

- 1980: 1. Gösta Lindstedt och Jan Sollenberg: Polyaromater i arbetsmiljön.  
 2. L.M. Ödkvist, I. Åstrand, B. Larsby och C. Käll: Ger styren störningar i människans balansapparat?  
 3. Per Höjerdal och Sven Alenius: Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga — II Provresultat för sexton avskiljare.  
 4. Karl Gunnar Lövstrand och Sven Bergström: Exposition för elektriska fält. En kartläggning av den elektrofysikaliska arbetsmiljön i ställverk  
 5. Rolf Alexandersson, Birgitta Kolmodin-Hedman, Göran Hedenstierna och Moje Magnusson: Diisocyanater — HDI. Lungfysiologiska undersökningar av billackerare.  
 6. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 11. Klor Klordioxid.  
 7. Samuel W Glass and Sten Sundin: Factors effecting vibration levels in impact drills.  
 8. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 12. Kolmonoxid  
 9. Rolf Alexandersson och Jan-Henrik Atterhög: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VII. Hjärteffekter av exposition i svensk hårdmetallindustri.  
 10. Birgitta Kolmodin-Hedman, Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna: Diisocyanater — MDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i plastindustri.  
 11. Ewa Wigaeus, Stina Holm och Irma Åstrand: Exposition för aceton. Uptag och elimination hos människa.  
 12. Göran Blomquist, Erik Johansson, Bengt Söderström och Svante Wold: Karakterisering och identifiering av mögelsvamp med pyrolys-gaskromatografi — Pattern-Recognition (Py-Gc-Pr).  
 13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 13. Borsyra och Borax.  
 14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 14. Etylenglykol.  
 15. Sven Carlsöö: Vibrationers inverkan på skelett, leder och muskler. Litteraturstudie.
16. Per Höjerdal och Sven Alenius: Stoftavskiljare med rensbart mikrofilter. Prov med kvartsdamm, svetsrök och oljedimma.  
 17. Lars Friberg: Kriteriedokument för gränsvärden. Kadmium.  
 18. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 15. Isopropanol.  
 19. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 16. Hexan.  
 20. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 17. 1-Butanol.  
 21. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 18. Koppar.
- 1981: 1. Ingvar Lundberg: Serumenzymnivåer hos plastbåtsarbetare exponerade för styren.  
 2. Ingvar Lundberg: Medicinsk undersökning av färgindustriarbetare långvarigt exponerade för en blandning av organiska lösningsmedel.  
 3. Maths Berlin och Anders Tunek: Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen.  
 4. P C Elmes and J C Wagner: Criteria document for swedish occupational standards: Man Made Mineral Fibres.  
 5. Alf Askergren: Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.  
 6. Lars Ehrenberg, Tore Hällström och Siv Osterman-Golkar: Kriteriedokument för gränsvärden. Etylenoxid.  
 7. Ann-Sofie Ljungberg och Francesco Gamberale: Lyft i sidled — fysiologiska och psykologiska reaktioner.  
 8. Eva Lydahl, Bo Philipson, Mats Levin, Anders Glansholm, Bengt Knave och Björn Tengroth: Infraröd strålning och grå starr.  
 9. Bengt Sjögren: Arbetsmiljöproblem vid svetsning.  
 14. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning.  
 10. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 19. Epiklorhydrin.

## NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

24

ORGANISK ARSENIK  
 utom arsenikväte

Solna Juni 1981

ISBN 91-7464-112-3  
 ISSN 0346-7821

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand  
 Redaktionskommitté: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson,  
 Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson och Jan E Wahlberg.

Nordiska Ministerrådet beviljade, efter förarbete av en arbetsgrupp fr o m år 1977 anslag för ett projekt att ta fram och värdera föreliggande litteratur till ett dokumentationsunderlag för fastställande av hygieniska gränsvärden. För att leda detta arbete bildades en expertgrupp med följande medlemmar:

Åke Swensson, ordf.	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Ulf Ulfvarson	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen skulle vara att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om ett hygieniskt gränsvärde. Expertgruppen skulle däremot inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid arbetsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna

Värderingen av det insamlade materialet och utarbetandet av ett preliminärt dokumentutkast, som utgjort underlag för expertgruppens ställningstaganden, har utförts på expertgruppens uppdrag vid instituten i de olika länderna på gruppdeltagarnas ansvar.

Endast sådana artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av apotekare och toxikolog Marie Vahter och leg. läkare Göran Pershagen.

Dokumentförslaget diskuterades och antogs vid expertgruppens möte 1981-04-01 i sin nuvarande form.

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	8
TOXIKOLOGI	9
1. Metabolisk modell	9
1.1. Upptag	9
1.1.1. Andningsorgan	9
1.1.2. Mag-tarmkanal	10
1.1.3. Hud	10
1.2. Distribution	10
1.3. Biotransformation	11
1.4. Eliminering	12
1.4.1. Andningsorgan	12
1.4.2. Njurar	12
1.4.3. Mag-tarmkanal	12
1.5. Biologisk halveringstid	12
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	13
2. Toxikologiska mekanismer	13
3. Organeffekter	14
3.1. Hud och slemhinnor	14
3.2. Andningsorgan	14
3.3. Lever	15
3.4. Njurar	15
3.5. Blod och blodbildande organ	15
3.6. Mag-tarmkanal	16
3.7. Hjärta och blodkärl	16
3.8. Centrala nervsystemet	17
3.9. Perifera nervsystemet	17
3.10. Reproduktionsorgan och foster	18
4. Allergi	18
5. Genotoxiska effekter	18
5.1. Mutationer i modellsystem	18
5.2. Kromosomskador	18
6. Cancerogena effekter	19
7. Exponeringsindikatorer	22
7.1. Lufthalter	22
7.2. Biologiska indikatorer	23

8.	Forskningsbehov	26
9.	Värdering	27
10.	Sammanfattning	28
11.	English summary	29
12.	Litteraturförteckning	31
Appendix I.	Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft	48
Appendix II.	Provtagning och analysmetoder	51

## BAKGRUND

Yrkesmässig exponering för arsenik sker framför allt vid arbete inom smältverksindustrin, vid träimpregnering och tidigare även vid glastillverkning. De främsta expositions-källorna i den allmänna miljön är fisk och skaldjur samt i vissa områden dricksvatten. Tidigare ingick arsenik även i läkemedel.

Vid bedömning av effekter och dos-responssamband är det väsentligt att ta hänsyn till att arsenik förekommer i flera olika kemiska former, både oorganiska och organiska samt huvudsakligen med valenstalen +3 (As(III)) och +5 (As(V)). Dessa former kan skilja sig i toxicitet, dels beroende på olika fysikaliska egenskaper, t ex löslighet, dels beroende på olika kemiska egenskaper och därigenom olika reaktioner i kroppen. Trevärd oorganisk arsenik anses t ex mer toxisk än femvärd och oorganiska föreningar mer toxiska än organiska. Undantag förekommer dock.

Vid raffinering av bl a koppar, bly och guldmalmer i smältverken erhålles arseniktrioxid (As(III)) som biprodukt. Exponeringen innebär huvudsakligen inandning av damm innehållande arseniktrioxid. Denna arsenikförening är relativt svårslöslig i vatten och svaga syror. Sannolikt förekommer även arseniksulfider och metallarseniksalter som ofta är mycket svårslösliga i vatten.

Arseniktrioxid användes tidigare som luttringsmedel inom glasfabrikationen men har numera ersatts av antimontrioxid (3).

Det finns ca 300 träimpregneringsanläggningar i Sverige, varav flertalet använder vattenlösliga saltmedel innehållande arsenik (As(V)) (21). Totalförbrukningen av arsenik inom träimpregneringsindustrin 1975 har beräknats till 650 ton.

I många länder, dock ej i Sverige, används arsenikhaltiga preparat (arsenit, arsenat, metylarsonat och dimetylarsonsyra) som insekticider och herbicider.



I fisk och skaldjur, där arsenikhalter på flera tiotals mg/kg kan förekomma, föreligger arseniken huvudsakligen som organiska föreningar, vilkas struktur ej helt har klarlagts. Föreningar av typ arsenobetain och liknande rapporterats förekomma (19, 27, 32).

Totalt dagligt intag av arsenik hos icke yrkesmässigt exponerade personer med måttligt intag av fisk och skaldjur beräknas vara mindre än 0,2 mg As/dag (45, 67, 122). Intaget av oorganisk arsenik kan uppskattas till mindre än 0,05 mg/dag (105).

#### FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Formel	As
CAS-nummer	7440-38-2
Atomvikt	74,92
Smältpunkt	817°C (28 atm.)
Kokpunkt	613°C (sublimerar)
Densitet	5,727 g/cm <sup>3</sup>
Omräkningsfaktorer	1 ug/l = 0,013 umol/l 1 umol/l = 75 ug/l

Arsenik förekommer i naturen huvudsakligen i mineral som arsenikis (arsenopyrit, FeAsS), realgar (As<sub>4</sub>S<sub>4</sub>) och auripigment (As<sub>2</sub>S<sub>3</sub>). Metallisk arsenik förekommer i flera fasta modifieringar. Vanligast är den stabila grå arseniken, som bildar metallglänsande kristaller.

Arsenik förekommer i flera oorganiska och organiska föreningar, huvudsakligen med valenstalen +3 och +5. Vid upphettning av metallisk arsenik i luft bildas arseniktrioxid, vilken är tämligen svårslöslig i vatten (2% vid 25°C). Vattenlösningen är svagt sur av den svaga syran arseniksyrlighet, H<sub>3</sub>AsO<sub>3</sub>. Salt av denna syra, arsenit, erhålles vid reaktion med alkalihydroxidlösning. Dessa arseniksalter är lättlösta i vatten.

Den femvärda arsenikoxiden, arsenikpentoxid, As<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, erhålles vid upphettning av arseniksyra, H<sub>3</sub>AsO<sub>4</sub>. Natriumarsenat är lättlöslig

i vatten medan blyarsenat och kalciumarsenat, som använts som insektsbekämpningsmedel, är svårslösliga. Bolidensalt, som används vid impregnering av virke, består av en blandning av arsenat, koppar och dikromat. Vid impregneringen faller svårslösligt koppar-krom(III)-arsenat ut i virket, så att utlösning med vatten ej kan ske.

I naturen förekommande organiska arsenikföreningar, förutom de som förekommer i fisk och skaldjur, utgörs främst av metylarsiner (CH<sub>3</sub>AsH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>AsH och (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>As) samt monometylarseniksyra (CH<sub>3</sub>AsO(OH)<sub>2</sub>) och dimetylarseniksyra ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>AsO(OH)).

Utförlig redogörelse för de fysikalisk-kemiska egenskaperna hos arsenik finns publicerad av Carapella (22), Doak & Freedman (29), Durrant & Durrant (30) och Hägg (62).

