

Arsen - Vom Fliegenteller zur Arsenik-Suppe - Teil 3

Torsten Arndt und Karsten Stemmerich

Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Konrad-Adenauer-Straße 17,
55218 Ingelheim; torsten.arndt@bioscientia.de



Teil 1 [1] dieser Übersicht befasst sich mit den Erscheinungsformen, dem Vorkommen, der Gewinnung und der Verwendung von Arsen sowie mit den geogenen und anthropogenen Arsenquellen und dem Arsengehalt in Nahrung und Trinkwasser. Teil 2 [2] gibt einen Einblick in die Analytik sowie in die Physiologie und die Toxikologie des Arsens und seiner Verbindungen. Der vorliegende Teil 3 beschreibt das klinische Bild und die Labordiagnostik einer „Arsenintoxikation“.

Abb. 1. Buttermilchsuppe (Buttermilch, Brot, Salz, Zucker, Butter [3]; siehe das Kapitel Trivia; Foto T. Arndt).

Wie in Teil 2 dieser Übersicht [2] ausgeführt, entsprechen Begriffe wie „Arsenintoxikation“ oder „Arsentoxikologie“ nicht modernen toxikologischen Konzepten, die auf einer substanzspezifischen Betrachtungsweise basieren. Sie haben dennoch in der medizinischen und toxikologischen Literatur Bestand, insbesondere weil frühe Arbeiten am Menschen gewöhnlich auf Gesamtarsenbestimmungen basieren. Inwieweit Symptome und Befunde stoffspezifisch und von klinisch-therapeutischer Relevanz sind, ist bisher, mit Ausnahme von Arsin (AsH_3 , Arsan), nur wenig untersucht.

Dass der Verlauf einer Vergiftung mit einer Arsenverbindung von deren spezifischen chemischen und physikalischen Eigenschaften abhängen kann, aber auch von der persönlichen Konstitution des „Giftopfers“, bleibt hiervon unberührt (siehe hierzu [2]): So wird bei gleicher Dosis eine Lösung von Arsenik (As_2O_3) per os gewöhnlich eine stärkere (und schnellere) Giftwirkung zeigen, als Arsenikpulver oder sogar gröber gekörntes Arsenik. Individuelle Faktoren, wie eine reduzierte Peristaltik des Darms (Opiateinnahme), eine verminderte Leberfunktion (Leberzirrhose) oder eine reduzierte glomeruläre Filtration (Diabetes mellitus), können ebenso Symptome und Verlauf einer Arsen(ik)intoxikation prägen, wie genetische Prädispositionen und eine physiologische Anpassung an eine niedrigschwellige chronische Aufnahme von geogenen anorganischen Arsenverbindungen (siehe Teil 2 dieser Übersicht [2]).

1. Klinischer Verlauf

Abhängig von den dominierenden Symptomen werden mitunter gastrointestinale, cerebrospinale oder paralytische Verlaufsformen unterschieden, so zum Beispiel im Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 1108 „Erkrankungen durch Arsen oder seine Verbindungen“:

„Je nachdem, ob Durchfälle, Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände, Krampfanfälle oder Bewußtlosigkeit vorherrschend sind, kann man von einer gastrointestinalen, cerebrospinalen oder paralytischen Form [der Arsenvergiftung] sprechen“ [4].

In der klinischen und regulatorischen Toxikologie ist die, nachfolgend auch von uns genutzte, Unterscheidung zwischen Vergiftungen nach akuter und chronischer Exposition etabliert.

1.1. Akute Vergiftung

Symptome der akuten Arsenintoxikation treten gewöhnlich innerhalb von wenigen Minuten bis wenigen Stunden nach oraler Aufnahme ein. Metallischer oder knoblauchartiger Geschmack, brennende Lippen, Mundtrockenheit und Schluckbeschwerden können Übelkeit und Erbrechen vorausgehen (siehe die Fälle in Tab. 1). Es folgen, ggf. nach einer mehrstündigen Latenzzeit, Bauchschmerzen, erneutes Erbrechen und heftiger reiswasserartiger, an Cholera erinnernder, mitunter blutiger Durchfall [5-7]. Es können innere Blutungen sowie ein Nieren- und Kreislaufversagen folgen. Dieses klinische Bild hat in der Vergangenheit sicher nicht selten zu Fehldiagnosen wie Cholera oder anderen Magen-Darm-Infekten geführt (siehe [1]). Es kann nach [7] auch eine „*Nahrungsmittelvergiftung*“ vortäuschen.

Orale Giftaufnahme

Die akute orale Arsen(ik)intoxikation ist nach [8] durch eine zeitliche Abfolge verschiedener Organmanifestationen, ggf. mit Überlappungen, geprägt: Die gastrointestinale Phase durchlaufen danach alle Patienten. Sie kann von Übelkeit und Brechreiz bis zu mehrtägigem heftigen Durchfall, Brechattacken und Abdominalkoliken reichen. Die renale Phase beginnt oft schon in der gastrointestinalen, sie manifestiert sich labordiagnostisch u. a. in einer erhöhten Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum durch eine reduzierte glomeruläre Filtration. Sie kann bis zum akuten Nierenversagen mit Anurie (Fall 6 in Tab. 1) führen. Patienten mit mehrtägiger Gastrointestinalsymptomatik haben nach [8] ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung kardiovaskulärer Symptome. Diese, insbesondere ein peripheres Kreislaufversagen (Schock), sind häufig todesursächlich. Wird diese Phase überlebt, treten nachfolgend Symptome an der Haut sowie im peripheren und zentralen Nervensystem auf. Lebenslange Lähmungen der Extremitäten sind möglich (Fall 1 in Tabelle 1).

Schwere akute orale Intoxikationen mit Arsenik gehen mit exzessiv erhöhten Arsenkonzentrationen im Blut, auch mehrere Stunden nach oraler Gifteinnahme und trotz frühzeitigem Erbrechen und schwerem Durchfall (mit Giftausscheidung) einher.¹ So liegen die in Tabelle 1 gelisteten maximalen Arsenkonzentrationen im Blut nach suizidaler Einnahme von mehreren Gramm Arsenik mehrere hundert- bis zu mehr als tausendfach über den in Tabelle 2 erfassten 95. Perzentilen von 3,4 µg/L [9] bzw. 2,3 µg/L [10] Heparin-Blut. Bei der Interpretation dieser Blutkonzentrationen ist zu beachten, dass sie mglw. nicht die höchste Konzentration nach Giftaufnahme widerspiegeln, weil zumeist in der Erstaufnahmeklinik notfallmedizinische Maßnahmen zur Volumensubstitution und zum Elektrolytausgleich (Infusionen) eingeleitet wurden. Diese führen zur Blutverdünnung und damit zum Abfall der Arsenkonzentration im Blut. Außer in Fall 5 (Tab. 1) wurden im Behandlungszeitraum Maßnahmen der extrakorporalen Giftentfernung (zumeist mehrfach) durchgeführt: Hämodialyse, Hämofiltration, Hämodiafiltration, Hämodialyse-Hämoperfusion und im Fall 1 wegen einer sich postoperativ (Magenteilresektion) entwickelnden Sepsis eine kontinuierliche Peritoneallavage.

Pathobiochemisch steht die Schädigung des Endothels der Blutkapillaren des Gastrointestinaltrakts (und anderer Organe) im Vordergrund. Die damit einhergehende erhöhte Permeabilität der Blutgefäße führt zu Elektrolyt- und Wasserverlust in den Extravasalraum (Transsudatbildung) mit Flüssigkeitsansammlung und Schwellungen [5,6].

¹Die in Teil 2 dieser Übersicht zitierte Resorptionsrate von > 90% [2] ist unter diesen Umständen sicherlich als unrealistisch hoch zu bewerten. Prinzipiell sollten pharmakokinetische Daten aus der therapeutischen i.v.-Gabe von Arsen(III)-oxid nicht unkritisch auf Intoxikationsfälle mit oraler Arsenikaufnahme übertragen werden.

Tab. 1. Kasuistiken akuter oraler Vergiftungen mit Arsentrioxid (As₂O₃, Arsenik) aus dem Patientenkollektiv der Jahre 1985 bis 2000 ([11]) der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar, zusammengestellt anhand von Angaben und Daten in [8]. Analysenmethode und Normalbereiche werden in [8] nicht angegeben.

	Fall 1 (26 Jahre, ♂)	Fall 2 (18 Jahre, ♂)	Fall 3 (29 Jahre, ♂)	Fall 4 (23 Jahre, ♂)	Fall 5 (44 Jahre, ♂)	Fall 6 (22 Jahre, ♂)
Gifteinnahme	suizidal, oral* ¹	suizidal, oral	suizidal, oral* ²	unklar, oral* ³	suizidal, oral	suizidal, oral* ⁴
Gift	Arsenikpulver	Arsenik	Arsenik	wahrschl. Arsenik	Arsenik	Arsenikpulver
Menge	„eine handvoll“	circa 5 Gramm	„3 Esslöffel“	unbekannt	5 bis 10 Gramm	„mehrere Gramm“
Erste Symptome nach	in allen 6 Fällen heftiges Erbrechen, starke (wässrige, im Fall 6 auch blutige) Durchfälle, Abdominalkoliken					
	etwa 7 Stunden	wenigen Stunden	nicht spezifiziert	15 min	nach 2-3 Stunden	wenigen Stunden
Zeitspanne Gifteinnahme - Erstbehandlung	44 Stunden	14 Stunden	20 Stunden	16 Stunden	8 Stunden	19 Stunden
Arsen im Blut (maximal)	558 µg/L	540 µg/L	620 µg/L	245 µg/L	2240 µg/L	4469 µg/L
Arsen im Urin (in Zeitspanne)	156 mg (20 Tage)	8,54 mg (34 Stunden)	123,41 mg (4 Tage)	86,25 mg (3 Tage)	134,60 mg (4 Tage)	Anurie
Arsen in der Magenspülflüssigkeit	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	16,82 mg (Spülung 1 und 2)	n. b.
Arsen im Mageninhalt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	234,875 mg/L (Volumen unbek.)	n. b.
Antidot	BAL* ⁵	BAL	BAL und DMPS* ⁶	DMPS	DMPS	DMPS
Endbefund	Paraplegie	Exitus nach 34 h	Exitus nach 6 d	Restitutio ad integrum		

*1: Der Patient löst kurz nach der Einnahme selbst Erbrechen aus, *2: Einnahme zusammen mit einem Diphenhydramin-haltigen Schlafmittel sowie Alkohol, *3: Der Patient „...trinkt um 1 Uhr nachts versehentlich aus einem Glas, in das er zuvor ein Arsensalz, wahrscheinlich Arsenik, zu Anschauungszwecken abgefüllt hatte. Das Glas war nicht abgespült, allerdings hatte er das Pulver zuvor größtenteils wieder zurückgeleert“, *4: Einnahme „...indem [der Patient] feinverteilt immer wieder den Finger in das Pulver taucht und ableckt und dazu Bier trinkt“. *5 British Anti-Lewisite syn. Dimercaprol, Dimercaptopropanol, *6 Dimercaptopropansulfonsäure.

Die Störungen im Elektrolyt- sowie im Säure-Basen- und Wasserhaushalt werden durch das Erbrechen und den Durchfall verstärkt, es kommt zu einer Hypovolämie. Kardiovaskulär stehen eine Hypotonie und Tachykardie im Vordergrund. Es besteht Schockgefahr [6].

Eine Minderdurchblutung der Organe, u. a. der Nieren, führt zur Funktionseinschränkung, ggf. zu Funktionsausfall und zu Multiorganversagen. Neurologische Symptome wie Krampfanfälle, Verwirrtheit, Delirium und Koma werden auf Ödeme und Mikroblutungen im Hirn sowie auf Schädigungen der Nervenzellen (Axone mit deren Myelinscheide) zurückgeführt [6]. Wird die Vergiftung überlebt, schließt sich eine langsame Erholung an. Dabei können weiter Durchfall, Kreislauf labilität, Leberschäden und Polyneuritis auftreten [7].

Inhalative Giftaufnahme

Die inhalative Vergiftung durch Arsenwasserstoff-Gas (Arsin, AsH₃) wird, im Unterschied zu Vergiftungen durch feste oder gelöste Arsenverbindungen, geprägt durch Methämoglobinämie, Hämolyse, Hämaturie und sekundäres Nierenversagen [5-7]. Arsin ist somit eine eigene Vergiftungsentität und ein hervorragendes Beispiel für die Notwendigkeit einer spezie-spezifischen toxikologischen Betrachtungsweise.

