes de Oca, P.; Saavedra, R.; Ostrosky-Wegman, P. (2004)
Helper T cell subpopulations from women are more susceptible to the toxic effect of sodium arsenite in vitro
Toxicology, 199, 121-128
- Viren, J.R.; Silvers, A. (1994)
Unit risk estimates for airborne arsenic exposure: an updated view based on recent data from two copper smelter cohorts
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 20, 125-138
- Viren, J.; Silvers, A. (1999)
Nonlinearity in the lung cancer dose-response for airborne arsenic: apparent confounding by year of hire in evaluating lung cancer risks from arsenic exposure in Tacoma smelter workers
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 30, 117-129
- Vohr, H.W.,
Stellungnahme zur ausgewählten Literatur über mögliche immuntoxische Effekte von Arsen (Trioxid), Stellungnahme gegenüber AK Metalle v. 25.08.2010
- Vuyyuri, S.B.; Ishaq, M.; Kuppala, D.; Grover, P.; Ahuja, Y.R. (2006)
Evaluation of micronucleus frequencies and DNA damage in glass workers exposed to arsenic
Environmental and Molecular Mutagenesis, 47, 562-570
- Waalkes, M.P.; Ward, J.M.; Liu, J.; Diwan, B.A. (2003)
Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice
Toxicology and Applied Pharmacology, 186, 7-17
- Waalkes, M.P.; Liu, J.; Ward, J.M.; Diwan, B.A. (2004a)
Animal models for arsenic carcinogenesis: inorganic arsenic is a transplacental carcinogen in mice
Toxicology and Applied Pharmacology, 198, 377-384
- Waalkes, M.P.; Ward, J.M.; Diwan, B.A. (2004b)
Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers
Carcinogenesis, 25, 133-141
- Waalkes, M.P.; Liu, J.; Ward, J.M.; Diwan, B.A. (2006a)
Enhanced urinary bladder and liver carcinogenesis in male CD1 mice exposed to transplacental inorganic arsenic and postnatal diethylstilbestrol or tamoxifen
Toxicology and Applied Pharmacology, 215, 295-305
- Waalkes, M.P.; Liu, J.; Ward, J.M.; Powell, D.A.; Diwan, B.A. (2006b)
Urogenital carcinogenesis in female CD1 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment
Cancer Research, 66, 1337-1345
- Wahrendorf, J.; Becher, H. (1990)
Quantitative Risikoabschätzung für ausgewählte Umweltkanzerogene
Forschungsbericht 10606067, UBA-Berichte 1/1990
Umweltbundesamt Berlin
- Wang, T.S.; Chung, C.H.; Wang, A.S.S.; Bau, D.T.; Samikkannu, T.; Jan, K.Y.; Cheng, Y.M.; Lee, T.C. (2002)
Endonuclease III, formamidopyrimidine-DNA glycosylase, and proteinase K additively enhance arsenic-induced DNA strand breaks in human cells
Chemical Research in Toxicology, 15, 1254-1258
- Wei, M.; Wanibuchi, H.; Morimura, K.; Iwai, S.; Yoshida, K.; Endo, G.; Nakae, D.; Fukushima, S. (2002)

- Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors
Carcinogenesis, 23, 1387-1397
- Wen, W.; Che, W.; Lu, L.; Yang, J.; Gao, X.; Wen, J.; Heng, Z.; Cao, S.; Cheng, H. (2008)
Increased damage of exon 5 of p53 gene in workers from an arsenic plant
Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 643, 36-40
- WHO, World Health Organization (1996)
Environmental Health Criteria 180, Principles and Methods for Assessing Direct Immunotoxicity Associated with Exposure to Chemicals
IPCS International Programme on Chemical Safety; World Health Organization Geneva
- WHO, World Health Organization (2000)
Air Quality Guidelines for Europe
WHO Regional Publications, European Series, No. 91, 2nd ed., Copenhagen
online: <http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>, Abfragedatum März 2010
- WHO, World Health Organization (2001)
Environmental Health Criteria 224, Arsenic and Arsenic Compounds (Second Edition)
IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva
- WHO, World Health Organization (2004)
Guidelines for Drinking-water Quality. Vol. 1 Recommendations
3rd ed., World Health Organization, Geneva
online: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3/en/ Abfragedatum März 2010
- Wu, J.P.; Chang, L.W.; Yao, H.T.; Chang, H.; Tsai, H.T.; Tsai, M.H.; Yeh, T.K.; Lin, P. (2009)
Involvement of oxidative stress and activation of aryl hydrocarbon receptor in elevation of CYP1A1 expression and activity in lung cells and tissues by arsenic: an in vitro and in vivo study
Toxicological Sciences, 107, 385-393
- Yamanaka, K.; Kato, K.; Mizoi, M.; An, Y.; Takabayashi, F.; Nakano, M.; Hoshino, M.; Okada, S. (2004)
The role of active arsenic species produced by metabolic reduction of dimethylarsinic acid in genotoxicity and tumorigenesis
Toxicology and Applied Pharmacology, 198, 385-393
- Yamauchi, H.; Aminaka, Y.; Yoshida, K.; Sun, G.; Pi, J.; Waalkes, M.P. (2004)
Evaluation of DNA damage in patients with arsenic poisoning: urinary 8-hydroxydeoxyguanine
Toxicology and Applied Pharmacology, 198, 291-296
- Yang, C.; Frenkel, K. (2002)
Arsenic-mediated cellular signal transduction, transcription factor activation, and aberrant gene expression: implications in carcinogenesis
Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology, 21, 331-342
- Yu, R.C.; Hsu, K.H.; Chen, C.J.; Froines, J.R. (2000)
Arsenic methylation capacity and skin cancer
Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 9, 1259-1262