#### TOXIKOLOGI

##### 1. METABOLISK MODELL

##### 1.1. Upptag

1.1.1. Andningsorgan. Upptaget av arsenik via lungorna beror i stor utsträckning på dammets partikelstorlek liksom på lösligheten hos de arsenikföreningar som inandats. Höga halter av arsenik i urin från smältverks- och träimpregneringsarbetare talar för att en stor del av den arsenik som inhaleras även absorberas från lungorna eller magtarmkanalen efter mucociliär clearance. Enligt Smith et al (123) var ca 40% av den luftburna arseniken i ett kopparsmältverk respirabelt. Inhalationsförsök med arsenikaerosoler tyder också på att absorptionen av lösliga arsenikföreningar är relativt hög i lungorna. I försök med frivilliga försökspersoner (lungcancerpatienter), som inandades <sup>74</sup>As-arsenit i form av aerosol, var upptagit i lungorna ca 50% (54). Efter 4 dygn hade 70-80% av den inhalerade arseniken absorberats. Preliminära resultat från djurexperimentella undersökningar talar dock för en betydande lungretention av vissa svårslösliga arsenikföreningar (103).

1.1.2. Mag-tarmkanal. Undersökningar på arbetare som exponerats för metalldamn har visat att det ofta förekommer ett icke obetydligt intag via munnen på grund av förorenade fingrar, cigaretter, etc (1). Absorptionen av oorganisk arsenik (i lösning) från mag-tarmkanalen är mycket hög, 80-100% (10, 136). Svårslösliga föreningar som t ex arsenikselenid absorberas dock betydligt sämre (85).

1.1.3. Hud. Det finns några få uppgifter i litteraturen, som talar för att oorganisk arsenik skulle kunna absorberas genom huden. Det har framför allt rört sig om arbetare som av misstag spillt lösningar av arsenikpreparat på kroppen (16, 38).

## 1.2. Distribution

Absorberad arsenik transporteras snabbt via blodet till kroppens olika organ. De första dygnen efter en exposition finns de högsta arsenikhalterna i lever, njurar, tarmslemhinnor, hud och skelett. Clearance från dessa organ liksom från blod är relativt snabb. Nyligen publicerade undersökningar på försöksdjur visar att den arsenik som finns kvar i kroppen 12 veckor efter en engångsdos företrädesvis är lokaliserad till bitestiklar, tyreoida och ögats lins (81). Försök på möss talar för att retentionen av arsenik är högre vid exposition för trevärd arsenik jämfört med femvärd (136). Största skillnaderna förelåg i lever, njure och hud.

Analys av arsenik i obduktionsmaterial har visat att halterna i olika organ normalt är låga. Högsta halterna, någon tiondels mg/kg upp till ca 1 mg/kg torrsvikt, förekommer i hud, naglar och hår (80, 120). Jämförelse av hud- och njurhalter hos ettårsbarn och vuxna (>50 år) i Japan visade på 2-3 dubbling med åldern (69). Tyvärr saknas nästan helt data från människor som exponerats för arsenik t ex inom industrin eller via dricksvatten och föda. Nyligen publicerade data rörande arsenikhalter hos avlidna smältverksarbetare talar för betydande upplagring och retention av arsenik i lungvävnader (15). Medianvärdet för arsenikhalten i lungvävnad hos 22 smältverksarbetare exponerade för arsenik under

2-19 år var 0,048 mg/kg (våtvikt), vilket skall jämföras med 0,008 mg/kg hos 9 kontrollpersoner. Man fann förhöjda halter även hos personer som avlidit flera år efter det att den yrkesmässiga expositionen upphört. Detta gällde dock ej enbart arsenik utan även flera olika metaller.

Djurförsök där hamster exponerats för natriumarsenat i doser om 4,5 mg As/kg kroppsvikt har visat att arseniken passerar placenta till fostret (46). Japanska studier visar vidare att koncentrationen arsenik i foster ökar med stigande ålder hos fostret (69).

Vissa experimentella undersökningar där försöksdjur varit exponerade för arsenik via dricksvatten under upp till ett års tid har antytt att halterna i kroppen ökar under de första veckorna för att sedan, trots fortsatt exponering, till och med sjunka (7). Ytterligare undersökningar krävs dock för att klarlägga ackumuleringsförhållandena vid olika typer av exponeringar.

## 1.3. Biotransformation

Oorganisk arsenik metyleras i kroppen och utsöndras, åtminstone vid måttliga doser, huvudsakligen som mono- och dimetylarseniksyra (17, 110, 125). Detta gäller både tre- och femvärd arsenik och är troligen anledningen att retentionen är relativt lika för de båda valensformerna vid låga doser. Vid högre doser kan troligen metyleringskapaciteten överskridas, vilket medför att en förhållandevis större mängd oorganisk arsenik kommer ut i cirkulationen och kan bindas till vävnaderna (135). I flertalet studerade försöksdjur bildas så gott som ingen monometylarseniksyra. Hos människor utgörs ca 25% av den metylerade arseniken i urin av monometylarseniksyra.

En annan viktig aspekt på biotransformationen av oorganisk arsenik är huruvida ändring av valenstal kan ske i kroppen, framförallt reduktion av femvärd oorganisk arsenik till trevärd. Det synes troligt att femvärd arsenik måste reduceras till trevärd innan addition av metylgrupper kan ske (86). Det är dock ej känt

om metyleringen sker momentant eller om den trevärda ometylerade arseniken kan komma ut i cirkulationen. Vissa experimentella undersökningar tyder på att trevärd oorganisk arsenik kan förekomma i blod och urin efter exposition för femvärd (40, 76, 145). Uthe & Reinke (134) har vidare påvisat reduktion av As(V) vid in vitro inkubation med vävnadshomogenat. Ytterligare studier med mycket välkontrollerade försöksbetingelser krävs dock för säker värdering av i vilken utsträckning in vivo reduktion förekommer.

#### 1.4. Eliminering

1.4.1. Andningsorgan. Undersökningar på djur tyder på att mycket litet, mindre än 0,4% av angiven dos, utsöndras via lungorna (31).

1.4.2. Njurar. Huvuddelen av den absorberade arseniken elimineras relativt snabbt via njurarna, ca 50-90% av en engångsdos under ett par dygn (23, 85, 111, 135). Utsöndringen av arsenik är snabbare hos flertalet försöksdjur än hos människor, troligen beroende på skillnader i metylering (135). Djurförsök har visat att helkroppsretentionen av peroralt administrerad arsenik är beroende av dosens storlek - retentionen (i procent av dosen) ökar med ökande dos. Vidare är utsöndringen snabbare vid exposition för femvärd arsenik än vid exposition för trevärd. Peroralt administrerad arsenik utsöndras snabbare än parenteralt administrerad på grund av högre metyleringsgrad. Det kan således vara av betydelse för retentionen om arseniken vid inhalationsexposition absorberas via lungorna eller transporteras till mag-tarmkanalen genom lungclearance.

1.4.3. Mag-tarmkanal. Utsöndringen av arsenik via mag-tarmkanalen uppgår till någon eller några procent av en parenteral engångsdos (28). Djurförsök visar att utsöndringen via galla kan vara betydande, framför allt vid exposition för trevärd arsenik (26, 136). Den med gallan utsöndrade arseniken återresorberas dock från tarmen i stor utsträckning.

#### 1.5. Biologisk halveringstid

Utsöndringen av arsenik från kroppen hos både människor (111) och experimentdjur (55) följer en 3-exponentiell ekvation. Resultaten från undersökningen där frivilliga försökspersoner inagit <sup>74</sup>As-märkt arsenat tyder på att utsöndringen är något långsammare hos människa än hos djur, 66% av dosen utsöndrades med en halveringstid ( $t_{1/2}$ ) om 2,1 dagar, 30% med  $t_{1/2}$  9,5 dagar och ca 4% med  $t_{1/2}$  38 dagar (111). Någon mer detaljerad metabolisk modell finns ej beskriven för arsenik.

#### 1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Djurförsök har visat att vissa ämnen i födan, t ex kasein och fosfat, kan påverka absorptionen av arsenik i mag-tarmkanalen (96). Selen som kemiskt är likt arsenik har i stora doser visats kunna minska den fosterskadande effekten av arsenit hos hamster (56). Mekanismen för denna interaktion är ej känd men kan bero på att selenet påverkar omsättningen av arsenik i kroppen (127).

#### 2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Den biokemiska mekanismen för effekter av oorganisk arsenik har beskrivits utförligt (36, 90, 140).

Trevärd oorganisk arsenik binds till SH-grupper i proteiner. Flera olika enzym hämmas därigenom av arsenit. Av stor vikt för uppkomst av toxiska effekter är troligen hämningen av enzymer som ingår i mitokondriernas andningsreaktioner. Behandling med 2,3-dimerkaptopropanol, BAL, som har mycket hög affinitet för arsenit, kan frigöra enzymerna genom att arseniken binds till SH-grupperna i BAL.

Femvärd oorganisk arsenik har visats ge liknande hämning av enzymatiska reaktioner i mitokondrierna och oxidativ fosforylering som arsenit. Arsenat hämmar bl a syntesen av protein och nukleinsyra i humanlymfocyter (5). Mekanismen för arsenatens toxiska verkan är ej helt utredd. En möjlighet är att arsenat

reduceras intracellulärt till arsenit. En annan möjlig mekanism är att arsenat, som kemiskt är likt fosfat, ersätter fosfat vid t ex den oxidativa fosforyleringen.

Effekter av oorganisk arsenik på DNA-reparationsmekanismen behandlas i avsnitt 5.1.

LD<sub>50</sub>-värden för arsenik beror i stor utsträckning på kemisk form och beredningsform. Peroralt LD<sub>50</sub> för råttan och mus är ca 10 mg/kg för arsenit (As(III)) och ca 100 mg/kg för arsenat (As(V)) (64, 105).

### 3. ORGANEFFEKTER

#### 3.1. Hud och slemhinnor

Oorganiska arsenikföreningar kan ge upphov till akut dermatit. Sensibilisering har påvisats hos smältverksarbetare exponerade för huvudsakligen arseniktrioxid (57). Ökad hudpigmentering och palmoplantar hyperkeratos, d v s vårtliknande hudförhårdnader i handflator och fotsulor kan uppträda efter yrkesmässig exponering för luftburen oorganisk arsenik (43, 101) liksom efter intag via föda, dricksvatten eller läkemedel (35, 44, 132). Den ökade hudpigmenteringen kan ses redan efter några månader, medan hyperkeratos i allmänhet ej framträder förrän efter ett par år, vilket indikerar att en totaldos av ca 0,5-1 g As fordras. Hud-effekter av annat slag än akut dermatit har anmärkningsvärt nog rapporterats vara ovanliga bland arsenikexponerade smältverksarbetare (107). Ett karakteristiskt fynd vid akut förgiftning är tvärgående ljusa linjer på naglarna.