Erste Intoxikationszeichen können Hustenreiz, Atemnot und Brustschmerzen sein [4]. Geringe Dosen können „zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Brechreiz, Leibschmerzen und blutiger Verfärbung des Urins führen“ [4]. Nach [7] führt Arsin auch zu einem „Gastrointestinalen-Syndrom“ und der massive Erythrozytenuntergang zu einer ausgeprägten Hämoglobinurie (portweinfarbener Urin) und klinischen Zeichen einer Anämie: Hypoxie, Dyspnoe, Erstickungsgefühl, ggf. Atemlähmung und Tod infolge eines akuten Herz-Kreislaufversagens noch nach mehreren Tagen [7]. Das Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 1108 formuliert dies wie folgt [4]:

„Wenige Tage später können hämolytischer Ikterus, Neuralgien und Parästhesien auftreten. Die Einwirkung höherer Dosen verursacht Atemnot, Blausucht sowie Entleerung roten bis schwarz gefärbten Urins, der Oxyhämoglobin und Methämoglobin (Hämiglobin) enthält. Durch Verstopfung der Nierenkanälchen mit Hämoglobinschollen kann es zu Oligurie und schließlich Urämie kommen. In schweren Fällen können Methämoglobinbildung und Hämolyse rasch einsetzen und Sauerstoffmangelzustände mit oft tödlichem Ausgang bewirken. Wird die bedrohliche Situation überwunden, so kann es zu Leberschwellung mit starkem Ikterus und schwerer Anämie kommen. Nierenfunktions- und neuritische Störungen können längere Zeit Folgeerscheinungen der Erkrankung sein“ [4].

Dermale Giftaufnahme

Arsen-trichlorid (AsCl₃, eine farblose, ölige, an der Luft rauchende Flüssigkeit zum Beizen und Brünieren von Metallen) wirkt wie „manche organische As-Verbindungen überwiegend lokal ätzend auf Haut und Schleimhäute“ [4]. Dabei wurden „Dermatitiden und Hautulcera, Konjunktivitiden, Chemosis, Hornhaut-Ulzera sowie heftige Bronchitiden ... beobachtet“ [4]. Zur Wirkung (hautgängiger) arsenhaltiger chemischer Kampfstoffe wie Lewisit siehe [12,13].

1.2. Chronische Vergiftung

Die weltweit häufigste Ursache für eine chronische Arsenvergiftung ist die Aufnahme von arsenbelastetem Trinkwasser. Hiervon sind weltweit Millionen Menschen u. a. um den Golf von Bengalen betroffen (siehe [1]). Im englischen Schrifttum wird für die symptomatische chronische Arsenvergiftung durch arsenbelastetes Trinkwasser der Begriff **Arsenicosis** verwendet. Die WHO definiert diese Erkrankung wie folgt:

„Arsenicosis is defined as a chronic health condition arising from prolonged ingestion of arsenic above the safe dose for at least six months, usually manifested by characteristic skin lesions of melanosis and keratosis, occurring alone or in combination, with or without the involvement of internal organs“ [14].

Im deutschsprachigen Raum ist die Diagnose einer chronischen Arsenvergiftung selten und der Begriff Arsenicose kaum in Gebrauch. Chronische Arsenbelastungen durch unzureichende Arbeitsschutzmaßnahmen führten allerdings in der Vergangenheit auch in Europa zum Bild der Arsenicose. Es sei hier zum Beispiel an die Produktion und die Verarbeitung arsenhaltiger Farbpigmente vom späten 18. bis in das späte 19. Jahrhundert erinnert (siehe [1]).

Frühestes Zeichen einer Arsenicose ist gewöhnlich eine Hyperpigmentierung der Haut. Hypo- und Hyperpigmentierungen gleichzeitig im selben Hautareal sind nicht selten. Es zeigt sich dann ein Bild wie „Regentropfen auf einer Staubfläche“ [6] (linkes Foto in Abb. 2).



Abb. 2. Dermatologische Zeichen einer chronischen Arsenbelastung. Links: Hyper- und Hypopigmentierung (aus [15] mit freundlicher Genehmigung von Springer, Heidelberg), Mitte: Leukonychia transversalis (Mees-Bänder oder Mees-Linien) hier durch Zytostatikaeinnahme aber gleichaussehend bei Arsenbelastung (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Henning Hamm, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg), Rechts Hyperkeratosen an Händen und Füßen (aus [16]).

Hyperkeratosen sind vor allem auf den Handinnenflächen und auf den Fußsohlen zu finden (rechtes Foto in Abb. 2). Sie können sich darüber hinaus ausbreiten und/oder maligne entarten [6]. Zur Abgrenzung arseninduzierter Hautveränderungen von sich ähnelnden Symptomen anderer Kausalität siehe [14]. Das Merkblatt für Berufskrankheiten [4] benennt weitere lokale Wirkungen auf der Haut und definiert die chronische Arsenvergiftung wie folgt:

„Die chronische Erkrankung äußert sich in: a) Zeichen einer örtlichen Reizwirkung, wie Erythem, Follikulitis, Ekzem oder scharfrandigem Ätzweser an Kontaktstellen der Haut mit evtl. nachfolgender Sensibilisierung. Bindehautentzündungen, Nasenscheidewandgeschwüre, evtl. mit Perforation, hartnäckige Schleimhautreizungen in Nase, Rachen, Kehlkopf, Bronchien und gelegentlich im Magen-Darm-Trakt sind nach relativer kurzer Exposition möglich. b) Zeichen einer resorptiven Wirkung, wie symmetrische, volare oder plantare Hyperkeratosen, evtl. mit Warzenbildung, Hautpigmentationen und Melanose, überwiegend an Nacken, Hals, Oberarm und Rücken, Hyperhydrosis, fleckförmiger oder diffuser Haarausfall und Veränderungen an den Nägeln (sog. Meesseche Nagelbänder) mit Brüchigkeit. Selten, aber charakteristisch sind sehr schmerzhaft periphere Neuritiden, wobei sowohl sensible als auch motorische Nervenfasern betroffen sein können. Zentralnervöse Störungen, in schweren Fällen Paresen, schlaffe Lähmungen sowie Herz- und periphere Kreislaufstörungen mit Marmorierung der Haut, Akrocyanose bis zur Gangrän können vorkommen. Leberparenchymschäden wurden vereinzelt beobachtet. Das Blutbild kann im Sinne einer hypo- oder hyperchromen Anämie und Lymphopenie verändert sein. Fälle mit Carcinomen, insbesondere an Atmungsorganen, Leber und Haut, wurden beschrieben“ [4].

Lunulafarbene bis weiße Querstreifen in den Nägeln (sog. **Mees-Bänder**, Leukonychia transversalis, Abb. 2 Mitte) werden immer wieder als Zeichen einer chronischen Arsenbelastung genannt. Sie sind allerdings nicht spezifisch und können bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen oder Zustände auftreten.²

²Die Lunula ist die halbmondförmige helle Struktur im unteren Nagelabschnitt. Mees-Bänder erstrecken sich bogenförmig quer über die gesamte Nagelplatte, entstehen an der Nagelbasis, schieben sich allmählich vor und wachsen am freien Rand aus. Sie weisen auf eine zurückliegende Schädigung der Nagelmatrix hin, durch Intoxikationen (u. a. Blei und Arsen), Zytostatika oder Retinoide [15]. Rudolf A. Mees, ein niederländischer Arzt (1873-1964), gilt als Erstbeschreiber der Mees-Bänder [15,17].

Mees-Bänder können entsprechend dem Nagelwachstum von circa 2 bis 5 mm je Monat nach etwa 2 Monaten sichtbar werden. Sie finden sich gewöhnlich gleichzeitig in den Hand- und Fußnägeln. Zum Nagelwachstum siehe weiter unten Fußnote 9.

Die Giftwirkung von Arsenverbindungen betrifft nicht nur die Haut als nach Außen sichtbare und gut untersuchbare Barriere zwischen Umwelt und innerem Organismus. Sie betrifft, wie bereits festgestellt (siehe Teil 2 dieser Übersicht [2]) alle Organe, Organsysteme und letztlich den gesamten Organismus. Beispielhaft sei hier die sog. Black-Foot-Disease, eine sekundäre Akrozyanose, erwähnt. Hierbei handelt es sich um eine durch chronische Arsenbelastungen ausgelöste Gefäßerkrankung, die zu systemischer Arteriosklerose und durch die dadurch bedingte Minderdurchblutung der peripheren Blutgefäße zu Sauerstoffmangel, lividen (blass-bläulichen) Verfärbungen, Entzündungen, Gangrän und im Endstadium bis zu Spontanamputationen der Akren, besonders der Finger und Zehen, führen kann [15,18].

Dass chronische Arsenvergiftungen in einem ökologisch, arbeitsmedizinisch und lebensmittelchemisch stark reguliertem Umfeld wie den USA auftreten können, belegt der nachfolgende Fall einer schweren Arsenvergiftung durch die langjährige Einnahme von Ayurveda-Produkten [19]:

Fall 7. 75-Jährige mit in der Vorgeschichte Posturalem Tachykardie-Syndrom stellt sich in der Notaufnahme wegen Ermüdung und verminderter Empfindung in den distalen Extremitäten vor. Es wird eine Panzytopenie (Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten erniedrigt = Hinweis auf Knochenmarksstörung) festgestellt und daraufhin eine Knochenmarksbiopsie veranlasst. Diese zeigt vermehrte und morphologisch auffällige Erythrozytenvorstufen, Retikulozytose, wenig gelappte Megakaryozyten und bestätigt damit den Verdacht der Knochenmarksstörung. Neurologische Untersuchungen ergeben eine reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit und eine abnorme Elektromyographie. Befunde aus der ICP-MS-Schwermetallanalytik sind: im Blut 140,6 µg/L Arsen (normal < 50 µg/L), 264 µg/L Blei (normal < 100 µg/L), im Urin 1683,8 µg/L anorganisches Arsen, 1730,4 µg/L „methylated“ Arsen, < 5 µg/L „organic“ Arsen, 21,2 µg/L Blei (alle Werte von Proben, die etwa 1 Monat nach Absetzen der Ayurveda-Präparate gewonnen wurden!). Die toxikologische Anamnese ergibt eine Einnahme von 50 bis 77 Tabletten aus 10 Ayurveda-Präparaten pro Tag seit mehreren Wochen. Bei einer Kontrolle einen Monat nach der Erstanalytik werden gefunden: im Blut 13,6 µg/L Arsen, 277 µg/L Blei, im 24-h-Urin 37,8 µg/L Arsen (nur Arsenmethylverbindungen nachweisbar „with undetectable inorganic and organic arsenic“), 24,1 µg/L Blei; im Blutbild keine Panzytopenie. Alle Ayurveda-Produkte wurden mit ICP-MS auf Schwermetalle untersucht: 8 von 10 enthalten Arsen, 9 Quecksilber, 7 Blei. Der Arsengehalt variiert von „< LOQ“ (nicht definiert!) über zumeist um 0,2 µg bis zu 16,34 mg (!) je Tablette (Präparat 1 enthält laut Produktinformation 16 mg Arsen/Tablette). Aus den täglichen Dosierungen (u. a. 40 Tabletten von Präparat 1) und dem Elementgehalt je Tablette ergibt sich eine Aufnahme von ca. 657 mg Arsen, 15 µg Blei und 320 mg Quecksilber pro Tag. Diagnose: periphere Neuropathie durch chronische Arsenexposition. Blei und Quecksilber werden als nicht ursächlich für die Symptomatik bewertet. Nach 135 Tagen ohne Aufnahme von Ayurveda-Produkten verbessert sich der Schwächezustand, die distale Empfindungsstörung besteht aber weiter, Arsen ist im Blut nicht nachweisbar, Blei persistiert bei 280 µg/L (Zeichen einer Ausschleusung aus tieferen Kompartimenten?).

Anmerkung 1: Die Aufnahme von über 600 mg Arsen je Tag (letal gewöhnlich 60 bis 300 mg) [2]) deutet auf eine Adaption an hohe Arsendosen hin (siehe „Arsenikesser“ in [2]). Anmerkung 2: Hautsymptome oder Mees-Linien werden nicht erwähnt. Anmerkung 3: Eine Chelattherapie wurde nicht durchgeführt.

Ayurveda-Produkte und Nahrungsergänzungsmittel werden nicht selten im Kontext „natürlich“ und „ungiftig“ gesehen, was Fall 7 und weitere Fälle in der Literatur widerlegen. Zur bekannten Problematik von Schwermetallintoxikationen durch Ayurveda-Produkte siehe [20,21].

Zu den Pathomechanismen der arseninduzierten Organschädigung siehe [2,5,22] und das knapp 1000 Seiten umfassende „Handbook of Arsenic Toxicology“ [18]. Hier finden sich auch ausführliche Informationen zur karzinogenen Wirkung von Arsen und seinen Verbindungen. Diese ist weniger in der forensischen, aber umso mehr in der regulatorischen Toxikologie von zentraler Bedeutung: das Bestreben, die Exposition gegenüber Arsenverbindungen zu minimieren (trotz ihrer technischer Bedeutung, s. [2]) beruht auf deren Einstufung als gesichert kanzerogen!