#### 3.2. Andningsorgan

Effekter på luftvägarna hos smältverksarbetare har beskrivits i ett flertal rapporter (11, 52, 66, 82, 107). Arbetare vid ett smältverk exponerade för luftarsenikhalter som vanligtvis ej överskridit 0,5 mg/m<sup>3</sup> (några enstaka värden upp till 7 mg/m<sup>3</sup>)

har uppvisat symtom framför allt i form av inflammation i näsa och svalg och nässeptumperforering (82). Bronkitbesvär och nedsatt lungfunktion framförallt i form av en ökad residualvolym, sågs även men det bör påpekas att expositionen inte har varit renodlad till arsenik, bl a har svaveldioxid förekommit. Relevanta djurdata rörande effekter efter inhalation av arsenik saknas helt.

#### 3.3. Lever

Yrkesmässig exponering för arsenik bland smältverksarbetare och vingårdsarbetare har satts i samband med en ökad dödlighet i levercirrhos (4, 72, 78). Detta har inte observerats inom andra yrkeskategorier där kraftig arsenikexponering förekommit, t ex bland tillverkare av arsenikhaltiga bekämpningsmedel. Alkoholens roll för uppkomsten av cirrhos har ej utretts i de aktuella undersökningarna. Bland vingårdsarbetarna förekom sannolikt en excessiv alkoholkonsumtion (72).

Exponering för trevärd oorganisk arsenik i läkemedel (ofta Fowlers lösning) i doser av flera milligram dagligen har i sällsynta fall givit upphov till portahypertension utan tecken till levercirrhos (61, 71, 91).

#### 3.4. Njurar

En övergående njurpåverkan kännetecknad av röda och vita blodkroppar i urinen har noterats bland japanska spädbarn som oavsiktligt förgiftats med femvärd oorganisk arsenik i torrmjök (44). Under någon månad intogs dagligen ca 3,5 milligram As och 130 barn avled av totalt ca 12 000 exponerade. Njurskador har ej rapporterats hos arsenikexponerade arbetare, förutom sekundärt till hemolys efter arsinförgiftning.

#### 3.5. Blod och blodbildande organ

Oorganisk arsenik kan påverka de blodbildande organen efter så-

väl korttids- som långtidsexponering. Hos individer som intagit arsenik via kontaminerat dricksvatten (0,03-3 mg As/l) har reversibel anemi och granulocytopeni iakttagits (129, 133). Benmärgen har hos arsenikförgiftade uppvisat störd bildning av röda blodkroppar och i vissa fall megaloblastiska förändringar (75, 141).

### 3.6. Mag-tarmkanal

Akuta förgiftningar efter intag av oorganiska arsenikföreningar karakteriseras initialt av symtom från mag-tarmkanalen, bl a kolsmärtor, kräkningar och diarre. Kräkningarna har beskrivits som projektilartade och diarren är ofta risvattenliknande (41). Vid höggradig förgiftning kan chock uppträda på grund av vätskeförlusten. Den dödliga dosen av arseniktrioxid har angetts till 70-180 mg för människa (138).

### 3.7. Hjärta och blodkärl

I en studie av 100 tyska vingårdsarbetare som exponerats för arsenikhaltiga bekämpningsmedel ca 30 år tidigare iaktogs hos över 60% tecken till perifera kärlskador i form av endangitis obliterant med hudatrofi (42). I en jämnårig kontrollgrupp sågs liknande symtom hos endast 1-2%. Då urvalskriterierna ej redovisats för de undersökta grupperna kan eventuella selektionseffekter i materialet ej bedömas. Perifera kärlskador har ej rapporterats från andra arsenikexponerade yrkesgrupper, t ex smältverksarbetare. Det förefaller dock som om undersökningar med speciell inriktning på sådana effekter ej genomförts.

Perifera kärlskador, i vissa fall ledande till kallbrand i tår och fötter (s k Black foot disease) har rapporterats från Taiwan hos personer som druckit vatten innehållande 0,5-1 mg/l arsenik (131). I Chile har arsenikhaltigt dricksvatten, som konsumerats under betydligt kortare tid än i Taiwan, givit upphov till smärtor och köldkänslor i händerna (Raynaud-fenomen) framför allt hos barn (12). Ett dåligt nutritionsstatus förelåg sannolikt hos stora delar av de aktuella befolkningarna i Chile och

Taiwan vilket kan ha bidragit till de observerade effekterna.

En förhöjd mortalitet i hjärt-kärlsjukdomar har rapporterats i två epidemiologiska undersökningar av smältverksarbetare exponerade för höga halter luftburen arsenik (4, 78). I det ena fallet (4) sågs även ett positivt dosrespons förhållande mellan beräknad arsenikexponering och dödlighet i hjärt-kärlsjukdom. Ingen detaljerad beskrivning av dödligheten inom denna sjukdomsgrupp gavs dock.

### 3.8. Centrala nervsystemet

Effekter på centrala nervsystemet har rapporterats från undersökningar av japanska ungdomar som 15 år tidigare, som barn, exponerats för arsenikkontaminerad torrmjök (jfr sektion 3.4.). De effekter som rapporterades var svåra hörselskador och EEG-förändringar (97, 144). Hörselskador har också associerats till exponering för arsenik bland barn som varit bosatta nära ett kolkraftverk i Tjeckoslovakien där man använt kol med hög halt av arsenik (8). Sådana effekter har dock ej kunnat verifieras i en annan undersökning av arsenikexponerade barn bosatta i närheten av ett smältverk i USA (89).

### 3.9. Perifera nervsystemet

Perifera neurologiska skador har observerats bland olika yrkesgrupper där exponering för oorganiska arsenikföreningar förekommit bl a vid användning av bekämpningsmedel och vid avsvavling av kol (47, 49). Arbetarna uppvisade symtom både från sensoriska och motoriska nerver. Nyligen publicerades en undersökning av arsenikexponerade smältverksarbetare där man studerat störningar i funktion hos perifera nerver med känslig elektrofysiologisk metodik (34). Man fann en korrelation mellan arsenikutsöndring i urin och subklinisk/klinisk neuropati. Inga luftkoncentrationer av arsenik rapporterades, däremot uppmättes en genomsnittlig halt av arsenik i urin på 0,38 mg/l hos den kraftigast exponerade gruppen.



Intag av arsenikkontaminerat dricksvatten har även satts i samband med störningar i perifera nervers funktion (51). Hos befolkningen i ett område i Kanada med arsenikhalter över 0,05 mg As/l i dricksvattnet noterades en högre andel patologiska EMG än hos en grupp med lägre halter. Även hos astmapatienter som tagit örtmediciner med oorganisk arsenik, medförande dagliga doser av mellan 3 och 10 mg, har sensomotorisk polyneuropati iakttagits (128). Då kontrollgrupp saknades är resultaten svårtolkade.

### 3.10. Reproduktionsorgan och foster

I experimentella undersökningar på hamstrar, möss och råttor har missbildningar framkallats med både tre- och femvärda oorganiska arsenikföreningar i doser av över 5 mg As/kg kroppsvikt (6, 33, 59, 60). Det saknas data från människa där fosterskador kunnat knytas till arsenikexponering.

## 4. ALLERGI

Oorganiska arsenikföreningar har givit upphov till hudsensibilisering hos smältverksarbetare (57). Det förefaller som trevärda arsenikföreningar, t ex arseniktrioxid, är mer potenta än femvärda. Det saknas uppgifter om allergiska besvär från andningsorganen hos arsenikexponerade arbetare.

## 5. GENOTOXISKA EFFEKTER

### 5.1. Mutationer i modellsystem

Studier av mutagenicitet hos olika oorganiska arsenikföreningar har givit motstridiga resultat. I ett bakteriesystem gav natriumarsenat, natriumarsenit och arseniktriklorid positiva resultat (92), liksom natriumarsenat vid studier på *Drosophila*. I andra undersökningar har oorganiska trevärda och femvärda arsenikföreningar givit negativa resultat, bl a i salmonellainkorporerings-test (83) och olika bakterie- och däggdjurcellsystem (115).

Flera studier talar för att oorganisk arsenik kan påverka

reparationsmekanismerna för DNA. Härigenom skulle även en cocarcinogen effekt kunna medieras. Tre- och femvärda oorganiska arsenikföreningar har visats nedsätta DNA-reparationsaktiviteten efter UV-bestrålning av hudceller och i bakteriella system (68, 114, 116).

### 5.2. Kromosomskador

En ökad frekvens av kromosomaberrationer i perifera lymfocyter har iakttagits hos arsenikexponerade smältverksarbetare (93), dock var korrelationen till den beräknade individuella exponeringsdosen låg. Även hos vingårdsarbetare och hos patienter som medicinerat oorganisk trevärd arsenik har en ökad frekvens av kromosomaberrationer iakttagits (94, 106). I en undersökning har en ökad frekvens av systerkromatidutbyten påvisats hos arsenikbehandlade psoriasispatienter (18) vilket ej kunnat verifieras i en annan liknande studie (94).

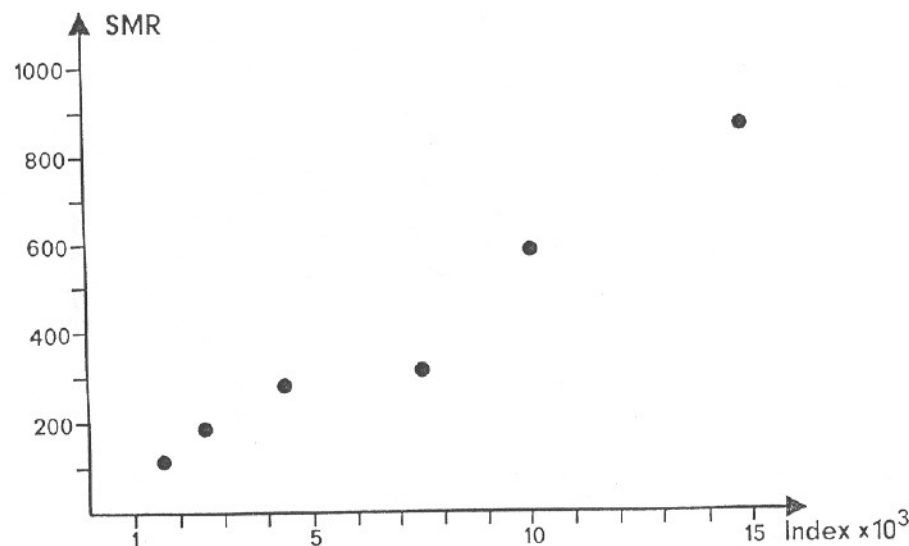
## 6. CANCEROGENA EFFEKTER

Sedan över 100 år har arsenik misstänkts kunna förorsaka cancer. IARC, världshälsoorganisationens organ för forskning rörande cancer, har gjort bedömningen att oorganisk arsenik kan ge upphov till både lung- och hudcancer hos människor (63, 64). Djurexperimentella data bedömdes som icke konklusiva.

En överdödlighet i lungcancer har rapporterats förekomma bland arbetare som exponerats för oorganisk arsenik i samband med tillverkning och användning av pesticider (37, 50, 84, 100, 117). WHO Task Group on Arsenic (126) angav i sin utvärdering att det var omöjligt att dra några slutsatser beträffande den cancerogena verkan av femvärd arsenik jämfört med trevärd eftersom båda formerna förekom vid de aktuella arbetsplatserna.

Ett flertal epidemiologiska undersökningar av smältverksarbetare, exponerade huvudsakligen för trevärd arsenik, har påvisat överdödlighet i lungcancer (4, 58, 78, 102, 109, 112, 130). I en undersökning av 526 pensionerade arbetare från ett stort smält-

verk i USA (109) erhöjls SMR = 304,8 (SMR = observerat antal fall/förväntat antal fall x 100) samt en positiv korrelation mellan beräknad livstidsexposition för arsenik och överdödlighet i lungcancer (figur 1). Exponeringen beräknades med utgångspunkt från de bestämmingar av arsenikkoncentrationer i urin som gjorts 1973 inom olika avdelningar vid smältverket. Det betonades av författarna att exponeringen var högre under den tid då de arbetare som ingick i undersökningen var yrkessamma. Varje arbetare gavs ett "exponeringsindex" som beräknats genom att multiplicera den tidsperiod som arbetaren tillbringat vid de olika avdelningarna med urinarsenikkoncentrationen hos arbetarna vid dessa avdelningar 1973.



Figur 1. Standardiserad mortalitetskvot (SMR) för lungcancer i förhållande till arsenikexponeringsindex (se text) bland 526 manliga arbetare som pensionerats från ett smältverk i USA. Det bör noteras att normalt SMR är 100 (= ingen skillnad i dödlighet), och att arsenikexponeringsindex för arbetare med normal arsenikkoncentration i urin under 25 år är 1250.

Modifierad från (109).

I artikeln anges att arbetare, som exponerats för luftburen arsenik i koncentrationer som givit upphov till urinarsenikhalter mellan 0,05 och 0,2 mg/l (vilket enligt figur 3, avsnitt 7.2 motsvarar en luftkoncentration av ca 0,025 mg/m<sup>3</sup>) i mer än 25 år uppvisade en SMR på 277,8 (177,8% överdödlighet). Exponeringen är dock sannolikt undervärderad. De koncentrationer av arsenik i urin som rapporterats av Pinto et al (110) tyder på att exponeringen var ungefär dubbelt så hög som beskrivits ovan. Det innebär att exponering för arsenikkoncentrationer av omkring 0,05 mg/m<sup>3</sup> i mer än 25 år skulle kunna leda till nära 3 ggr högre dödlighet.

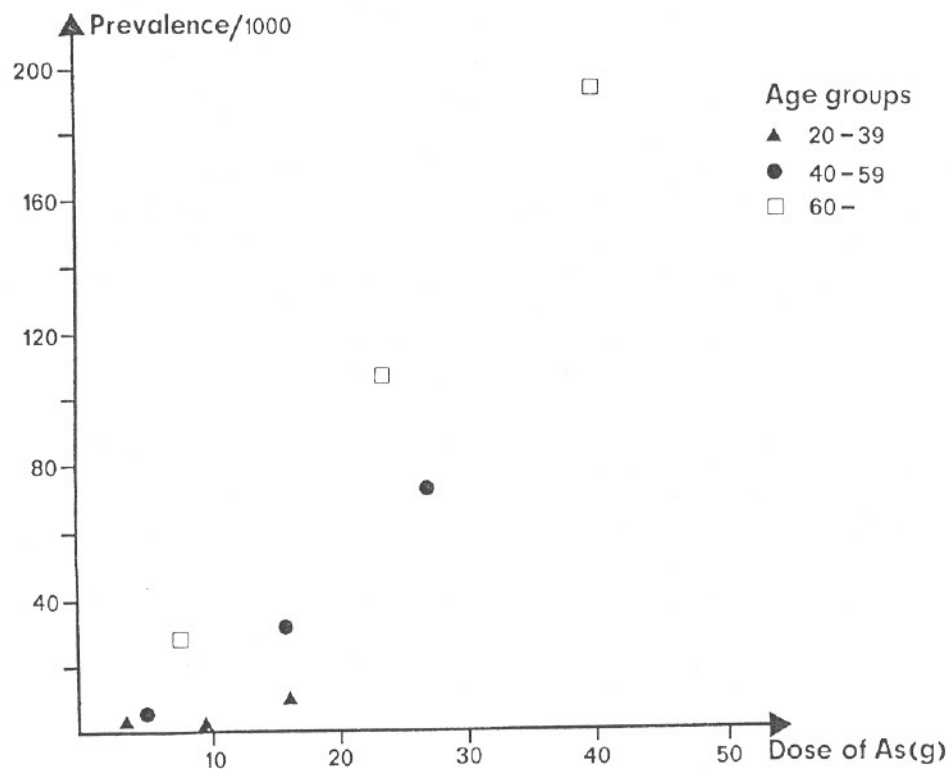
Det skall noteras att exposition i smältverk förekommer för andra ämnen än arsenik, t ex SO<sub>2</sub> och tungmetaller, och att det ej är utrett huruvida en interaktion mellan dessa har betydelse för uppkomst av cancer i andningsvägarna. Endast i ett par studier har man tagit hänsyn till rökvanor (102, 110). I dessa kunde rökning ej förklara den funna överdödligheten. Inga data föreligger dock rörande interaktionen mellan tobaksrökning och yrkesmässig arsenikexponering.

Det finns en mängd rapporter som visar på samband mellan exponering för arsenik och hudcancer, framför allt genom intag av dricksvatten (valenstal okänt) och läkemedel (huvudsakligen trevärd As). Hudtumörer orsakade av arsenik är ofta multipla och lokaliserade till bålen (35, 146), således delar av kroppen som ej är exponerade för andra agens som är kända för att orsaka hudcancer, t ex UV-ljus. Det bör noteras att hudcancer har rapporterats endast i en undersökning av yrkesmässigt exponerade personer trots att det ofta förekommer höga urinhalter av arsenik talande för avsevärd absorption (50).

Enligt en undersökning av 262 patienter som behandlats för olika former av kroniska dermatoser med Fowlers lösning (innehållande trevärd oorganisk arsenik) under 6-26 år hade 8% fått hudcancer (35). Prevalensen ökade med ökad total dos och var 25% för patienter som totalt erhållit ca 8 g arsenik. Kontrollgrupper saknades men de som erhållit endast 1-2 g totalt uppvisade en prevalens på ca 5%.

Ett positivt dos-responsförhållande mellan arsenikintag, och uppkomst av hudcancer har även rapporterats från Taiwan, där man i vissa områden har höga arsenikhalter i dricksvattnet (131). Dos-respons sambanden framgår av figur 2. Ett beräknat totalt intag av omkring 20 g i den högsta åldersgruppen motsvarade en prevalens på ca 6%. Kontrollgrupp saknades.

Det finns vissa indikationer på samband mellan organisk arsenik och cancer i andra organ främst lever, lymfkörtlar och blodbildande organ, men det är ej möjligt att dra några säkra slutsatser angående kausaliteten.



Figur 2. Prevalens av hudcancer i förhållande till uppskattad totalt intagen dos av arsenik i olika åldersgrupper hos en befolkning i Taiwan med förhöjd arsenikhalt i dricksvattnet. Modifierad från (131).

## 7. EXPONERINGSINDIKATORER

### 7.1. Lufthalter

Halten arsenik i luft inom smältverksindustrin och industrier för tillverkning av arsenikpesticider har tidigare varit betydligt högre än i dag. Från mätningar utförda på 40- och 50-talen vet man att halterna kunde överstiga  $1 \text{ mg/m}^3$  (82, 100, 101). Smith et al (123) har undersökt lufthalterna i ett amerikanskt smältverk på 1970-talet och rapporterat halter om ca  $0,05 \text{ mg/m}^3$  (geometriskt medelvärde, personburen provtagningsutrustning) för de mest exponerade arbetarna. Andelen respirabelt arsenikdamm varierade mellan 30 och 80%. Pinto et al (108) erhöll liknande halter i ett annat amerikanskt smältverk. De olika mätningarna varierade dock mellan  $0,003$  och nästan  $0,3 \text{ mg/m}^3$ . Mätningar utförda vid smältverk i Sverige visar på halter i inandningsluften (efter filter) mellan  $0,002$  och  $0,227 \text{ mg/m}^3$  som 8 timmars medelvärde (20).

Den luftburna arseniken inom smältverksindustrin utgörs huvudsakligen av arseniktrioxid. Troligen förekommer ofta även mindre mängder arseniksulfider (123).

I en impregneringsanläggning i Sverige har halter av  $0,001$ - $0,02 \text{ mg/m}^3$  uppmätts med personburen provtagningsutrustning under en arbetsdag (113). Högsta expositionsriskerna uppgavs vara vid tillblandningen av impregneringslösningen samt vid hanteringen av det impregnerade virket. I dimman som bildas vid öppningen av impregneringstankarna uppmättes upp till  $2 \text{ mg/m}^3$  (provsamlare monterad på en stång hölls i dimman under några minuter).

Andra hanteringar som kan medföra luftarsenikhalter är uppsågning av virke impregnerat med arsenik. Under mättider av 100 min har  $0,043$ - $0,360 \text{ mg/m}^3$  noterats (2). Endast ca 5% av dammet (räknat på massa) var mindre än  $10 \text{ um}$ .

### 7.2. Biologiska indikatorer

Arsenikhalten i blod hos icke yrkesmässigt exponerade personer i



Sverige och Danmark har rapporterats ligga omkring 0,002-0,004 mg/l helblod (9, 14, 48). Analyserna har utförts med neutronaktivering. Arseniken är ungefär jämnt fördelad mellan blodkroppar och plasma. Rökare har i en amerikansk undersökning visats ligga något högre än icke rökare, 0,0023 respektive 0,0015 mg/l (70). Betydligt högre halter omkring 0,06 mg/l, har rapporterats förekomma hos personer boende i ett område med höga arsenikhalter i dricksvattnet (0,05-0,74 mg/l As) i Taiwan (48).

Som nämnts ovan är clearance av arsenik från blod mycket snabb. Halten arsenik i blod kommer därför i hög grad att vara tidsberoende, vilket gör det svårt att använda den som mått på expositionen.

Totalhalten arsenik i urin kan variera mycket beroende på födo-intag. Intag av fisk och skaldjur med höga arsenikhalter kan orsaka förhöjningar i urinen på över 1 mg/l (118, 142). Om totalhalten arsenik i urin ska användas som mått på den yrkesmässiga expositionen kommer intaget via föda att kunna utgöra en allvarlig felkälla.