2. Labordiagnostik

Die Allgegenwart von Arsen erfordert besondere Sorgfalt bei der Probennahme, -aufbereitung und -aufbewahrung sowie bei der Analytik. Eine Kontamination mit Arsen durch ungeeignetes Labormaterial oder durch arsenhaltige Reagenzien ist zu vermeiden. Siehe hierzu Teil 2 dieser Übersicht [2] und ggf. ergänzend [10,23,24]. **Kunststoffgefäße** sind zu bevorzugen, weil diese Arsen schlechter als Glas adsorbieren [23,24]. Proben zur **Speziationsanalytik** dürfen nicht angesäuert werden, da sich sonst das Speziesprofil ändert [23-25].

2.1. Patientenvorbereitung und Probennahme

Folgende Matrices sind unter den nachgenannten Fragestellungen besonders zum Nachweis einer erhöhten Arsenexposition geeignet:

- planbare Probennahmen: Urin nach zwei Tagen Fisch- und Meeresfruchtkarenz [26] und für Untersuchungen im Arbeitsumfeld am Schichtende auffangen [27,28]
- akute Arsenintoxikation: Urin; ggf. Blut innerhalb weniger Stunden abnehmen [5-7]
- chronische Arsenbelastung: Haare und Nägel (stabiles Speziesprofil) [23]
- letale Arsenvergiftung: Probenmaterial von der Leiche und ggf. bei Exhumierungen von Sarg, Sargbeigaben, Textilien, Bodenproben über und unter dem Sarg [7,29]

2.2. Probenstabilität

Arsenspeziation. Nach unserer Kenntnis publizierten Feldmann et al. [25] die bisher umfassendste Studie zum Einfluss von Lagertemperatur (-20, 4, 25 °C), Lagerdauer (1, 2, 4, 8 Monate) und Zusatz von Additiva (u. a. HCl, NaN₃, Benzoesäure) auf die aus quantitativer Sicht fünf wichtigsten Arsenspezies im Urin vom Menschen (anorganisches Arsen^{III} und Arsen^V, Monomethylarsensäure (MMA^V), Dimethylarsinsäure (DMA^V) und Arsenobetain). Danach sind alle fünf Spezies ohne Zusatz von Additiva bei -20 °C und auch bei 4 °C bis zu zwei Monate stabil. Für längere Aufbewahrungszeiten hängt die Stabilität von der individuellen Urinmatrix ab. Das Speziesprofil war in einigen Urinen bei -20 °C und bei 4 °C bis zu 8 Monate stabil, andere Proben zeigten substanzielle Änderungen in den Konzentrationen der Analyte (bis auf Arsenobetain, das sich als stabil erwies). Daran änderte auch der Zusatz von Konservierungsmitteln nichts. Im Gegenteil, unter 0,1 mol/L HCl (Endkonzentration in der Probe) wurden signifikante Änderungen im Konzentrationsverhältnis von anorganischem Arsen^{III} und Arsen^V beobachtet. Nach [23] sind Monomethylarsensäure (MMA^V) und Dimethylarsinsäure (DMA^V) bis 4,5 Monate stabil, Monomethylarsonige Säure (MMA^{III}) und Dimethylarsonige Säure (DMA^{III}) aber instabil: 90% MMA^{III} oxidieren bei 4°C oder -20°C innerhalb von 5 Monaten zu MMA^V. DMA^{III} wird innerhalb 1 Tages vollständig zu DMA^V oxidiert, unter Zusatz von Diethylammoniumdiethyldithiocarbamat (1 bis 10 mM DDDC) lagen nach 4 Monaten noch 85 bis 95% MMA^{III} und 10 bis 24% DMA^{III} vor (alle Angaben aus [23]).

Gesamtarsen. Nach [23] ist die Analyse von Vollblut, Serum, Plasma bei Lagerung bei 4°C oder Raumtemperatur innerhalb von 7 Tagen durchzuführen. Nach [28] ist das Gesamtarsen in Serum, Plasma und Blut bei 20 °C 7 Tage, bei 4-8 °C 14 Tage und bei -20 °C 1 Jahr stabil.

2.3. Normal- und Referenzwerte

Zur Unterscheidung zwischen „Normalwerten“ und „Referenzwerten“ bzw. „Normalbereichen“ und „Referenzintervallen“ und zum „Referenzwert-Konzept“ der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) siehe [30]. Die Anwendung dieses Konzepts auf Arsen und seine Verbindungen, das heißt auf die Erstellung valider Referenzintervalle für die verschiedenen

Probenmatrices vom Menschen, gehört wohl zu den schwierigsten Fragestellungen auf dem Gebiet der Toxikologie des Arsens. Einerseits führt die in dieser Übersicht mehrfach diskutierte Allgegenwart von Arsen in der natürlichen und anthropogen geprägten Umwelt (siehe [1,2]) zu regional und ethnologisch zum Teil extrem differierenden Arsenaufnahmen und damit differierenden Referenzintervallen. Andererseits sind die Einflussgrößen durchaus bekannt und wären experimentell beherrschbar, sind aber aus ethischen Gründen kaum manipulierbar.

Der Einfluss des mit der Nahrung und dem Trinkwasser täglich aufgenommenen Arsens ist von zentraler Bedeutung für die Lage der Referenzintervalle. Viele „Normalwerte“ bzw. „Referenzintervalle“ aus Regionen mit vergleichsweise erhöhter oder hoher Arsenbelastung sind deshalb auf die Bevölkerung in Deutschland nur sehr eingeschränkt anwendbar.

Umso wertvoller sind die aktuellen Erhebungen zur durchschnittlichen Arsenaufnahme mit der Nahrung [31] anhand von 356 Nahrungsmitteln im Rahmen der vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) durchgeführten MEAL-Studie [32] sowie die Studien von Heitland und Köster [9,10] zum Arsengehalt von Blut und Urin von in Deutschland wohnenden Probanden ohne Arsenbelastung (Tabelle 2). Nach [31] liegt die 95. Perzentile der Gesamtarsenaufnahme in Deutschland in allen Altersgruppen bei um 1 bis 3,5 µg/kg Körpermasse und Tag.

Tab. 2. Arsen (ICP-MS) in biologischem Material von gesunden Erwachsenen ohne Arsenbelastung (Deutschland).

Matrix	n	Mittelwert	Bereich	5. - 95. Perzentile	Einheit	Quelle
Heparin-Blut	130	0,93	<0,13 - 4,2	0,16 - 2,3	µg/L	[10]
Heparin-Plasma	130	0,64	0,08 - 8,2	0,11 - 2,3	µg/L	[10]
Urin	87	34	1 - 375	3 - 143	µg/L	[10]
Heparin-Blut	102	0,87	0,05 - 9,9	0,07 - 3,4	µg/L	[9]
Heparin-Serum	102	0,52	0,02 - 6,2	0,03 - 1,73	µg/L	[9]
Erythrozyten	102	1,59	0,1 - 19,4	0,16 - 5,78	µg/L	[9]
Urin	102	10,3	0,5 - 71	1,1 - 44	µg/L	[9]
Urin	102	13,7	-	1,8 - 51,4	µg/g*	[9]

*µg je g Kreatinin

Schon im Nachbarland Frankreich fand man hierzu abweichende Ergebnisse (Tabelle 3).

Tab. 3. Arsen (ICP-MS) in biologischem Material von gesunden Probanden ohne Arsenbelastung (Frankreich).

Alter (Jahre)	Matrix	n	Median	5. - 95. Perzentile	Einheit	Quelle
Erwachsene	EDTA-Blut	106	1,87	1,08 - 7,1	µg/L	[33]
Erwachsene	EDTA-Plasma	106	2,19	1,55 - 7,58	µg/L	[33]
< 10	EDTA-Blut	48	1,44	1,05 - 3,12	µg/L	[34]
10 - <18	EDTA-Blut	51	1,49	0,98 - 3,48	µg/L	[34]
< 10	EDTA-Plasma	45	1,89	1,34 - 3,05	µg/L	[34]
10 - <18	EDTA-Plasma	51	2,13	1,50 - 3,15	µg/L	[34]
Erwachsene	Heparin-Blut	100	5,0	2,6 - 17,8	µg/L	[34]
Erwachsene	Heparin-Blut	100	6,2	4,4 - 14,2	µg/L	[35]
Erwachsene	Urin	100	19	2,3 - 161	µg/L	[35]
Erwachsene	Haare	45	0,05	0,03 - 0,08	µg/g	[35]

Im vom Umweltbundesamt durchgeführten Umwelt-Survey 1998, zitiert in [26], wurde die Gesamtarsenausscheidung im Urin von 4741 in Deutschland wohnenden 18- bis 69-Jährigen

ermittelt und u. a. in Bezug auf die **Abhängigkeit vom Fischverzehr** betrachtet. Unter fischfreier Ernährung für 2 Tage vor Probennahme (n = 3924) lag die 95. Perzentile der Messwerte bei 13,1 µg/L (Median 3,7 µg/L), bei fischhaltiger Nahrung bei 48,1 µg/L (Median 7,5 µg/L) [26]. Von allen betrachteten Einflussgrößen hatte der Fischverzehr zwei Tage vor Probennahme den stärksten Einfluss auf die Gesamarsenausscheidung im Urin. Es wurde ein „Referenzwert“ von 15 µg/L für „*Erwachsene (18-69 Jahre) ohne Fischverzehr 48 Stunden vor der Probennahme*“ festgelegt [26].

Zum Arsengehalt in den verschiedenen Organen vom Menschen siehe die Tabellen 1 und 2 in Teil 2 dieser Übersicht [2]. Ergänzend sei eine Studie von Goullé et al. [36] zum **Arsengehalt in Finger - und Fußnägeln** erwähnt: Für 50 Probanden lagen gepaarte Ergebnisse vor. Der Median für das Gesamtarsen in den Fingernägeln lag bei 72 µg/kg (5.-95. Perzentile 24-404 µg/kg), der Arsengehalt der Fußnägel bei 86 µg/kg (5.-95. Perzentile 33-413 µg/kg) [36].

Eine „Normbereichs“-Studie zum Arsengehalt in **Muttermilch** ergab für den Raum Uppsala einen Median von 0,33 µg/L (Bereich 0,041-4,6 µg/L) [37]. Dies stimmt gut mit Befunden aus drei Regionen in Deutschland überein, in denen der Arsengehalt der Muttermilch unter der Detektionsgrenze von 0,3 µg/L lag (siehe [2]).

2.4. Arbeitsmedizinische Grenzwerte

Für die Bewertung von „Arsenkonzentrationen“ Intoxikierter können auch arbeitsmedizinische Grenzwerte hilfreich sein: Biologische-Arbeitsstoff-Toleranzwerte (BAT-Wert)³, Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)⁴, Biologische Leitwerte (BLW)⁵, Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte)⁶ und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA-Werte)⁷. Diese werden permanent durch die Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe überprüft, aktualisiert und jährlich in der „MAK- und BAT-

³Die Fußnoten 3 bis 7 geben lediglich Kurzzitate ohne die zum Teil ausführlichen Kommentare in [27] wieder. „Der **BAT-Wert** [**B**iologicaler **A**rbeitsstoff-**T**oleranzwert] beschreibt die mittlere arbeitsmedizinisch-toxikologisch abgeleitete Konzentration eines Arbeitsstoffes, seiner Metaboliten oder eines Beanspruchungsindikators im entsprechenden biologischen Material, bei der im Allgemeinen die Gesundheit einer beschäftigten Person auch bei wiederholter und langfristiger Exposition nicht beeinträchtigt wird. Dabei wird in der Regel eine Arbeitsstoffbelastung über die Lebensarbeitszeit zugrunde gelegt“ [27].

⁴„Der **Biologische Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR)** entspricht der inneren Exposition mit dem Arbeitsstoff, der eine Referenzpopulation aus nicht beruflich gegen diesen Arbeitsstoff exponierten Personen im erwerbsfähigen Alter zu einem bestimmten Zeitpunkt ausgesetzt ist (Hintergrundbelastung). Dabei kann diese Hintergrundbelastung auch endogen (mit)verursacht sein“ [27].

⁵„Der **Biologische Leitwert (BLW)** ist die mittlere Konzentration eines Arbeitsstoffes bzw. Arbeitsstoffmetaboliten oder die dadurch ausgelöste Abweichung eines biologischen Indikators von seiner Norm beim Menschen, die als Anhalt für die zu treffenden Schutzmaßnahmen heranzuziehen ist. Biologische Leitwerte werden nur für solche Gefahrstoffe benannt, für die keine arbeitsmedizinisch-toxikologisch begründeten Biologischen Arbeitsstoff-Toleranzwerte (BAT-Werte) aufgestellt werden können (z. B. für krebserzeugende bzw. krebverdächtige Stoffe). Für den Biologischen Leitwert wird die Lebensarbeitszeit zugrunde gelegt“ [27].

⁶„Der **MAK-Wert (Maximale Arbeitsplatzkonzentration)** ist die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Aerosol in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich 8-stündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden im Allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt (z. B. durch ekelerregenden Geruch)“ [27].

⁷„Um bei kanzerogenen Stoffen die innere Exposition beurteilen zu können, werden von der Kommission Beziehungen zwischen der Stoffkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz und der Stoff- bzw. Metabolitenkonzentration im biologischen Material (**Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe, EKA**) für krebserzeugende Arbeitsstoffe aufgestellt. Aus ihnen kann entnommen werden, welche innere Exposition bei ausschließlich inhalativer Stoffaufnahme erwartet werden kann“ [27].

Werte-Liste“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) publiziert. Die dort gemachten Angaben haben keinen Gesetzescharakter, dienen aber den gesetzgebenden Organen als wissenschaftliche Grundlage für die Risikobewertungen, die schließlich in den Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) Gesetzescharakter erlangen.

„Arsen und anorganische Verbindungen mit Ausnahme von Arsenwasserstoff“, „Methylarsenverbindungen“ und „Phenylarsenverbindungen“ sind als „krebserzeugende Arbeitsstoffe“ der Kategorie 1 eingestuft.⁸ Sie gehören damit zu jener Stoffgruppe, für die nach derzeitigem Kenntnisstand weder MAK- noch BAT-Werte abzuleiten sind [27]. In diesen Fällen erlangen BAR- und BLW-Werte Bedeutung. Tabelle 4 listet die aktuellen Grenzwerte entsprechend der aktuellen „MAK- und BAT-Werte-Liste 2023“ [27].

Tab. 4. Klinisch-chemische und arbeitsmedizinische Grenzwerte für Gesamtarsen und Arsenspezies im Urin vom Menschen (BLW - Biologischer Leitwert, BAR - Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert, s. Fußnoten 4 und 5).

Arsenspezies	Grenzwert	BLW	BAR	Quelle
Arsen (Gesamtarsen)	<15 µg/L			[26,31,38]
As ^{III} + As ^V + Monomethylarsensäure (MMA ^V)*		10 µg/L		[27]
As ^{III} *			0,5 µg/L	[27]
As ^V *			0,5 µg/L	[27]
Monomethylarsensäure (MMA ^V)*			2,0 µg/L	[27]
Dimethylarsinsäure (DMA ^V)*			10 µg/L	[27]

*nach Expositions- oder Schichtende, bei chronischer Exposition nach mehreren Schichten und jeweils ohne Arsenwasserstoff (syn. Arsin)

2.5. Grenzwerte in Trinkwasser und Lebensmitteln (Aktualisierungen seit [2])

Nach der Trinkwasserverordnung im Bundesgesetzblatt Jahrgang 2023 Teil I Nr. 159, ausgegeben zu Bonn am 23. Juni 2023 [39], ändert sich der in dieser Übersicht mehrfach genannte Grenzwert für **Arsen im Trinkwasser** von aktuell 10 µg/L [1] zum 12. Januar 2028 auf 4 µg/L. Zu Übergangsregelungen für Wasserversorgungsanlagen siehe [39].

Mit der Verordnung (EU) 2023/465 der Kommission vom 3. März 2023 [40] wird der Grenzwert für Arsen in „geschliffenem Reis, nicht parboiled (polierter oder weißer Reis)“ von bisher 0,20 mg/kg auf 0,15 mg/kg abgesenkt.

Gleichzeitig werden folgende Produkte neu aufgenommen: Reismehl 0,25 mg/kg, alkoholfreie Getränke auf Reisbasis 0,030 mg/kg sowie „Säuglingsanfangsnahrung, Folgenahrung, für Säuglinge und Kleinkinder bestimmte Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke und Kleinkindnahrung“ vermarktet als Pulver 0,020 mg/kg, als Flüssigkeit 0,010 mg/kg, Beikost 0,020 mg/kg, Fruchtsäfte, rekonstituierte Fruchtsaftkonzentrate und Fruchtnektare 0,020 mg/kg; außerdem Salz („Gesamtarsen“) 0,50 mg/kg. Zu den vorangehenden Verordnungen (EU) 1881/2006 und 2015/1006 und zum Arsengehalt einiger in der MEAL-Studie [32] untersuchter Lebensmittel, siehe auch [1].

⁸ „Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Epidemiologische Untersuchungen geben hinreichende Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen einer Exposition beim Menschen und dem Auftreten von Krebs. Andernfalls können epidemiologische Daten durch Informationen zum Wirkungsmechanismus beim Menschen gestützt werden“ [27].

2.6. Interpretation

Eine geringfügige Überschreitung des „Referenzbereiches“ ist nicht per se eine Gesundheitsgefahr. Sie zeigt, dass die untersuchte Person stärker als die Vergleichsgruppe gegenüber Arsenverbindungen exponiert war. Kenntnisse zu u. a. Arsenspeziation und -exposition in Wohn- und Arbeitsumfeld oder Reis- und Seefischkonsum sind dann für die Bewertung wichtig [4-8,26,28].

Klinische Bewertung

Für eine akute Intoxikation können gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Durchfall, Koliken), für die chronische Vergiftung dermale Symptome (Hypo- und Hyperpigmentierungen, Keratosen an Händen und Füßen) hinweisgebend sein. Gastrointestinale und dermatologische Erkrankungen anderer Kausalität sind differentialdiagnostisch durch die Arsenbestimmung in Urin (bei Verdacht auf eine akute Arsenvergiftung) bzw. zusätzlich in Nägeln und Haaren (bei vermuteter chronischer Arsenexposition) auszuschließen [4-8,26,28].

Ein Zusammentreffen der oben genannten Symptome mit leicht über dem „Referenzbereich“ liegenden Arsenkonzentrationen in Blut oder Urin muss nicht zwingend auf eine klinisch oder forensisch relevante Arsenbelastung oder -intoxikation hinweisen – siehe Fall 8 aus [41]:

Fall 8. Ein 70-Jähriger stellt sich beim Hausarzt wegen Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Durchfall und mehr als 10 kg Gewichtsverlust in den letzten Monaten vor. Körperliche Untersuchung und „Routinelabor“ ergeben Normalbefunde. Bei Verdacht auf einen Magen-Darm-Infekt erfolgt Antibiose mit Symptombesserung. Die Schwächesymptome persistieren, deshalb „Schwermetallbestimmung“ im Blut. Diese ergibt eine erhöhte Arsenkonzentration (ca. 11 µg/L, Referenzwert ca. 8,5 µg/L). Da die Ehe sehr angespannt ist und der Hund vor etwa drei Wochen nach einer Phase mit ähnlichen Schwächesymptomen unerwartet gestorben ist, erfolgt Anzeige gegen die Ehefrau wegen des Verdachts auf eine Arsenbeibringung. Die Arsenbestimmung in Blut und Urin der Ehepartner und des exhumierten Hundes, außerdem im Kopfhaar bzw. Fell, mit ICP-MS ergibt: Gesamtarsen im Blut (Referenzwert < 2,3 µg/L) ca. 2,5fach erhöht (Mann und Frau), im Urin (Referenzwert < 25 µg/L) ca. 7fach erhöht (Mann) und ca. 23fach erhöht (Frau), im Kopfhaar (Referenzwert < 0,5 µg/g) Normalbefunde. Hund: alles Normalbefunde. In der Speziationsanalyse (As^{III}, As^V, Arsenobetain, MMA, DMA) wird „überwiegend Arsenobetain“ gefunden (Konzentrationen im Bericht nicht angegeben). Die Einvernahmen ergaben für den Mann eine mehrmonatige Selbstmedikation mit Antibiotika wegen Durchfall und einen leichten Schlaganfall wenige Monate vor dem Vorgang. Dies könnte die eingangs beschriebenen Symptome erklären. Der 13-jährige Hund erliegt wahrscheinlich einem natürlichen Alterstod. Die Ehefrau hatte zwei Tage (!) vor Probennahme eine Fischmahlzeit zubereitet und diese großteils auch selbst verzehrt. Ihre Arsenbefunde sind damit erklärbar. Die den Vorgang auslösende erhöhte Arsenkonzentration im Blut bei der Erstuntersuchung bleibt ungeklärt. Es folgte ein Freispruch für die Ehefrau.

Anmerkung 1: Die Einschaltung eines Anwaltes aufgrund eines nur geringfügig erhöhten Arsenwertes (etwa 1,3-fach) ohne dass dieser nach einer mindestens zweitägigen Fisch- und Meeresfrucht-Karenz überprüft und ohne dass zusätzlich eine Urinprobe untersucht wurde, erscheint zumindest „übereilig“. Anmerkung 2: Der Fall illustriert, dass ein geringfügig erhöhter Gesamtarsenwert im Blut nicht zwingend eine Gefahr für die Gesundheit oder gar ein Beweis für eine Arsenvergiftung ist. Anmerkung 3: Man beachte die um den Faktor 3,7 abweichenden Referenzwerte für Arsen im Blut zwischen den beiden an diesem Fall beteiligten Laboren (8,5 µg/L vs. 2,3 µg/L).

Bei erhöhten Arsenwerten wird eine Kontrolluntersuchung frühestens 2 Tage nach dem letzten Fisch- bzw. Meeresfrüchtekonsum empfohlen. Ggf. muss die Arsenquelle (Nahrung, Genussmittel, Pharmaka, arsenhaltige Erdböden etc.) gesucht und eine weitere Exposition vermieden werden. Eine labordiagnostische Überwachung potenziell betroffener Organe ist indiziert [6], zum Beispiel die Leber anhand der Aspartataminotransferase- (AST) und der Alaninaminotransferase-Aktivität (ALT) im Serum, die Niere mit Kreatinin, besser Cystatin C, im Serum sowie mit der glomerulären Filtrationsrate und das Herz mit Troponin T und ggf. der Kreatinkinase (CK)-Aktivität im Serum (zu den Parametern siehe zum Beispiel [42]).

Forensische Bewertung

Die im Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zur Probennahme und -stabilität gelten, soweit anwendbar, auch für die forensische Arsenanalytik. Diese ist allerdings erheblich komplexer - aufgrund der Vielfalt der zu untersuchenden Probenmaterialien, die zudem nicht selten in einem stark veränderten, faulendem oder verwesstem Zustand vorliegen.

Im Unterschied zu organischen Verbindungen, wie zum Beispiel Ethanol, wird das Halbmetall Arsen durch Abbauprozesse nicht „vernichtet“ – Alterung und Fäulnis führen per se nicht zu einem Arsenverlust aus der Probe, betrachtet man diese als geschlossenes System. Da dies unter Realbedingungen nicht gegeben ist, zum Beispiel bei langer Leichenliegezeit oder bei exhumiertem Material, können die Lagerungsbedingungen die Arsenkonzentration einer Probe stark verändern: durch Verlust, zum Beispiel durch Adsorption an Kontaktmaterie oder Absickern mit Verwesungsflüssigkeiten, durch Umverteilung zwischen den Gewebekompartimenten und zwischen den Organen, zum Beispiel vom Magen zur Leber oder aus dem Blut in das Gewebe und durch Eintrag, zum Beispiel aus Sargbeigaben, Erdreich oder Grundwasser (Abb. 3). Gleichzeitig kann sich das Arsenspeziesprofil durch Abbau- und Redoxreaktionen ändern.

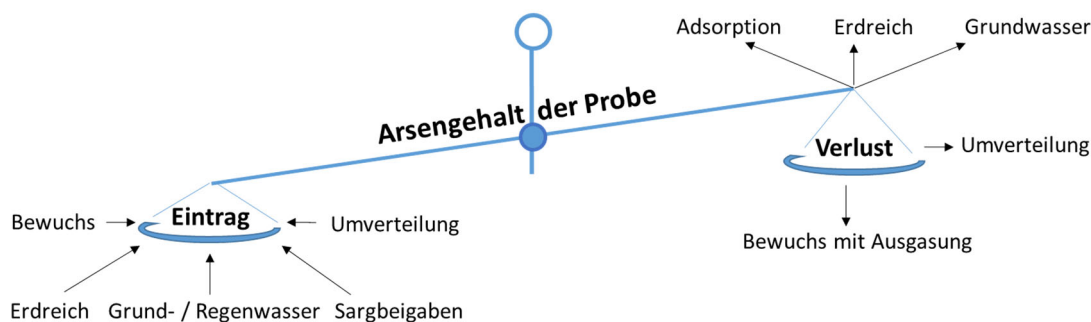


Abb. 3. Im nicht geschlossenen System, wie zum Beispiel bei Leichen oder bei exhumiertem Leichenmaterial, ist die Arsenkonzentration einer Probe Bilanz aus der Ursprungskonzentration, dem Arseneintrag und -verlust sowie aus der Umverteilung zwischen den verschiedenen Geweben und Organen. Im Idealfall gehen Eintrag und Verlust gegen Null, während Umverteilungsprozesse schon mit dem Sistieren der Blutzirkulation zu erwarten sind.