De organiska arsenikföreningarna i fisk och skaldjur är mycket stabila och utsöndras huvudsakligen i oförändrat skick. Detta kan utnyttjas för att analytiskt differentiera dessa föreningar från arsenikföreningar som härstammar från exposition för oorganisk arsenik. Det finns ett par rapporter publicerade, där olika metaboliter i urin separerats och haltbestämts. Dessa indikerar att normalhalterna av de arsenikföreningar i urin som representerar intag av oorganisk arsenik är 0,01-0,03 mg/l bland icke yrkesmässigt exponerade personer (13, 123). Metodik för rutinanalyser av arsenik i urin har nyligen utvecklats (95). Metoden ger summan av oorganisk arsenik, metyl- och dimetylarseniksyra, de huvudsakliga metaboliterna efter exposition för oorganisk arsenik utan störning från "fiskarsenik".

I undersökningen av Smith et al (123) uppmättes de olika arsenikmetaboliterna i urin från smältverksarbetare samtidigt med mätningar av arsenik i luft. Lufthalterna, liksom alla arsenik-

former i urin, utom As(V), var log-normal fördelade. Som framgår av tabell 1 är dimetylarseniksyra den huvudsakliga metaboliten i alla exponeringsgrupper. Det bör dock påpekas att arbetarna i denna undersökning använde andningsmasker och expositionen var därigenom lägre än vad som indikeras av de redovisade lufthalterna. Den stora skillnaden mellan summan av de olika arsenikföreningarna och totalhalten arsenik i den högexponerade gruppen kommenterades ej i artikeln.

Tabell 1. Koncentrationer av arsenik i luft och av olika arsenikformer i urinprov från kontrollgrupp och försökspersoner exponerade för luftburen arsenik.

Arsenikformer <sup>a</sup>	Kontroll (n=41)	Arsenikexponerade grupper		
		Låg (n=30)	Medel (n=23)	Hög (n=30)
Total luftburen <sub>3</sub> arsenik (ug/m <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>	3,6(1,56)	8,3(3,43)	46,1(3,5)	52,7(6,61)
Totalarsenikhalt i urin (som ug As/l)	21,2(2,04)	24,7(2,01)	51,8(1,61)	66,1(2,14)
As (III)	1,3(1,58)	2,2(2,19)	4,8(2,08)	8,6(2,62)
As (V)	1,3(1,59)	1,6(2,32)	2,4(2,86)	3,1(3,64)
Metylarsenik- syra	3,4(1,63)	4,9(2,13)	9,7(1,90)	20,8(2,55)
Dimetylarsenik- syra	11,5(1,47)	17,0(1,96)	32,7(1,71)	64,1(2,42)

<sup>a</sup>Alla urinkoncentrationer är uttryckta som ug As/l, geometriskt medelvärde (S.D.)

<sup>b</sup>Kontrollerna hade 56,1% av proven lägre än detektionsgränsen (< 1,2 ug As/m<sup>3</sup>) och lågexpositionsgruppen 20% lägre än detektionsgränsen. (Modifierad från 123)

Kraftigt förhöjda halter av arsenik (mätt som totalarsenik) i urin har uppmätts bland smältverksarbetare. Koncentrationer mellan 0,02 och över 1 mg/l har rapporterats från USA, Sverige och Japan (20, 73, 108). Samtidig bestämning av arsenikhalten i luft och totalarsenikhalter i urin hos exponerade arbetare som ej ätit fisk dagarna före provtagningen har utförts av Pinto et al (108). Resultaten, som framgår av figur 3, visar på stora spridningar. På gruppbasis kan man dock räkna med att en lufthalt om  $0,025 \text{ mg/m}^3$  ger upphov till urinhalter om ca 0,05-0,2 mg/l.

Carlsson (20) har utfört mätningar av arsenik i urin hos smältverksarbetare samtidigt med luftmätningar. En 8-timmars genomsnittskoncentration om  $0,06 \text{ mg/m}^3$  i inandningsluften efter filter i skyddsmask gav upphov till en genomsnittlig koncentration om 0,2 mg/l i morgonurinen.

Som nämnts tidigare förekommer de högsta arsenikhalterna i kroppen i hud, naglar och hår. Detta beror på att dessa vävnader innehåller mycket keratin med SH-grupper som kan binda arseniken. Arseniken i hår härrör dels från absorberad arsenik, som inkorporerats via hårroten, dels från extern kontaminering. Man har lagt ner mycket arbete på att försöka skilja på arsenik med olika ursprung med hjälp av olika tvättningsförfaranden, men utan positivt resultat.

Arsenikhalten i hår hos icke yrkesmässigt exponerade personer är normalt under 1 mg/kg. Halterna är log-normalfördelade och medianvärden på 0,1-0,5 mg/kg har rapporterats från undersökningar i Skottland, utförda med neutronaktiveringsanalys (79, 120). Medicinering med arsenikhaltiga läkemedel samt intag av arsenikhaltigt dricksvatten kan ge arsenikkoncentrationer i hår på flera tiotals mg/kg (51).

Teoretiskt bör arsenikhalter i hår kunna användas som mått på peroralt intag av oorganisk arsenik, förutsatt att extern kontaminering kan uteslutas. Det saknas helt data på sambandet mellan intag av organisk arsenik i föda ("fiskarsenik") och halter i hår.

Arsenikhalter i hår hos yrkesmässigt exponerade personer kan uppgå till flera hundra mg/kg. På grund av att den externa kontamineringen i dessa fall oftast är betydande och att det saknas metoder för att skilja denna arsenik från den som inkorporerats via hårroten, är det i praktiken omöjligt att använda arsenikhalter i hår som mått på absorberad arsenik.

#### 8. FORSKNINGSBEHOV

Den största svårigheten vid försök att fastställa dos-respons-samband för de olika hälsoeffekter som associerats till exponering för oorganiska arsenikföreningar härrör från bristfälliga dosbeskrivningar. Det skulle vara av stort värde att förutom bestämmningar av totalarsenikkoncentrationen i detalj kartlägga vilka arsenikföreningar, inklusive valenstal, som förekommer i olika yrkesmiljöer.

De diskuterade dos-responssambanden för arsenikexposition och lungcancer baseras i huvudsak på en undersökning där man försökt relatera lufthalten av arsenik till totalhalten arsenik i urin. Eftersom totalhalten arsenik i urin kan påverkas av födointag är det väsentligt att studera sambanden mellan arsenik i luft och de arsenikföreningar i urin som speglar expositionen för oorganisk arsenik.

De starkaste beläggen för att arsenik är carcinogent finns för trevärd oorganisk arsenik. Data rörande den carcinogena effekten av den femvärdade formen är betydligt osäkrare. Vissa experimentella studier tyder dock på att trevärd oorganisk arsenik (ej metylerad) kan förekomma i kroppen efter exposition för femvärd arsenik. Eftersom analysmetodikerna i dessa studier har ifrågasatts, bör biotransformationen av oorganisk arsenik, speciellt med hänsyn till eventuell reduktion av femvärd arsenik i kroppen, därför studeras i detalj med användande av relevant analysmetodik och med noggrant kontrollerade försöksbetingelser.

Det har framkommit skilda resultat i epidemiologiska och djurex-

perimentella undersökningar av carcinogenicitet hos oorganiska arsenikföreningar. Då vissa cytogenetiska undersökningar tyder på att arsenik kan påverka reparationsmekanismerna för DNA, är det önskvärt med studier av eventuella synergistiska effekter mellan arsenik och andra agens, speciellt tobaksrök, i både epidemiologiska och experimentella undersökningar.

#### 9. VÄRDERING

Oorganisk arsenik kan ge upphov till akuta och kroniska hälsoeffekter i andningsvägarna, mag-tarmkanalen, huden, hjärt-kärlsystemet, nervsystemet och de blodbildande organen. Det råder fortfarande stor osäkerhet beträffande dos-responssamband.

För långvarig exponering via andningsvägarna torde lungcancer utgöra den kritiska effekten. För beräkning av cancerrisker vid låga exponeringsdoser används ofta en linjär dos-responsskurva med antagandet att något tröskelvärde ej existerar (65, 126). Denna modell accepterades och användes vid den värdering av arsenik som nyligen utförts av WHO Task Group on Arsenic (143). Det betonades emellertid att användandet av en sådan modell, särskilt när extrapolering sker till mycket låga doser, endast ger en grov uppskattning av cancerrisken.

Från de undersökningar som relaterats ovan (109, 110) kan beräknas att exponering för  $0,05 \text{ mg As/m}^3$  i mer än 25 år skulle kunna leda till nära 3 ggr högre dödlighet i lungcancer i de studerade åldersgrupperna (över 65 år). Med en linjär dos-responsskurva skulle en exponering för  $0,01 \text{ mg As/m}^3$  under samma tid motsvara en 35-procentig överdödlighet ( $0,01/0,05 \times 177,8\%$  överdödlighet). Som jämförelse kan nämnas att dödligheten i lungcancer bland män i denna åldersgrupp för närvarande är 200 fall per  $10^5$  personår. Det kan antas att en motsvarande procentuell överdödlighet skulle uppkomma även i lägre åldersgrupper. Den stora osäkerheten i dessa beräkningar bör betonas.

Inga säkra slutsatser kan dras beträffande eventuella skillnader i den carcinogena aktiviteten mellan olika oorganiska arsenik-

föreningar. Diskussionen om gränsvärde måste således tills ytterligare kunskap nås gälla oorganisk arsenik som sådant utan differentiering mellan olika former. Ej heller är interaktion mellan arsenik och andra ämnen i arbetsmiljön eller med tobaksrökning känd.

Bestämning av oorganisk arsenik samt mono- och dimetylarseniksyra (separat eller tillsammans) i urin kan användas som biologiskt mått på exponering för oorganiska arsenikföreningar under förutsättning att en analysmetodik som ej mäter arsenikföreningar från fisk och skaldjur används. Det är angeläget att sådana mätningar utförs förutom luftmätningar, så att bättre dos-responssamband kan upprättas i framtiden.

#### 10. SAMMANFATTNING

Föreliggande rapport utgör en kritisk genomgång och värdering av litteratur rörande förekomst, metabolism och effekter av oorganisk arsenik med särskild inriktning på yrkesmässig exponering. Det mångfacetterade effektmönstret vid kronisk exposition för arsenik, omfattande hyperkeratos, hudcancer, lungcancer, leverskador samt effekter på hjärt-kärl- och nervsystem beskrivs. För kronisk exponering via andningsvägarna har lungcancer bedömts utgöra den kritiska effekten. Baserad på de data som finns tillgängliga när det gäller dos-responssamband gjordes värderingen att exposition för ca  $0,05 \text{ mg/m}^3$  i mer än 25 år skulle kunna leda till en nära 3 ggr förhöjd dödlighet i lungcancer i åldersgruppen över 65 år. Osäkerheten i bedömningen bör dock betonas. Det har dock ej varit möjligt att avgöra om det föreligger några skillnader mellan tre- och femvärd arsenik när det gäller effekter som hud- och lungcancer. Värderingarna gäller därför oorganisk arsenik som sådan utan differentiering mellan olika föreningar.