Urin und Blut

Zu den unter suizidaler Arsenikaufnahme zu erwartenden Arsenkonzentrationen in Blut und Haaren siehe die Fälle 1 bis 6 in Tabelle 1. Normalwerte geben die Tabellen 2 und 3 sowie zusätzlich die Tabelle 1 in Teil 2 dieser Übersicht [2].

Nägel

Da vom lebenden Menschen im Regelfall nur der freie Rand der Nagelplatte gewonnen werden kann, Arsen endogen aber primär im Bereich des Nagelbetts eingelagert wird, ist eine erhöhte Arsenaufnahme in den Fingernägeln frühestens nach 2 Monaten nachweisbar, in den Fußnägeln noch später.⁹

⁹Das Wachstum der Fingernagelplatte beträgt 1,9 bis 4,4 mm je Monat (bei jungen Erwachsenen durchschnittlich 3,47 mm/Monat). Am schnellsten wächst Mittelfingernagel, am langsamsten der des kleinen Fingers. Zehennägel wachsen mit durchschnittlich 1,62 mm je Monat bei jungen Erwachsenen deutlich langsamer. Daher benötigt ein Fingernagel 4 bis 6, ein Zehennagel 10 bis 18 Monate bis zur kompletten Erneuerung. Nägel wachsen schneller am Tag als in der Nacht, im Sommer als im Winter, in Kindheit und Jugend als im Alter, bei Männern als bei Frauen. Ein beschleunigtes Nagelwachstum findet man bei Dermatosen (Psoriasis vulgaris, Pityriasis rubra pilaris), Hyperthyreosen, Systemerkrankungen und unter Medikation (Levodopa, Calcium/Vitamin D, Terbinafin), auch bei Schwangerschaft. Atopisches Ekzem, Unterernährung, Methotrexat und Azathioprin können das Nagelwachstum verzögern [15]. Nach [7] beträgt das durchschnittliche Nagelwachstum um 4 bis bis 5 mm je Monat.

Bei letalen Arsenvergiftungen können komplette Finger- und Fußnägel untersucht werden. Hier lassen sich aus der Analyse von parallel zur Wuchsrichtung liegenden Nagelsegmenten Rückschlüsse auf den Vergiftungszeitpunkt und auf das Expositionsmuster (akut vs. chronisch) ableiten. Geldmacher-von Mallinckrodt [7] empfiehlt hierzu eine Drittelung des Nagels (in Wuchsrichtung), „wobei das unterste Drittel die Wachstumszone mit enthält.“ Bei einer akuten einmaligen Aufnahme (und Ausschluss externer Kontamination) ist dann „...zunächst allenfalls im Bereich des Nagelbettes ein erhöhter Arsengehalt zu erwarten ... kam es zur Ausbildung eines Meesschen Nagelstreifens, findet man dort einen hohen Arsengehalt“ [7].

Nach [7] könnte bei einem Wert von $> 1,5 \mu\text{g/g}$ „eine Arsenkontamination in Betracht gezogen werden“, könnten Werte $< 2 \mu\text{g/g}$ einen „normalen Arsengehalt der Nägel“ anzeigen, könnten Werte zwischen 2 bis $3 \mu\text{g/g}$ einen Verdachtsbereich darstellen „innerhalb [dessen] man eine Vergiftung nicht feststellen, sondern nur in Erwägung ziehen sollte“ und könnten Werte ab $3 \mu\text{g/g}$ als „Vergiftungswerte“ zu interpretieren sein (alle Zitate in diesem Absatz aus [7]).

Die in [7] zitierten Angaben für den Arsengehalt in den Nägeln bei therapeutischer Arsen(ik)gabe schwanken zwischen Normalwerten, moderat erhöhten Werten (ca. 3fach) und einem Extremwert von $120 \mu\text{g/g}$. Letzterer ist sogar höher als die bei zwei tödlichen Vergiftungen gemessenen Arsenkonzentrationen (18 bzw. $51 \mu\text{g/g}$) (alle Angaben aus [7], Details siehe dort).

Haare

Im Unterschied zu Nägeln, können ganze Haare incl. der Haarwurzel auch vom Lebenden entnommen werden. Dies sind gewöhnlich Kopfhaare, bei deren Fehlen ggf. Körperhaare, Schamhaare, auch Bart(stoppeln). Das Nachweisfenster hängt somit einerseits vom Zeitraum zwischen Arsenexposition und Einlagerung in die Haarwurzel ab (Haarwurzelanalytik) und andererseits vom Wachstum der verschiedenen Haartypen (siehe Tabelle 5).

Tab. 5. Basisdaten zum Wachstum von Kopf- und Körperhaar des Menschen.

	Wachstum	Anagenphase*	Telogenphase*	Im Wachstum	Quelle
Kopfhaar	0,5 - 1,5 cm/Monat**	1 - 3 %	ca. 10 - 15 %	85 - 95 %	[43]
Kopfhaar	13 - 15 mm/Monat				[7]
Kopfhaar	circa 1,0 cm/Monat				[44]
Achselhaar	0,28 - 0,44 mm/Tag	44 - 72 Wochen	48 - 68 Wochen	40 - 60 %	[43]
Schamhaare	0,20 - 0,39 mm/Tag	47 - 77 Wochen	51 - 73 Wochen	40 - 60 %	[43]
Barthaar	0,25 - 0,29 mm/Tag	Wachstumsphase 2 bis 11 Wochen, anagene zu telogene Barthaare 55:45 bzw. 66:34			[43]

*Anagene Phase = Übergang von der Wachstums- in die Ruhephase, telogene Phase = kein Wachstum seit bis zu 6 Monaten. **Kommentar in [43]: „In Anbetracht sonstiger Unsicherheiten ist es legitim, in der Regel von einem durchschnittlichen Wachstum des Kopfhaares von ca. 1 cm pro Monat auszugehen.“

Zum Zeitpunkt „zu dem nach einer einmaligen größeren Dosis zum ersten Mal Arsen im Haar erscheint“ liegen nach [7] sehr weit streuende Angaben mit „zwischen einigen Stunden und einer Woche“ vor. Nach einer in [7] referierten Studie wurde nach oraler Einnahme von je 3 mg Arsenik durch 2 Versuchspersonen bereits nach circa 1 bzw. $1,5$ Stunden eine Verdoppelung des Ausgangswertes der Arsenkonzentration in den Kopfhaarwurzeln gemessen (Neutronen-

aktivierungsanalyse): Proband 1 vor Arsenikeinnahme 0,36 ppm, 1,5 h danach 1,13 ppm, Proband 2 vor der Einnahme 0,22 ppm, 1 h danach 0,45 ppm. Nach 4 Stunden war der Wert für Proband 1 um etwa das Sechsfache angestiegen (2,05 ppm), für Proband 2 um das mehr als 22-Fache (4,94 ppm). Geldmacher-von Mallinckrodt schlussfolgert hieraus, „daß sich die Haarwurzel in einem relativ schnell sich einstellendem Gleichgewicht mit dem Spurenelementgehalt des Blutes befindet, und daß Arsen viel rascher in der Haarwurzel erscheint als bisher angenommen wurde“ [7].

Empfehlungen zur Haarentnahme enthalten Anhang C [43] und Anhang D [45] der „Richtlinie der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen“. Anhang C beschreibt die Haarentnahme wie folgt:

„Haarproben sollten vom Hinterhauptshöcker in geeigneter Menge, in Form einer oder in der Regel mehrerer Haarsträhnen gewonnen werden, die direkt an der Kopfhaut abgeschnitten werden. So ist die Sicherstellung von Rückstellproben gewährleistet. Die verbleibende Restlänge ist zu dokumentieren. Die gewonnene Haarsträhne ist vor dem Abschneiden mit einem Faden zu fixieren, um ein Verschieben von Segmenten zu verhindern. Die wurzelnah (proximale) Schnittstelle ist zu kennzeichnen. In speziellen, kritischen Fällen können wenige Haare durch Ausreißen entnommen werden, um eine spätere Zuordnung der Probe über eine DNA-Analyse zu erleichtern. Ersatzweise oder alternativ können Körperhaare wie Achsel-, Scham-, Brust- oder Barthaare gewonnen werden. Bei der Asservierung von Körperhaaren empfiehlt sich, z. B. eine Rasur oder ein Kürzen vor der Probenahme durch eine lichtmikroskopische Betrachtung auszuschließen bzw. zu protokollieren. Körperhaare sind bei fehlenden Kopffaaren ersatzweise ... geeignet ...aber nicht ... zur zeitlichen Abschätzung eines Konsums [Exposition]“ [43].

Anhang D [45] geht auf die Haarentnahme im Zusammenhang mit einer Obduktion ein:

„Entnahme vorzugsweise im Bereich der Hutkrempe am Hinterhaupt unter Aussparung von Regionen, die mit Blut, Erbrochenem oder Fäulnisflüssigkeit in Kontakt kamen, durch festes Abbinden eines bleistiftgedickten Stranges, Abschneiden unter leichtem Zug direkt an der Kopfhaut. Länge der Haarstopfel an der Entnahmestelle dokumentieren. Feuchte Haare sind zu trocknen. Körperhaare mit Einwegrasierer oder Skalpell abtrennen“ [45].

Die Dokumente [43,45] gehen nicht auf anorganische Verbindungen ein, auch nicht die Consensus-Papiere der Society of Hair Testing (SoHT), wie der (jüngste) „2022 SoHT Consensus on General Recommendations for Hair Testing“ [44]. Es scheint aber gerechtfertigt, Probenentnahme und -asservierung zur Arsenbestimmung in Haaren angelehnt an [43,45] durchzuführen.

Nach Beendigung einer chronischen Arsenexposition normalisiert sich die Arsenkonzentration im „Haar“ innerhalb von 2 Monaten bis zu einem Jahr [7]. In täglich abrasiertem Barthaar war bereits am 3. Tag nach Exposition eine erhöhte Arsenkonzentration messbar. Nach 3 Wochen stellten sich Normalwerte ein [7].

Eine Kontamination der Haare erfolgt meist gleichzeitig mit der endogenen Einlagerung, zum Beispiel durch Kontakt mit dem Gift oder durch Kontakt mit Erbrochenem und/oder Schweiß [7]. Häufigste Quelle für exogen erhöhte Arsenkonzentrationen im Haar (in einem Fall bis 329 µg/g) ist nach [7] die industrielle Exposition; in einem in [7] zitierten Fall war ein Haarwaschmittel mit 74 ppm Arsen ursächlich für einen Arsengehalt von 42 ppm im Haar einer Frau.

Nach den in [7] zitierten Studien ergibt sich ein heterogenes Bild zu den Arsenkonzentrationen im Haar, selbst bei tödlich verlaufenen Vergiftungen: hier schwanken die Angaben zwischen Normalbefunden, grenzwertigen und deutlich erhöhten Befunden mit bis zu 19,8 µg/g Arsen [7]. Geldmacher-von Mallinckrodt [7] führt dies zumindest teilweise auf die oft differierenden Vorgehensweisen zurück: Einzelhaar- vs. Haarsträhnenanalysen und diese in voller Länge oder in (unterschiedlich langen) Segmenten. Sie kommt in Anbetracht von zwischen 29 µg/g und 210 µg/g schwankenden Arsenkonzentration in 4 Haaren (jeweils erste 0,5 cm Segmente) eines an suizidaler Einnahme von 8 g Arsenik Verstorbenen zu dem Schluss „Dies zeigt wieder, daß Einzelanalysen verfälschte Aussagen ergeben können“ [7].

Fazit zu Nägeln und Haaren

Die Interpretation von Arsenkonzentrationen in Nagelproben und Haar ist äußerst komplex, bedarf einer ausgeprägten Expertise und einer umfassenden fallspezifischen Würdigung aller Einfluss- und Störgrößen sowie aller Anknüpfungspunkte. *„Dabei ist auch zu beachten, dass exogen auf Haare oder Nägel aufgebracht Arsen nicht nur oberflächlich adsorbiert wird, sondern tief in das Keratin einwandert und dort fest gebunden wird“* [46]. Das Waschen von Nägeln und Haaren ist deshalb oft nicht effizient, um alles exogene Arsen zu entfernen [46]. Einige Autoren, zitiert in [7], raten sogar davon ab, weil das Waschen nicht nur nicht alles exogene Arsen entfernt, sondern auch das Risiko eines weiteren Eintrags birgt [7].

Die mitunter schwierige Differenzierung zwischen einer endogenen Arseneinlagerung (über die Haarwurzel) und einer exogenen Einlagerung [46], sollte über den Nachweis der wichtigsten endogenen Arsenstoffwechselprodukte Monomethylarsensäure (MMA^V) und Dimethylarsinsäure (DMA^V), wie zum Beispiel in [47], möglich sein. Nach heutigem Kenntnisstand werden diese Substanzen nicht in Nägeln und Haaren gebildet.

Gewebe und Organe

Zu „Normalwerten“ in Organen und Geweben von Personen ohne bekannte Arsenbelastung siehe die Tabelle 1 in Teil 2 dieser Übersicht [2]. Danach liegt der Arsengehalt der Organe unter Normalbedingungen in grober Näherung im zwei- bis dreistelligen µg/kg-Bereich. Lediglich in Nagel und Haaren wurden bis in den wenige mg/kg-Bereich reichende Arsenkonzentrationen gefunden (siehe [2]). Dies wird von [46] bestätigt, wonach *„die Hintergrundbelastung der inneren Organe mit Arsen gering“* ist und *„Werte von etwa 50 µg/kg, maximal 100 µg/kg Feuchtgewicht“* noch *„als unauffällig eingestuft werden“* können, wobei *„keine wesentlichen Konzentrationsunterschiede zwischen den Organen bestehen“* [46].

Im Unterschied dazu wurden bei letalen Arsenikintoxikationen wiederholt Arsenkonzentrationen im mg/kg-Bereich, also etwa 1000fach höher, gemessen: Nach der Aufnahme von 8 Gramm Arsenik (circa 3 g Arsen) zum Beispiel in der Leber 147 mg/kg, in den Nieren 27 mg/kg, in Muskel, Herz, Milz, Pankreas, Lungen und Kleinhirn je 11-12 mg/kg, im Hirn 8 mg/kg, in der Haut 3 mg/kg und im hämolysierten Blut 0,4 mg/kg [5]. Diese Werte stimmen gut mit der Feststellung überein, wonach abhängig *„von der Menge an aufgenommener Arsenverbindung, der Überlebensdauer und ggf. durchgeführten intensivmedizinischen Maßnahmen ... [die] ... Konzentrationen der inneren Organe ... immer im mg/kg-Bereich“* liegen und so *„deutlich höher als durch die reine Hintergrundbelastung zu erwarten“* (Zitate aus [46]).

Auch für die Bewertung von Arsenkonzentrationen in Organen von Vergiftungsopfern gilt es, alle Begleitumstände zu würdigen (zum Beispiel intensivmedizinische Maßnahmen mit Art, Dauer, Zeitpunkt vor Todeseintritt). Geldmacher-von Mallinckrodt [7] berichtet über vergleichsweise geringe Arsenkonzentrationen zwischen 540 und 1540 µg/kg in verschiedenen Organen 7 Tage nach der Einnahme von 2 Teelöffeln Arsenik. Nur die Leber enthielt eine höhere Konzentration (10 mg/kg). Sie führt dies zumindest teilweise auf die Giftauscheidung mit Dimercaprol (BAL-Therapie) zurück. Dabei hängen nach [7] Konzentration und Verteilung des Arsens im Körper nicht zwingend von einer BAL-Therapie ab.

Exhumierungen / Arseneintrag aus Erdreich etc.

Die Feststellung, *„dass die Gegenwart der arsenichten Säure die Fäulnis aufhält und die Organe, mit welchen sie in Berührung geblieben ist, mumifiziert“* [48], wird durch eine Studie (zitiert in [7]) an 14 Leichen mit erhöhtem Arsengehalt und Exhumierung bis zu 8 Monate nach dem Begräbnis nicht bestätigt: der Erhaltungszustand von Leichen mit oder ohne erhöhtem Arsengehalt soll sich nicht voneinander unterscheiden haben.

Die Frage des Eintrags von Arsen aus dem „*Erdreich der Kirchhöfe*“ ist mindestens so alt wie die 6. Vorlesung aus Orfila's Vortragsreihe aus dem Jahre 1843 [49]. Theoretische Überlegungen und eigene experimenteller Befunde führen Orfila zu dem Schluss: „*glücklicherweise aber kann dies nicht der Fall sein*“. Er begründet dies mit der Bildung der „*unlösliche[n] arseniksaure[n] Kalkerde*“ aus mglw. im Erdreich vorhandener Arseniger Säure (über die Zwischenstufe von „*arsenigsaurem Ammoniak*“), wobei die arseniksaure Kalkerde „*gewiss unmöglich*“ den Sarg und die Gewänder durchdringen und so in die Leiche gelangen kann. Orfila untermauert seine Hypothese zusätzlich durch Experimente mit menschlicher Leber in mit Arseniger Säure befeuchteter Erde. Er war dabei „*nicht im Stande, die leiseste Spur von Arsenik zu entdecken*“ [49].

Man muss diese Ergebnisse vor dem Hintergrund der damaligen, im Vergleich zu heute wenig sensitiven, Nachweismethoden bewerten (siehe Teil 2 dieser Übersicht [2]). Geldmacher-von Mallinckrodt [7] formuliert dies (in anderem Zusammenhang) so: „*Aus Gründen der angewandten Methode sollten zur Angabe von Grenzwerten neuere Arbeiten heran gezogen werden*“.

Mit heutigen Methoden wird ein Arseneintrag aus der Umgebung nachweisbar sein, wenn diese erhöhte Arsengehalte aufweist und wenn nicht gleichzeitig Arsen aus der Leiche abfließt (siehe Abb. 3). So ergab eine Studie (zitiert in [7]) mit Haarproben, die in mit Arsenverbindungen angereicherter Erde (500 g/m^3) circa 1 m tief vergraben und nach 18 Monaten geborgen wurden, Arsengehalte von mehreren mg/kg (normal $< 0,5 \text{ mg/kg}$, siehe oben sowie Tabelle 1 und 2 in [2]). Dabei war die Einlagerung abhängig von der einwirkenden Substanz (!). Das Arsen war durch Waschen nur teilweise zu entfernen, was auf die oben diskutierte Einlagerung von exogenem Arsen in die Haarmatrix hinweist.

Taylor formuliert 1863 [50] einen Ansatz zur Differenzierung von endogenem und exogenem Arsen(ik): Danach sollte es möglich sein, einen Eintrag von „*Arsenik ... durch Durchsickern aus dem Boden in die Leiche*“ dadurch zu erkennen, dass „*die Aussensfläche der Leiche*“ mehr „*Arsenik*“ enthält als das Innere, während im „*Falle von Arsenikvergiftung (ausgenommen die durch äussere Anwendung) Leber und Magen mehr liefern würden als die Haut*“ [50].

Für Details zu den Themen Arseneintrag, Exhumierung, Urnenasche etc. siehe [7,29,50].

3. Pathologische Anatomie - Leichenbefund

Orfila beginnt das Kapitel „*Gerichtlich-medizinische Fragen*“ in seiner 3. von 8 Vorlesungen „*Ueber die Arsenikvergiftung*“ aus dem Jahr 1843 mit der folgenden Feststellung [51]:

„Niemals kann man behaupten, dass der Tod durch arsenige Säure bewirkt worden sei, ehe nicht folgende drei Punkte vollkommen gewürdigt worden sind: 1. Die gerichtlich-medizinische Untersuchung. 2. Die Symptome, die man in Fällen der Vergiftung mit dieser Säure wahrnimmt. 3. Die pathologische Anatomie, oder der Leichenbefund in Fällen, wo der Tod durch dieses Gift herbeigeführt worden ist“ [51].

Er stellt in den Referaten seine Techniken der Organ- und Probengewinnung, der Probenaufbereitung und der Analytik ausführlich vor und diskutiert diese kritisch im Kontext des damaligen Wissensstandes. Orfila nimmt wiederholt Bezug auf die ihm gegenüber von Experten geäußerte Kritik an seinem Vorgehen und seinen Schlüssen im Fall Lafarge.¹⁰

¹⁰Auf den Einwand der Verteidiger, dass das im Fall Lafarge von ihm nachgewiesene Arsen „*im Normalzustande im Körper enthalten sein*“ könne, kontert Orfila „*Diese Frage kann ich bestimmt und entschieden beantworten. Niemals hat man Arsenik in den Eingeweiden eines Menschen gefunden...*“ [52]. Sensitivere Analysemethoden bestätigten später, dass Arsen infolge der Hintergrundbelastung aus Trinkwasser, Nahrung und Umwelt auch im menschlichen Organismus allgegenwärtig ist. Wenn Orfila allerdings tatsächlich Arsenik (As_2O_3) meinte, könnte er recht behalten. Zum Fall Lafarge siehe zum Beispiel [53].

Ausführliche Informationen zur pathologischen Anatomie bei Arsen(ik)vergiftung findet man eher in historischen Schriften, zum Beispiel im „Handbuch der Gerichtlichen Chemie“ von F. L. Sonnenschein aus dem Jahr 1869 [48]. Im Kapitel „Arsenichte Säure - Leichenbefund“ wird ein Obduktionsbefund bei akuter Arsenikintoxikation wie folgt beschrieben [48]:

„Die innere Fläche des Magens ist meistens stark entzündet. Es ist zweckmässig bei dem Verdacht einer Vergiftung durch Arsenik den Magen auf eine chemisch reine Cuvette von Glas oder Porzellan so auszubreiten, dass die innere Fläche nach oben kommt. Bei genauer Durchmusterung, am Besten mit einer guten Loupe, findet man die Schleimhaut an einzelnen Stellen mit rothen Punkten und Streifen bedeckt. Sehr oft findet man auch eine weissliche, mit Blut untermischte Schleimschicht. Die dunkle Färbung wird an der Luft heller. Die röthlich, weisslich oder auch gelblich gefärbten Punkte verdienen die grösste Aufmerksamkeit, da man nach vorsichtiger Entfernung der Schleimschicht an diesen Stellen häufig Körnchen des Giftes eingebettet findet, welche nun zur vorläufigen Probe verwendet werden können. In den meisten von mir beobachteten Fällen gelang es mir, auf diese Weise Arsenik schon vorläufig nachzuweisen. Diese Erscheinungen sind natürlich bei frischen Leichen am deutlichsten ausgeprägt. Je länger dieselben der Verwesung ausgesetzt waren, um so mehr verschwinden sie. Jedoch hat man beobachtet, dass die Gegenwart der arsenichten Säure die Fäulniss aufhält und die Organe, mit welchen sie in Berührung geblieben ist, mumificirt, so dass diese zuweilen das Ansehen von gegerbtem Leder erhalten. In dem [oben] angeführten Falle habe ich diese Erscheinung bei einer nach 6 Monaten ausgegrabenen Leiche beobachtet. Diesem stehen aber Beobachtungen entgegen, wo bei notorischen Arsenikvergiftungen jede Entzündung und Röthung der Magenschleimhaut fehlte, so dass, wenn bei einer Obduktion obige Erscheinungen nicht wahrgenommen werden, darum doch noch keine Arsenikvergiftung ausgeschlossen ist“ [48].

Orfila mahnte schon *„nicht zu viel auf das Vorhandensein kleiner weisser Körner [einer fettigen Materie] zu geben ... die nicht allein in ihrem Aeussern der arsenigen Säure ganz ähnlich ist“* [51], sondern auch mit Schwefelwasserstoff ein gelbes Präzipitat bildet, welches sich in Ammoniak farblos löst, was dem damaligen Arsennachweis entsprach (siehe Analytik in [2]).

Nach [7] sind die Veränderungen im Magen-Darm-Kanal bei *„schockartigem Vergiftungsverlauf“* nur geringfügig ausgeprägt, bei akuten Vergiftungen mit *„größeren Arsenikmengen“* sind *„verfallene Gesichtszüge, welke, schlaffe Haut durch Wasserverlust“*, eine *„hochgradige Füllung“* einer *„tiefrot gefärbten“* Magen-Darm-Schleimhaut und *„eventuell Nekrosen“* zu beobachten. Bei chronischer Arsenikvergiftung kommen eine *„fettige Degeneration von Leber, Niere und Herz sowie Lebercirrhose“* hinzu [7]. Weitere Befunde sind eine allgemeine Hyperämie, Ödeme der inneren Organe, Pupura cerebri (verstreut auftretende, punktförmige Blutungen im Gehirn), Leberverfettung und eine Schädigung des Nierenparenchyms [7].