Nyckelord: arsenik, lungcancer, hudcancer, hygieniskt gränsvärde, yrkesmässig exponering.

## 11. ENGLISH SUMMARY

A critical review of the occurrence, metabolism and effects of inorganic arsenic with special reference to occupational exposure is presented. Adverse health effects caused by long-term exposure to inorganic arsenic may include hyperkeratosis, skin cancer, lung cancer, liver disturbances, peripheral vascular disorders, mental disability and peripheral neurological damage. Cancer of the lung is regarded as the critical effect of long-term exposure to airborne arsenic. Based on available dose-response relationships it can be estimated that exposure to airborne arsenic at concentrations of about  $50 \text{ ug/m}^3$  for more than 25 years could be associated with a nearly 3-fold increase in the mortality from respiratory cancer in groups over 65 years of age. The uncertainty in the estimate is pointed out.

Metabolism and toxicity of arsenic are dependent on the chemical form, e.g. valence state. It is not known, however, if the carcinogenic potential differs between trivalent and pentavalent inorganic arsenic. At present, health evaluations have to be confined to inorganic arsenic as such without differentiation regarding the chemical form.

Urine may be used as a biological indicator of exposure to inorganic arsenic provided that the analytical method measures inorganic arsenic, methylarsonic acid and dimethylarsinic acid, separately or together, without interference from certain organic arsenic compounds ingested with the diet, especially fish and crustaceans. The need for such monitoring in addition to measurements of airborne arsenic is emphasized. A suitable method for routine analysis of urine has recently been developed.

Key words: Arsenic, respiratory cancer, skin cancer, occupational exposure limits, occupational exposure.

## 12. LITTERATURFÖRTECKNING

1. ADAMSSON, E., PISCATOR, M. & NOGAWA, K. Pulmonary and gastrointestinal exposure to cadmium oxide dust in a battery factory. *Environ. Health Perspect.*, 28(1979) 219-222.
2. ARSENAULT, R.D. Health aspects of C.C.A. wood preservatives - a review of arsenates and cancer. Annual convention. British Wood Preservers Association, London 1977.
3. ARVIDSSON, L. Occupational exposure to airborne particulates in glass manufacturing industry. International symposium on the control of air pollution in the working environment. Stockholm, 6-8 September 1977.
4. AXELSSON, O., DAHLGREN, E., JANSSON, C.-D. & REHNLUND, S.O. Arsenic exposure and mortality: a case-referent study from a Swedish copper smelter. *Brit. J. Ind. Med.*, 35(1978) 8-15.
5. BARON, D., KUNICK, I., FRISCHMUTH, I. & PETRES, J. In vitro studies on the biochemistry of the inhibition of nucleic acid and protein synthesis induced by arsenic. *Arch. Dermatol. Res.*, 253(1975) 15-22.
6. BEAUDOIN, A.R. Teratogenicity of sodium arsenate in rats. *Teratology* 10(1974) 153-158.
7. BENCKO, V. & SYMON, K. Dynamics of arsenic cumulation in hairless mice after peroral administration. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 13(1969) 248-253.
8. BENCKO, V. & SYMON, K. Health aspects of burning coal with a high arsenic content. *Environ. Res.*, 13(1977) 378-385.

9. BERGSTRÖM, J. & WESTER, P.O. The effect of dialysis on the arsenic content of blood and muscle tissue from uraemic patients. In: KERR, D.N.S., TRAEGER, J., FRIES, D., & ELIOTT, R.W. (Eds), Replacement of Renal Function. International Congress Series No 131. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1966.
10. BETTLEY, F.R. & O'SHEA, J.A. The absorption of arsenic and its relation to carcinoma. *Brit. J. Dermatol.*, 92(1975) 563-568.
11. BIRMINGHAM, D.J., KEY, M.M., HOLADAY, D.A. & PERONE, V.B. An outbreak of arsenical dermatosis in a mining community. *Arch. Dermatol.*, 91(1965) 457-464.
12. BORGONO, J.M., VICENT, P., VENTURINO, H. & INFANTE, A. Arsenic in the drinking water of the city of Antofagasta: epidemiological and clinical study before and after the installation of the treatment plant. *Environ. Health Perspect.*, 19(1977) 103-105.
13. BRAMAN, R.S. & FOREBACK, C.C. Methylated forms of arsenic in the environment. *Science*, 182(1973) 1247-1249.
14. BRUNE, D., SAMSAHL, K. & WESTER, P.O. A comparison between the amounts of As, Au, Br, Cu, Fe, Mo, Se and Zn in normal and uraemic human whole blood by means of neutron activation analysis. *Clin. Chim. Acta*, 13(1966) 285-291.
15. BRUNE, D., NORDBERG, G. & WESTER, P.O. Distribution of 23 elements in the kidney, liver and lungs of workers from a smeltery and refinery in north Sweden exposed to a number of elements and of a control group. *Sci. Total Environ.*, 16(1980) 13-35.
16. BUCHANAN, W.D. Toxicity of arsenic compounds. In: BROWNING, E. (Ed), Elsevier Monographs on Toxic Agents. Elsevier Publishing Company, New York 1962.

17. BUCHET, J.P., LAUWERYS, R. & ROELS, H. Comparison of several methods for the determination of arsenic compounds in water and urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 46(1980) 11-29.
18. BURGDORF, W., KURVINK, K. & CERVENKA, J. Elevated sister chromatic exchange rate in lymphocytes of subjects treated with arsenic. *Hum. Genet.*, 36(1977) 69-72.
19. CANNON, J.R., EDMONDS, J.S., FRANCESCONI, K.A. & LANGSFORD, J.B. Arsenic in marine fauna. In: International Conference. Management & Control of Heavy Metals in the Environment, London, September, 1979. CEP Consultants Ltd., Edinburgh.
20. CARLSSON, G. Correlation between industrial arsenic exposure and excretion in urine. Examination report. *Arbetarskyddstyrelsen, Stockholm* 1976.
21. CARNÖ, B. Miljöskyddsfrågor vid industriell träskyddsbehandling. SNV PM 1118. Statens naturvårdsverk, Stockholm 1978.
22. CARAPPELLA, S.C., Jr. Arsenic and compounds. In: HAMPEL, C.A. & HAWLEY, G.G. (Eds), *The Encyclopaedia of Chemistry*. 3rd Ed. Van Nostrand Reinold Company, New York 1973. 3
23. CHARBONNEAU, S.M., TAM, G.K.H., BRYCE, F., ZAWIDZKA, Z. & SANDI, E. Metabolism of orally administered inorganic arsenic in the dog. *Toxicol. Lett.*, 3(1979) 107-113.
24. CHRISTIAN, G.D. & FELDMAN, F.J. Atomic Absorption Spectroscopy; Applications in Agriculture, Biology and Medicine. pp 188-195. Wiley-Interscience, New York 1970.
25. CHU, R.C., BARRON, G.P. & BAUMGARNER, P.A.W. Arsenic determination at sub-microgram levels by arsine evolution and flameless atomic absorption spectrophotometric technique. *Anal. Chem.*, 44(1972) 1476-1479.



26. CIKRT, M., BENCKO, V., TICHÝ, M. & BENES, B. Biliary excretion of  $^{74}\text{As}$  and its distribution in the golden hamster after treatment with  $^{74}\text{As(III)}$  and  $^{74}\text{As(V)}$ . *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, in press, 1980.
27. COONEY, R.V., MUMMA, R.O. & BENSON, A.A. Arsoniumphospholipid in algae. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 75(1978) 4262-4264.
28. CREMA, A., Distribution et élimination de l'arsenic  $^{76}$  chez la souris normale et cancéreuse. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 103(1955) 57-70.
29. DOAK, G.O. & FREEDMAN, L.D. Organometallic compounds of arsenic, antimony, and bismuth. In: SEYFERTH, D. (Ed), *The Chemistry of Organometallic Compounds. A Series of Monographs.* John Wiley & Sons, New York 1970.
30. DURRANT, P.J. & DURRANT, B. Introduction to advanced inorganic chemistry. 3rd Ed. London, Longmans, Green and Co. Ltd, London 1966.
31. DUTKIEWICZ, T. Experimental studies on arsenic absorption routes in rats. *Environ. Health Perspect.*, 19(1977) 173-177.
32. EDMONDS, J.S. FRANCESCONI, K.A., CANNON, J.R., RASTON, C.L., SKELTON, B.W. & WHITE, A.H. Isolation, crystal structure and synthesis of arsenobetaine, the arsenical constituent of the western rock lobster *Panulirus Longipes* Cygnus George. *Tetrahedron Lett.*, 18(1977) 1543-1546.
33. FERM, V.H. & CARPENTER, S.J. Malformations induced by sodium arsenate. *J. Reprod. Fertil.*, 17(1968) 199-201.
34. FELDMAN, R.G., NILES, C.A., KELLY-HAYES, M., SAX, D.S., DIXON, W.J., THOMPSON, D.J. & LANDAU, E. Peripheral neuropathy in arsenic smelter workers. *Neurology*, 29(1979) 939-944.

35. FIERZ, U. Katamnestische Untersuchungen über die Nebenwirkungen der Therapie mit anorganischem Arsen bei Hautkrankheiten. *Dermatologica*, 131(1965) 41-58.
36. FOWLER, B.A. The ultrastructural and biochemical effects of arsenate in the kidney. (Abstract) In: *Proceedings of the XVIII International Congress in Occupational Health*, Brighton 1975.
37. GALY, P., TOURAINE, R., BRUNE, J., ROUDIER, P. & GALLOIS, P. Le cancer pulmonaire d'origine arsénicale des vigneron du Beaujolais. *J. Fr. Med. Chir. Thorac.*, 17(1963) 303-311.
38. GARB, L.G. & HINE, C.H. Arsenical neuropathy: Residual effects following acute industrial exposure. *J. Occup. Med.*, 19(8)(1977) 567-568.
39. GASTINER, E. Zur spektralphotometrischen Arsenbestimmung mit Silverdiäthylthiocarbamidat. *Microchim. Acta*, 1972 (1972) 526-543.
40. GINSBURG, J.M. Renal mechanism for excretion and transformation of arsenic in the dog. *Amer. J. Physiol.*, 208(1965) 832-840.
41. GOODMAN, L. & GILMAN, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* p. 953. McMillan, New York 1955.
42. GROBE, J.-W. Periphere Durchblutungsstörungen und Akrocyanose bei arsengeschädigten Moselwinzern. *Berufsdermatosen* 24(1976) 78-84.
43. HAMADA, T. & HORIGUCHI, S. Occupational chronic arsenical poisoning. On the cutaneous manifestations. *Jpn J. Ind. Health*, 18(1976) 103-115.
44. HAMAMOTO, E. Infant arsenic poisoning by powdered milk. *Nihon Iji Shimpo*, 1649(1955) 3-12 (In Japanese).