„Röntgenaufnahmen des Abdomens, die zu primär anderen Zwecken angefertigt worden sind“ waren immer wieder von entscheidender diagnostischer Bedeutung für die Aufdeckung einer akuten Arsenintoxikation [46]. So bewirkt Arsen *„röntgenverdichtete Verschattungen im Magen und ggf. auch im Darmbereich, nach eigenen Untersuchungen zumindest ab Mengen von 200 mg im Magen“* [46]. Da Arsenik die Magenschleimhaut reizt und sich oft *„sehr fest in die aufgequollene Magenschleimhaut ein[nistet]“*, kann es auch durch *„intensive Magenspülung ... nicht immer vollständig aus dem Magen entfernt werden“* [46]. Bei einer forensischen Obduktion und Verdacht auf eine Arsenikintoxikation sollte deshalb immer *„der gesamte Magen (und nicht nur der Inhalt) sichergestellt werden, um eine ... Hochrechnung auf die aufgenommene Arsen(mindest)menge zu ermöglichen“* [46].

4. Therapie

Eine akute Arsenvergiftung ist lebensbedrohlich. Sie erfordert eine intensivmedizinische Behandlung mit Überwachung und Aufrechterhaltung der lebensnotwendigen Funktionen und mit Wiederherstellung der Säure-, Basen-, Wasser-, Elektrolyt- und Glukose-Homöostase. Zur Dekontamination des Magen-Darm-Trakts kann Aktivkohle eingesetzt werden. Bei positivem Röntgenbefund kann eine Magen-Darm-Spülung bis zur radiologisch kontrollierten Giffreiheit

sinnvoll sein. Die Arsenausschleusung sollte bei schwer erkrankten Patienten mit Verdacht auf Arsenintoxikation sofort erfolgen (ohne Warten auf Laborbefunde), bei leichteren Verläufen wird anhand der Laborbefunde für Arsen in Urin, Blut (und Haaren) entschieden, ob eine Chelattherapie notwendig ist [6]. Hierfür stehen die Komplexbildner Dimercaprol (2,3-Dimercaptopropanol, British-Anti-Lewisite - BAL), 2,3-Dimercaptosuccinylsäure (DMSA, Succimer) oder DMPS (2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure) zur Verfügung. Alle Angaben aus [6].

5. Trivia

Arsenik war nicht nur an den Höfen und in den Städten jahrhundertlang das „Poudre de Succession“, das Gift der Großen und Kleinen, der Liebenden und Gekränkten. Es fand auch tief in der Provinz mörderischen Einsatz, wie der nachfolgende Bericht aus [54] belegt.

Der Fall „Fichtin“ [54] oder die „Ramm`sche Suppe“¹¹

„Christiane Dorothee Fichtin, 39 Jahre alt ... heiratete im Jahr 1803 den Johann Gottlieb Fichten... Sie hatten drei Kinder. 14 Jahre war die Ehe verträglich, doch hatte sie sich schon früher "in einen vertrauten Umgang eingelassen" mit dem Rammenauer Bandweber Gottlieb Kunzen. Durch Kunzens Abwesenheit war der Umgang unterbrochen, wurde aber bei seiner Heimkehr 1812 sofort wieder angeknüpft. Es erzeugte sich nun bey den Kunzen und der Fichtin der Wunsch, einander gegenseitig zu besitzen. Im Herbst 1815 schmiedeten sie einen Plan, wie sie einander ehelichen könnten, und zwar mit Gift.“

„Kunze übernahm es, das Gift beizuschaffen. Er kaufte zu dem Ende am 25. März 1816 in der Apotheke in Bischofswerda, gegen eine beigebrachte Bescheinigung, für 2 Groschen 2 Loth Arsenik, unter dem Vorwande, er brauche denselben zur Vertilgung von Ungeziefer. Er gab eine Hälfte davon der Fichtin. Sie scheute sich aber vor der Tat und trug das Gift bis gegen Johannis in der Rocktasche bei sich. Dann schüttete sie einen Teil davon in Fichtes Kaffee. Der trank es sofort, bekam Erbrechen und genas von selber wieder. Mehrere Versuche in Milchsuppe, Grützmilch und auf Butterbrot blieben erfolglos und Kunze gab ihr im Herbst 1816 den Rest des Giftes mit der Bemerkung, es auf einmal zu verabreichen. Die Fichtin zögerte aber wieder lange Am 25. März 1817 [drang] Kunze von neuem ... das Vorhaben nun bald zu unternehmen, weil es sonst zu lange dauere. Weil weder die Kinder noch die bei ihnen lebende Schwiegermutter Buttermilchsuppe aßen, bekam Fichte am 1. April 1817 abends eine Buttermilchsuppe mit dem Gift. Fichte aß sie bis auf den Rest, den er auf die Düngerstätte schüttete, weil er darin eine kalkartige Substanz bemerkte. Fichte wurde krank, sein Zustand verschlimmerte sich und der Wundarzt konnte nicht helfen. Fichte starb am 3. April nachmittags gegen 2 Uhr im Alter von 42 Jahren.“

„Wegen der von dem Wundarzt vorgefundenen bedenklichen Umstände, erfolgte eine Anzeige ... und ... stellte sofort die nöthige Untersuchung und Section des Leichnams an, aus welcher sich hinlänglich ergab, daß Fichte vergiftet worden sei. Mittlerweile hatte man denn auch in Erfahrung gebracht, daß der Einwohner und Bandmacher Gottlieb Kunze, zu Rammenau, (34 Jahre alt) ein Jahr vorher für 2 Gr. weißes Arsenik gekauft habe, und da man wußte, daß er mit der Fichtin in einem vertrauten Umgang lebe, seit Fichtes Tode aber eine auffallende Unruhe zeige, so ward derselbe nebst der Fichtin arretiert. Beide gestanden nach anfänglichem Leugnen. Die Juristenfakultät zu Leipzig erkannte ... beide ... mit dem Rade ... vom Leben zum Tode zu richten ... Es folgten ... Berufungen, die abgelehnt wurden, aber die Strafe wurde allernädigst so verwandelt, dass beide mit dem Schwerte vom Leben zum Tode gebracht werden und danach zur Abschreckung je auf ein Rad geflochten werden sollen. Am 4. Dezember 1818 wurden [sie] hingerichtet.“

6. Nachbetrachtung

Die Idee einer umfassenden Übersicht zum Arsen und zu dessen Toxikologie wurde in einer Diskussion nach einem Vortrag zu dieser Thematik geboren – weil die vielen, für die klinische und forensische Arbeit wichtigen Informationen weit verstreut vorliegen, weil die Toxikologie

¹¹„Fichtin“ steht hier für die weibliche Form des Familiennamens „Fichte“. „Ramm“ ist im dortigen Dialekt der Kurzname für Rammenau. Der Begriff „Ramm`sche Suppe“ bezieht sich zunächst auf eine Suppe aus Buttermilch mit geriebenem Brot und Salz gekocht und mit Zucker und Brot abgeschmeckt [3]. Er wird mitunter auch in Bezug auf die oben beschriebene Form einer etwas „speziellen“ Buttermilchsuppe verwendet. Siehe auch Abb. 1.

der Schwermetalle kaum mehr Thema in den verschiedenen Ausbildungswegen, zum Beispiel im Medizinstudium, ist und weil aufgrund der geringen Fallzahlen die Gefahr besteht, dass die Kenntnisse und Erfahrungen zu und mit Schwermetallintoxikationen in Deutschland langsam verloren gehen.

Unsere dreiteilige Übersicht kann die wichtige praktische Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von Schwermetallvergiftungen natürlich nicht ersetzen. Sie soll jedoch dazu beitragen, das Thema auch unter den jüngeren Kolleginnen und Kollegen wach zu halten – und wir meinen, hierfür ist „Arsen“ hervorragend geeignet.

Im Bearbeitungsprozess wurde uns aber bald klar, dass „Arsen“ wohl zu jenen Themen gehört, die einen Autor schnell an seine Grenzen und zu einer gewissen Verzweiflung bringen können. Einerseits, weil bei Beginn der Arbeit schon ein schier unüberschaubarer Fundus an Literatur vorlag (ca. 22.000 Arbeiten [1]). Andererseits, weil im Laufe der Arbeit immer wieder bisher unbeachtete historische Arbeiten auftauchten und weil parallel dazu ständig neuen Studien publiziert wurden, wobei die oben erwähnten aktualisierten Grenzwerte für Trinkwasser und Lebensmittel relativ leicht einzuarbeiten waren. Das Thema „Arsen“ ist also, unabhängig von landestypischen Fallzahlen und nicht nur in Gebieten mit geologisch bedingt hohen Arsenexpositionen, nach wie vor relevant.

So könnte zu den drei in der „WHO-Liste der essentiellen Medikamente“ geführten Arsenicalia (Realgar, Arsenik, Melarsoprol, siehe [1]) mglw. in einigen Jahren eine weitere Arsenverbindung hinzukommen: **Arsinothricin**, ein von in Reispflanzenwurzeln lebenden Bakterien (*Burkholderia gladioli*) gebildeter, inzwischen über Totalsynthese zugänglicher Naturstoff mit antimikrobieller Aktivität gegen zum Beispiel *Enterobacter cloacae*, einen kommensalen Bewohner des Darms, der in immunsupprimierten Patienten nosokomiale Infektionen auslösen kann und sich dabei multiresistent gegen Antibiotika zeigt [55]. Arsinothricin wirkt auch gegen *Mycobacterium bovis*, den Erreger der Rindertuberkulose, die zum Beispiel durch Rohmilch auch auf den Menschen übertragen werden kann [56-58]. Zumindest im Labor zeigte die Substanz eine Wirkung gegen die Erreger der Malaria, indem sie sowohl das Wachstum des Malariaerregers *Plasmodium falciparum* im Blut inhibiert als auch dessen Übertragung aus dem Blut in die Moskitomücke. Arsinothricin wird deshalb als „*promising lead compound for developing a new class of potent multi-stage antimalarials*“ bewertet [59,60]. Wenn es gelingen sollte, Arsinothricin oder andere Arsenverbindungen als Antimalariamittel zu etablieren, wird man wahrscheinlich „anders“ auf Arsen und seine Toxizität schauen: Nach WHO-Schätzungen wurden im Jahr 2019 weltweit circa 227 Millionen Menschen mit Malaria infiziert und 558.000 starben an dieser Krankheit [61].

Es bleibt also eine anspruchsvolle Aufgabe, sich einen möglichst breiten Überblick über die vielfältigen Aspekte von Arsen und seinen Verbindungen zu bewahren und gleichzeitig in den Laboratorien die dringend erforderliche Speziationsanalytik als Grundlage einer speciesbezogenen Diskussion zu Wirkungen und Toxikologie von „Arsen“ zu etablieren.

7. Danksagung

Wir danken Dr. Herbert Desel (Berlin) und Dr. Peter Heitland (Bremen) für viele wertvolle Hinweise und Anregungen bei der Bearbeitung des Manuskriptes. Herrn Harald Willenberg (Rammenau/Oberlausitz) danken wir für den inspirierenden Beitrag zur „Ramm`schen Suppe“ inmitten eines Kochbüchleins zu „Rezepten der Rammenauer Omas und Uomas“ sowie für die Beschaffung der Literatur zum „Fall Fichtin“.