45. HAMILTON, E.I. & MINSKI, H.J. Abundance of the chemical elements in man's diet and possible relations with environmental factors. *Sci. Total. Environ.* 1(1973) 375-394.
46. HANLON, D.P. & FERM, V. H. Placental permeability of arsenate ion during early embryogenesis in the hamster. *Experientia*, 33(1977) 1221-1222.
47. HARA, I., HASHIMOTO, K., MIYAZAKI, K. & SUNADA, K. A case report on multiple neuritis arsenic poisoning. *Saigai Igaku*, 11(1968) 84-90.
48. HEYDORN, K. Environmental variation of arsenic levels in human blood determined by neutron activation analysis. *Clin. Chim. Acta.* 28(1969) 349-357.
49. HEYMAN, A., PFEIFFER, J.B. Jr., WILLETT, R.W. & TAYLOR, H.M. Peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication. A study of 41 cases with observations on the effects of BAL (2,3-dimercaptopropanol). *N. Engl. J. Med.*, 254(1956) 401-409.
50. HILL, A.B. & FANING, E.L. Studies in the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic. I. Mortality experience in the factory. *Brit. J. Ind. Med.* 5(1948) 1-6.
51. HINDMARSH, J.T., MCLETTCHIE, O.R., HEFFERNAN, L.P.M., HAYNE, O.A., ELLENBERGER, H.A., MCCURDY, R.F. & THIEBAUX, H.J. Electromyographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism. *J. Anal. Toxicol.* 1(1977) 270-276.
52. HINE, C.H., PINTO, S.S. & NELSON, K.W. Medical problems associated with arsenic exposure. *J. Occup. Med.* 19(1977) 391-396.
53. HOLAK, W. Gas-sampling technique for arsenic determination by atomic absorption spectroscopy. *Anal. Chem.*, 41(1969) 1712-1713.

54. HOLLAND, R.H., MCCALL, M.S. & LANZ, H.C. A study of inhaled arsenic-74 in man. *Cancer Res.*, 19(1959) 1154-1156.
55. HOLLINS, J.G., CHARBONNEAU, S.M., BRYCE, F., RIDGWAY, J.M., TAM, G.K.H. & WILLES, R.F. Whole body retention and excretion of (<sup>74</sup>As) arsenic acid in the adult beagle dog. *Toxicol. Lett.*, 4(1979) 7-13.
56. HOLMBERG, R.E. & FERM, V.H. Interrelationships of selenium, cadmium, and arsenic in mammalian teratogenesis. *Arch. Environ. Health*, 18(1969) 873-877.
57. HOLMQVIST, I. Occupational arsenical dermatitis. A study among employees at a copper ore smelting work including investigation of skin reactions to contact with arsenic compounds. *Acta Derm. Venereol.*, 31(1951) (Suppl. 26) 1-214.
58. HOLMQVIST, I. Causes of death among workers at Rönnskärsverken. Internal report to the management, Boliden AB, Skelleftehamn 1964.
59. HOOD, R.D. Effects of sodium arsenite on fetal development. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 7(1972) 216-222.
60. HOOD, R.D., THACKER, G.T. & PATTERSON, B.L. Effects in the mouse and rat of prenatal exposure to arsenic. *Environ. Health Perspect.*, 19(1977) 219-222.
61. HUET, P.-M., GUILLAUME, E., COTE, J., LÉGARE, A., LAVOIE, P. & VIALLET, A. Noncirrhotic pressinusoidal portal hypertension associated with chronic arsenic intoxication. *Gastroenterology*, 68(1975) 1270-1277.
62. HÄGG, G. Grupp 15, kvävegruppen I: Allmän och oorganisk kemi. pp 506-550. Almqvist & Wiksell, Uppsala 1966.

63. IARC MONOGRAPHS Evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Some inorganic and organometallic compounds. Volume 2. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1973.
64. IARC MONOGRAPHS Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some metals and metallic compounds. Volume 23. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1980.
65. IRLG, WORK GROUP ON RISK ASSESSMENT. Scientific bases for identifying potential carcinogens and estimating their risks. Interagency Regulatory Liaison Group, Washington 1979.
66. ISHINISHI, N. Review on toxicity of arsenic and arsenic compounds. *Nippon Rinsho*, 31(1973) 75-83.
67. JELINEK, C.F. & CORNELIUSSEN, P.E. Levels of arsenic in the United States food supply. *Environ. Health Perspect.*, 19(1977) 83-87.
68. JUNG, E. Molekularbiologische Untersuchungen zur chronischen Arsenvergiftung. *Z. Haut. Geschlechtskr.* 46(1971) 35-36.
69. KADOWAKI, K. Studies on the arsenic contents in organs-tissues of the normal Japanese. *Osaka City Med. J.*, 9(1960) 2083-2099 (In Japanese with English summary).
70. KAGEY, B.T., BUMGARNER, J.E. & CREASON, J.P. Arsenic levels in maternal-fetal tissue sets. In: HEMPHILL, D.D. (Ed) *Trace Substances in Environmental Health - XI. A Symposium.* pp 252-256. University of Missouri Press, Columbia 1977.

71. KNOLLE, J., FÖRSTER, E., RÖSSNER, A., THEMANN, H., HÖHN, P. & MEYER BÜSCHENFELDE, K.-H. Die nichtzirrhotische portale Fibrose (hepatoportale Sklerose) nach chronischer Arsen Vergiftung. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 99(1974) 903-908.
72. KOELSCH, F. Die beruflichen Arsenschäden im Weinbau und in den gewerblichen Betrieben. *Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, 16(1958) 405-438.
73. KODAMA, Y., ISHINISHI, N., KUNITAKE, E., INAMASU, T. & NOBUTOMO, K. Subclinical signs of the exposure to arsenic in a copper refinery. In: NORDBERG, G.F. (Ed), *Effects and Dose-Response Relationships of Toxic Metals.* pp 464-470. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam 1976.
74. KOPP, J.F.  $\alpha$ -Ephedrine in chloroform as a solvent for silver diethyldithiocarbamate in the determination of arsenic. *Anal. Chem.* 45(1973) 1786.
75. KYLE, R.A. & PEASE, G.L. Hematologic aspects of arsenic intoxication. *N. Engl. J. Med.*, 273 (1965) 18-23.
76. LANZ, H. Jr, WALLACE, P.C. & HAMILTON, J.G. The metabolism of arsenic in laboratory animals using  $As^{74}$  as a tracer. *Univ. California Publ. Pharmacol.*, 2(1950) 263-282.
77. LAO, R.C., THOMAS, R.S., TEICHMAN, T. & DUBOIS, L. Efficiency of collection of arsenic trioxide in high volume sampling. *Sci. Total Environ.*, 2(1974) 373-379.
78. LEE, A.M. & FRAUMENI, J.F. Jr. Arsenic and respiratory cancer in man: an occupational study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 42(1969) 1045-1052.
79. LESLIE, A.C.D. & SMITH, H. Self-poisoning by the abuse of arsenic containing tonics. *Med. Sci. Law*, 18(1978) 159-162.



80. LIEBSCHER, K. & SMITH, H. Essential and nonessential trace elements. A method of determining whether an element is essential or nonessential in human tissue. *Arch. Environ. Health*, 17(1968) 881-890.
81. LINDGREN, A. & DENCKER, L. Preliminary study in the long time retention of arsenite and arsenate in the epididymus, thyroid and lens in mice. In: ANKE, M., SCHNEIDER, H.-J. & BRUCKNER, C. (Eds), *Proceedings of the 3rd Symposium on Trace Elements. Arsenic*. 7-11 July, Jena, DDR. pp 49-55. *Abteilung Wissenschaftliche Publikationen der Friedrich-Schiller-Universität, Jena* 1980.
82. LUNDGREN, K.D. Damages in the respiratory organs of workers at a smeltery. *Nord. Hyg. Tidskr.*, 3(1954) 66-82.
83. LÖFROTH, G. & AMES, B.N. Mutagenicity of inorganic compounds in *Salmonella typhimurium*: arsenic, chromium and selenium. *Mutat. Res.*, 53(1978) 65-66.
84. MABUSHI, K., LILIENFELD, A.M. & SNELL, L.M. Lung cancer among pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. *Arch. Environ. Health*, 34(1979) 312-319.
85. MAPPES, R. Versuche zur Ausscheidung von Arsen im Urin. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 40(1977) 267-272.
86. MCBRIDE, B.C., MERILEES, H., CULLEN, W.R. & PICKETT, W. Anaerobic and aerobic alkylation of arsenic. In: BRINCKMAN, F.E. & BELLAMA, J.M. (Eds), *Organometals and Organometalloids* (ACS Symp. Ser. 82), pp 94-115. American Chemical Society, Washington, D.C. 1978.
87. MCDANIEL, M., SHENDRIKAR, A.L., REIZNER, K. & WEST, P. Concentration and determination of selenium from environmental samples. *Anal. Chem.*, 48(1977) 2240.

88. MENIS, O. & RAINS, T.C. Determination of arsenic by atomic absorption spectrometry with electrodeless discharge lamp as source of radiation. *Anal. Chem.*, 41(1969) 952.
89. MILHAM, S. Jr. Studies of morbidity near a copper smelter. *Environ. Health Perspect.*, 19(1977) 131-132.
90. MITCHELL, R.A., CHANG, B.G., HUANG, C.H. & DEMASTER, E.G. Inhibition of mitochondrial energy-linked functions by arsenate. Evidence for a nonhydrolytic mode of inhibitor action. *Biochemistry*, 10(11)(1971) 2049-2054.
91. MORRIS, J.S., SCHMID, M., NEWMAN, S., SCHEUER, P.J. & SHERLOCK, S. Arsenic and noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology*, 64(1974) 86-94.
92. NISHIOKA, H. Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat. Res.*, 31(1975) 185-189.
93. NORDENSON, I., BECKMAN, G., BECKMAN, L. & NORDSTRÖM, S. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. II. Chromosomal aberrations in workers exposed to arsenic. *Hereditas*, 88(1978) 47-50.
94. NORDENSON, I., SALMONSSON, S., BRUN, E. & BECKMAN, G. Chromosome aberrations in psoriatic patients treated with arsenic. *Hum. Genet.*, 48(1979) 1-6.
95. NORIN, H. & VAHTER, M. A rapid method for selective analysis of total urinary metabolites of inorganic arsenic. *Scan. J. Work Environ. Health*, in press, 1981.
96. NOZAKI, S., TSUTSUMI, S. & TAMURA, S. Effect of casein on enteral absorption of arsenic trioxide. *Jpn J. Pharmacol.*, 25(1975) 122-123.