8. Literatur

- [1] Arndt T, Stemmerich K. Arsen - Vom Fliegenteller zur Arsenik-Suppe - Teil 1. *Toxichem Krimtech* 2023;90(2):87-109.
- [2] Arndt T, Stemmerich K. Arsen - Vom Fliegenteller zur Arsenik-Suppe - Teil 2. *Toxichem Krimtech* 2023;90(3):381-400.
- [3] Harald Willenberg. *Rezepte der Rammenauer Omas und Uromas*. Buchbinderei Steffen Grafe, Bischofswerda, 2008, Seiten 16-17.
- [4] Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1108: Erkrankungen durch Arsen oder seine Verbindungen. Merkblatt zu BK Nr. 2 der Anl. 1 zur 7. BKVO. Bek. des BMA v. 19.05.1964, BArbBl Fachteil Arbeitsschutz 1964, 125f, www.baua.de, eingesehen am 29.08.2023.
- [5] Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M (eds.). *Handbook on the Toxicology of Metals*. 4th ed., Academic Press, London, 2015.
- [6] Munday SW. Arsenic. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS (eds.). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 11th ed., New York etc., McGraw-Hill Education, 2019: 1237-1250.
- [7] Geldmacher-von Mallinckrodt M. III. Spezielle Toxikologie – Anorganische Gifte – Metalle und Metalloide – Arsen. In: Mueller B (Hrsg.). *Gerichtliche Medizin - Teil 2*. 2. Aufl., Springer, Heidelberg, 1975, Seiten 787-807.
- [8] Adam B. DMPS und Dimercaprol in der Therapie der akuten Arsenintoxikation. Dissertationsschrift zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. II. Medizinische Klinik und Poliklinik (Toxikologische Abteilung) der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, angenommen am 05.05.2004.
- [9] Heitland P, Köster HD. Human biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine. *J of Trace Elements in Medicine and Biology* 2021;64:126706.
- [10] Heitland P, Köster HD. Applications of ICP-MS in human biomonitoring studies. In: Caroli S, Záray G (eds.). *Analytical Techniques for Clinical Chemistry: Methods and Applications*. Wiley, 2012:367-394.
- [11] Prof. Dr. Thomas Zielker, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, persönliche Information vom 13.07.2023.
- [12] Schulz H, Weber M. 100 Jahre Chemische Kampfstoffe als Mittel der Kriegsführung – Rückblick und aktueller Stand der Erkenntnisse zu Toxikologie und Forensik des Schwefel-Lost. *Toxichem Krimtech* 2015;82(1):5-14.
- [13] Franke S. *Lehrbuch der Militärchemie*. Band 1 von 2. Deutscher Militärverlag, Berlin, 1967.
- [14] Caussy D (Ed.). *A field guide for detection, management, and surveillance of arsenicosis cases*. New Delhi, Geneva: SEARO, World Health Organization; 2005; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204725/B0301.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, eingesehen am 26.06.2023.
- [15] Hamm H, Stolze I. Erkrankungen der Nägel. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M (Hrsg.). *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer Reference Live, https://www.springermedizin.de/emedpedia/braun-falcos-dermatologie-venerologie-und-allergologie/erkrankungen-der-naegel?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-49546-9_74, am 13.06.2023
- [16] https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/24/Arsenic_Poisoning.jpg; eingesehen am 19.11.2023; Abdruck unter der Creative Commons Attribution 2.0 Generic Licence.
- [17] Mees RA. Een Verschijnsel bij Polyneuritis Arsenicosa. *Ned Tijdschr Geneesk* 1919;63:391-6.
- [18] Flora SJS (ed.) *Handbook of Arsenic Toxicology*. 2nd ed., Elsevier-Academic Press, London, 2023.
- [19] Hardin J, Seltzer J, Suhandynata R, Spiegel B, Silver R et al. Severe arsenic poisoning due to Ayurvedic supplements. *Clinical Case Reports* 2023;11:e7733.
- [20] Saper RB, Phillips RS, Sehgal A, Khouri N, Davis RB et al. Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured Ayurvedic medicines sold via the Internet. *JAMA* 2008;300(8):915-923.
- [21] Mikulski MA, Wichman MD, Simmons DL, Pham AN, Clottey V, Fuortes LJ. Toxic metals in ayurvedic preparations from a public health lead poisoning cluster investigation. *Int J Occup Environ Health* 2017;23(3):187-192.
- [22] Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, Aposhian HV, Graziano JH, Thompson C, Suk WA. The Broad Scope of Health Effects from Chronic Arsenic Exposure: Update on a Worldwide Public Health Problem. *Environmental Health Perspectives* 2013;121(3):295-303.

- [23] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs Volume 84: Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. Lyon (FR) International Agency for Research on Cancer, 2004, 39-267, dort der Abschnitt Arsenic in Drinking Water mit Chapter 4 Other Data Relevant to an Evaluation of Carcinogenicity and its Mechanisms, Seiten 45-46 und 542.
- [24] Smith DR, Nordberg M. General Chemistry, Sampling, Analytical Methods, and Speciation. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M (eds.). Handbook on the Toxicology of Metals. Vol. I: General Considerations. 4th ed., Academic Press, London, 2015, Seiten 15-44.
- [25] Feldmann J, Lai VW-M, Cullen WR, Ma M, Lu X, Le XC. Sample preparation and storage can change arsenic speciation in human urine. Clin Chem 1999;45(11):1988-1997.
- [26] Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Stoffmonographie Arsen – Referenzwert für Urin. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2003;46:1098-1106.
- [27] Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK- und BAT-Werte-Liste 2023 - Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Mitteilung 59 der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2023/Iss1/Doc001/mbwl_2023_deu.pdf, eingesehen am 07.08.2023.
- [28] Meißner D, Arndt T. Arsen. In: Gressner AM, Arndt T (Hrsg.). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik., 3. Aufl., Band 1 A-F, Springer, Heidelberg, 2019, 207-209.
- [29] Tiess D. Exhumierung bei Vergiftungsverdacht. In: Madea B, Brinkmann B. Handbuch gerichtliche Medizin - Band 2. Springer, Heidelberg, 2003, Seiten 84-87.
- [30] Arndt T. Normalwerte und Referenzintervalle – zur Transversalbeurteilung in der Labordiagnostik. Toxichem Krimtech 2016;83(1):29-34.
- [31] Hackethal C, Pabel U, Jung C, Schwerdtle T, Lindtner O. Chronic dietary exposure to total arsenic, inorganic arsenic and water-soluble organic arsenic species based on results of the first German total diet study. Science of the Total Environment 2023;859:160261.
- [32] Bundesinstitut für Risikobewertung. Was im Essen steckt - Abschlussbericht BfR-MEAL-Studie vom 28. Juli 2023. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/was-im-essen-steckt-abschlussbericht-bfr-meal-studie.pdf>, eingesehen am 11.09.2023.
- [33] Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, Goullé J-P. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. J Analyt Toxicol 2013;37(7):401-405.
- [34] Goullé J-P, Le Roux P, Castanet M, Mahieu L, Guyet-Job S, Guerbet M. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 99 healthy children. J Analyt Toxicol 2015;39:707-713.
- [35] Goullé J-P, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. Forensic Sci Internat 2005;153:39-44.
- [36] Goullé JP, Saussereau E, Mahieu L, Bouige D, Groenwont S, Guerbet M, Lacroix C. Application of inductively coupled plasma mass spectrometry multielement analysis in fingernail and toenail as a biomarker of metal exposure. J Analyt Toxicol 2009;33:92-98.
- [37] Björklund KL, Vahter M, Palm B, Grandér M, Lignell S, Berglund M. Metals and trace element concentrations in breast milk of first time healthy mothers: a biological monitoring study. Environm Health 2012;11:92 (Seiten 1-8).
- [38] Umweltbundesamt. Referenzwerte (RV95) für Antimon, Arsen und Metalle (Pb, Cd, Ni, Hg, Pt, Tl, U) im Urin oder im Blut, https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/4031/dokumente/tab_referenzwerte_-_metalle_30._september_2019_aktualisiert.pdf; eingesehen 30.08.2023.
- [39] Zweite Verordnung zur Novellierung der Trinkwasserverordnung vom 20. Juni 2023. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2023 Teil I Nr. 159, ausgegeben zu Bonn am 23. Juni 2023, Seite 50.
- [40] Verordnung (EU) 2023/465 der Kommission vom 3. März 2023 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 hinsichtlich der Höchstgehalte für Arsen in bestimmten LebensmittelnL 68/54 DE. Amtsblatt der Europäischen Union 6.3.2023, Seiten 51-54.
- [41] Laberke PJ, Briellmann T, Wittig H, Hausmann R. Unter Mordverdacht - Differenzialdiagnose einer Arsenvergiftung. Rechtsmedizin 2009;19:231-234.
- [42] Gressner AM, Arndt T (Hrsg.). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik., 3. Aufl., Band 1-3, Springer, Heidelberg, 2019.
- [43] Mußhoff F, Skopp G, Pragst F, Sachs H, Thieme D, Mitglieder AK Qualitätssicherung, Überarb. Paul LD. Anhang C zur Richtlinie der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen – Anforderungen an die Untersuchung von Haarproben. Toxichem Krimtech 2009;76(3):209-216.

- [44] Society of Hair Testing (SoHT). 2022 SoHT Consensus on General Recommendations for Hair Testing. Consensus revision –Verona June 10th 2022 following the expert meeting in Malaga March 4-5, 2022, https://www.soht.org/images/pdf/General_Consensus_Hair_Testing_2022.pdf, eingesehen am 12.09.2023.
- [45] Skopp G, von Meyer L, Mitglieder des AK Qualitätssicherung. Anhang D zur Richtlinie der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen - Empfehlungen zur Asservierung von Obduktionsmaterial für forensisch-toxikologische Untersuchungen und spezielle Aspekte der Postmortem-Analytik. Toxichem Krimtech 2009;76(3):217-226.
- [46] Tiess D. Asservierung, Exhumierung, Thanatochemie. In: Madea B, Brinkmann B (Hrsg.) Handbuch gerichtliche Medizin, Bd. 2, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2003.
- [47] Yáñez J, Fierro V, Mansilla H, Figueroa L, Cornejo L, Barnes RM. Arsenic speciation in human hair: a new perspective for epidemiological assessment in chronic arsenicism. Journal of Environmental Monitoring 2005;7(12):1335-1341.
- [48] Sonnenschein FL. Arsenichte Säure AsO^3 [Originale Schreibweise!]. In: Handbuch der Gerichtlichen Chemie. Nach eigenen Erfahrungen bearbeitet. Verlag von August Hirschfeld, Berlin, 1869:127.
- [49] Orfila MJB. Vorlesungen über Arsenikvergiftung in chemischer, gerichtlicher und therapeutischer Hinsicht mit Bezugnahme auf den bekannten Lafarge`schen Rechtsfall. Deutsch von Eduard Henoch. In: Bibliothek von Vorlesungen der vorzüglichsten und berühmtesten Lehrer des Auslandes über Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe, bearbeitet und redigiert von Friedrich J Behrend, Band XXXI, Leipzig, Christian Ernst Kollmann, 1843, Vorlesung 6, Seiten 56-63.
- [50] Taylor AS. Die Gifte in Gerichtlich Medicinischer Beziehung. Nach der 2. Auflage übersetzt, mit Anmerkungen versehen und mit Benutzung der „Gerichtlichen Medizin“ von demselben Verfasser herausgegeben von Robert Seydeler. Autorisierte Ausgabe Zweiter Band, Aurel Frühbuss, P. Bollig`s Buchhandlung, 1863, Seiten 289-306 (Zitate Seite 296), zugänglich in der Bibliothek des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Mainz.
- [51] Orfila MJB. Vorlesungen über Arsenikvergiftung in chemischer, gerichtlicher und therapeutischer Hinsicht mit Bezugnahme auf den bekannten Lafarge`schen Rechtsfall. Deutsch von Eduard Henoch. In: Bibliothek von Vorlesungen der vorzüglichsten und berühmtesten Lehrer des Auslandes über Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe, bearbeitet und redigiert von Friedrich J Behrend Band XXXI, Leipzig, Christian Ernst Kollmann, 1843, Vorlesung 3, Seite 33.
- [52] Orfila MJB. Vorlesungen über Arsenikvergiftung in chemischer, gerichtlicher und therapeutischer Hinsicht mit Bezugnahme auf den bekannten Lafarge`schen Rechtsfall. Deutsch von Eduard Henoch. In: Bibliothek von Vorlesungen der vorzüglichsten und berühmtesten Lehrer des Auslandes über Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe, bearbeitet und redigiert von Friedrich J Behrend Band XXXI, Leipzig, Christian Ernst Kollmann, 1843, Vorlesung 4, Seite 44.
- [53] https://de.wikipedia.org/wiki/Marie_Lafarge
- [54] Auszüge aus „Aktenmäßige Notiz des von Christianen Dorotheen Fichtin und Gottlieb Kunzen, zu Rammenau bey Bischofswerda verübten Giftmordes, und der ihnen deshalb zuerkannten, auch am 4. Dezember 1818 vollstreckten Todesstrafe“, Geschichte der ev. luth. Kirchgemeinde Rammenau von Rudolf Reese, 2007.
- [55] https://flexikon.doccheck.com/de/Enterobacter_cloacae, eingesehen am 13.09.2023.
- [56] https://de.wikipedia.org/wiki/Tuberkulose_der_Rinder], eingesehen am 13.09.2023.
- [57] Howlader AH, Suzol SH, Nadar VS, Galván AE, Ndovic A, Cudic P, Rosen BP, Yoshinaga M, Wnuk SF. Chemical synthesis of the organoarsenical antibiotic arsinothricin. RSC Advances 2021;11:35600-35606.
- [58] Paul NP, Galván AE, Yoshinaga-Sakurai K, Rosen BP, Yoshinaga M. Arsenic in medicine: past, present and future. Biometals 2023;36:283-301.
- [59] Whelan S. Arsenic-containing antibiotic combats malaria in lab models. Technology Networks 2023;July 3.
- [60] Yoshinaga M, Niu G, Yoshinaga-Sakurai K, Nadar VS, Wang X, Rosen BP, Li J. Arsinothricin inhibits plasmodium falciparum proliferation in blood and blocks parasite transmission to mosquitoes. Microorganisms 2023;11(5):1195.
- [61] <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>, am 13.09.2023.