97. OHIRA, M. & AOYAMA, H. Epidemiological studies on the Morinaga powdered milk poisoning incident. *Jpn J. Hyg.*, 27(1972) 500-531 (Translated for Information Sciences Division, EPA, by Leo Kanner Associates, Redwood City, California 94062).
98. OIDA, O. Chronic occupational arsenic poisoning. *Rodo-Kagaku*, 33(1957) 74-81 (In Japanese with English summary).
99. OSHA (Occupational Safety and Health Administration). Occupational exposure to inorganic arsenic. Final standard. *Fed. Reg.*, 43(1978) 19583-19631.
100. OTT, M.G., HOLDER, B.B. & GORDON, H.L. Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch. Environ. Health*, 29(1974) 250-255.
101. PERRY, K., BOWLER, R.G., BUCKELL, H.M., DRUETT, H.A. & SHILLING, R.S.F. Studies in the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic. II. Clinical and environmental investigations. *Brit. J. Ind. Med.* 5(1948) 6-15.
102. PERSHAGEN, G. Lung cancer mortality, occupational exposure and smoking habits in a region surrounding a smeltery. In: *Proceedings from an International Symposium on the Control of Air Pollution in the Working Environment*, Stockholm, 6-8 September, 1977. International Labour Office, Geneva 1978.
103. PERSHAGEN, G. Arsenic and lungcancer - Epidemiological and experimental evidence. In: ANKE, M., SCHNEIDER, H.-J. & BRUCKNER, C. (Eds), *Proceedings of the 3rd Symposium on Trace Elements. Arsenic*. 7-11 July, Jena, DDR. pp 175-185. Abteilung Wissenschaftliche Publikationen der Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1980.

104. PERSHAGEN, G., ELINDER, C.-G. & BOLANDER, A.-M. Mortality in a region surrounding an arsenic emitting plant. *Environ. Health Perspect.*, 19(1977) 133-137.
105. PERSHAGEN, G. & VAHTER, M. Arsenic. SNV PM 1128. *Statens naturvårdsverk*, Stockholm 1979.
106. PETRES, J., BARON, D. & HAGEDORN, M. Effects of arsenic cell metabolism and cell proliferation: Cytogenic and biochemical studies. *Environ. Health Perspect.*, 19(1977) 223-227.
107. PINTO, S.S. & MCGILL, C.M. Arsenic trioxide exposure in industry. *Ind. Med. Surg.*, 22(1953) 281-287.
108. PINTO, S.S., VARNER, M.O., NELSON, K.W., LABBE, A.L. & WHITE, L.D. Arsenic trioxide absorption and excretion in industry. *J. Occup. Med.*, 18(1976) 677-680.
109. PINTO, S.S., ENTERLINE, P.E., HENDERSON, V. & VARNER, M.O. Mortality experience in relation to a measured arsenic trioxide exposure. *Environ. Health Perspect.*, 19(1977) 127-130.
110. PINTO, S.S., HENDERSON, V. & ENTERLINE, P.E. Mortality experience of arsenic-exposed workers. *Arch. Environ. Health*, 33(1978) 325-331.
111. POMROY, C., CHARBONNEUA, S.M., MCCULLOUGH, R.S. & TAM, G.K.H. Human retention studies with <sup>74</sup>As. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, in press, 1980.
112. RENCHER, A.C., CARTER, M.W. & MCKEE, D.W. Mortality at a large western copper smelter. *J. Occup. Med.* 19(1977) 754-758.

113. ROSEN, G. & RUDLING, J. Kemiska hälsorisker vid träim-pregnering. Undersökningsrapport 1980:3. , Stockholm, (1980).
114. ROSSMAN, T.G., MEYN, M.S. & TROLL, W. Effects of arsenite on DNA repair in *Escherichia coli*. *Environ. Health Perspect.* 19(1977) 229-233.
115. ROSSMAN, T.G., STONE, D., MOLINA, M. & TROLL, W. Absence of arsenite mutagenicity in *E coli* and Chinese Hamster cells. *Environ. Mutag.* 2(1980) 371-379.
116. ROSSMAN, T.G. Enhancement of UV-mutagenesis by low concentrations of arsenite in *E coli*. *Mutat. Res.* (1981) (in press)
117. ROTH, F. Über den Broncialkrebs arsengeschiedigter Winzer. *Virchows Arch.* 331(1958) 119-137.
118. SCHRENK, H.H. & SCHREIBEIS, L. Jr. Urinary arsenic levels as an index of industrial exposure. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 19(1958) 225-228.
119. SIEMER, D.D. & KOTEEL, P. Comparisons of methods of hydride generation atomic absorption spectrometric arsenic and selenium determination. *Anal. Chem.*, 49 (1977) 1096-1099.
120. SMITH, H. The interpretation of the arsenic content of human hair. *Forensic Sci. Soc. J.*, 4(1964) 192-199.
121. SMITH, A.E. Interference in the determination of elements that form volatile hydrides with sodium borohydride using atomicabsorption spectrophotometry and the argon-hydrogen flame. *Analyst*, 100(1975) 300-306.

122. SMITH, A.E., LEDUC, R. & TREMBLAY, L. Pesticide residues in the total diet in Canada. IV. 1972 and 1973. *Pestic. Sci.*, 6 (1975) 75-82.
123. SMITH, T.J., CRECELIUS, E.A. & READING, J.C. Airborne arsenic exposure and excretion of methylated arsenic compounds. *Environ. Health Perspect.*, 19(1977) 89-93.
124. STRATTON, G. & WHITEHEAD, H.C. Colorimetric determination of arsenic in water with silver diethyldithiocarbamate. *J. Amer. Water Works Assoc.* 54(1962) 861.
125. TAM, G.K.H., CHARBONNEAU, S.M., BRYCE, F., POMROY, C. & SANDI, E. Metabolism of inorganic arsenic ( $^{74}\text{As}$ ) in humans following oral ingestion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 50 (1979) 319-322.
126. TASK GROUP ON AIR POLLUTION AND CANCER. Air pollution and cancer: Risk assessment methodology and epidemiological evidence. *Environ. Health Perspect.*, 22(1978) 1-12.
127. TASK GROUP OF METAL INTERACTION. Factors influencing metabolism and toxicity of metals: A concensus report: In *Factors influencing metal toxicity* (G. Nordberg Ed.) *Environ. Health Perspect.* 25 (1978) 3-41.
128. TAY, C.-H. & SEAH, C.-S. Arsenic poisoning from anti-asthmatic herbal preparations. *Med. J. Aust.* 2(1975) 424-428.
129. TERADA, H., SASAGAWA, T., SAITO, H., SHIRATA, H. & SEIKIYA, T. Chronic arsenical poisoning and hematopoietic organs. *Acta. Med. Biol.*, 9(1960) 279-292.
130. TOKUDOME, S. & KURATSUNE, M. A cohort study on mortality from cancer and other causes among workers at a metal refinery. *Int. J. Cancer*, 17(1976) 310-317.

131. TSENG, W-P. Effects and dose-response relationships of skin cancer and Blackfoot disease with arsenic. *Environ. Health Perspect.*, 19(1977) 109-119.
132. TSENG, W.-P., CHU, H.M., HOW, S.W., FONG, J.M., LIN, C.S. & YEH, S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J. Natl. Cancer Inst.* 40(1968) 453-463.
133. TSUCHIYA, K. Various effects of arsenic in Japan depending on type of exposure. *Environ. Health Perspect.*, 19(1977) 35-42.
134. UTHE, J.F. & REINKE, J. Arsenate ion reduction in non-living biological material. *Environ. Lett* 10 (1975) 83-88.
135. VAHTER, M. Biotransformation of tri- and pentavalent arsenic in mice and rats. *Environ. Res.*, In press. (1981)
136. VAHTER, M. & NORIN, H. Metabolism of <sup>74</sup>As-labelled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. *Environ. Res.* 21(1980) 446-457.
137. WALKER, G.W.R. & BRADLEY, A.M. Interacting effects of sodium monohydrogenarsenate and selenocystein on crossing over in *Drosophila melanogaster*. *Can. Genet. Cytol.*, 11(1969) 677-688.
138. VALLEE, B.L. ULMER, D.D. & WACKER, W.E.C. Arsenic toxicology and biochemistry. *A.M.A. Arch. Ind. Health*, 21(1960) 132-151.
139. WALSH, P.R., DUCE, R.A. & FASCHING, J.L. Impregnated filter sampling system for collection of volatile arsenic in the atmosphere. *Environ. Sci. Technol.*, 11(1977) 163-166.

140. WEBB, J.L. *Enzyme and Metabolic Inhibitors*, Vol 3, pp 595-793. Academic Press, New York 1966.
141. WESTHOFF, D.D., SAMAHA, R.J. & BARNES, A. Jr. Arsenic intoxication as a cause of megaloblastic anemia. *Blood*, 45(1975) 241-246.
142. WESTÖÖ, G. & RYDÄLV, M. Arsenic levels in foods. *Vår föda*, 24(1972) 21-40.
143. WHO, *Environmental Health Criteria: Arsenic*. World Health Organization, Geneva, in press (1981).
144. YAMASHITA, N., DOI, M., NISHIO, M., HOJO, H. & TANAKA, M. Current state of Kyoto children by arsenic tainted Morinaga dry milk. *Jpn J. Hyg.*, 27(1972) 364-399.
145. YAMAUCHI, H. & YAMAMURA, Y. Urinary inorganic arsenic and methylarsenic excretion following arsenate-rich seaweed ingestion. *Jpn J. Ind. Health*, 21(1979) 47-54.
146. YEH, S., HOW, S.W. & LIN, C.S. Arsenical cancer of skin. Histologic study with reference to Bowen's disease. *Cancer*, 21(1968) 312-339.

## APPENDIX I

Provtagning och analysmetoder

Luft. I de arbetsmiljöer där det är känt vilka kemiska former av arsenik som föreligger är det tillräckligt att bestämma totalhalten arsenik i luft. Är expositionsformerna ej kända bör de bestämmas förutom att totalhalten analyseras. Ur toxikologisk synpunkt kan exempelvis exponeringen för vissa svårösliga arsenikföreningar vara av betydelse även om andra arsenikformer förekommer i högre luftkoncentrationer.

Arsenik i luft är huvudsakligen associerad med partikulärt material. Provtagning av luftburet damm bör ske med personburen provtagningsutrustning. Vid mycket låga luftkoncentrationer eller vid arbetsplatser med höga temperaturer kan arseniktrioxid delvid förångas från filtren eller passera igenom (77, 139). Effektiviteten i provsamlingsen kan ökas genom att filtren impregneras med etylenimin i glykol. För flertalet mätningar inom arbetsmiljön torde detta dock ej vara nödvändigt.

Uppslutning av filterprov kan göras på samma sätt som för biologiskt material (se nedan). Kvantifiering av arseniken kan ske med spektrofotometrisk metod med silverdietylditiokarbamat som reagens (39, 74, 124), eller med atomabsorptionsspektrofotometri (AAS), där detektionsgränsen för flamma är 0,1-1 mg/l (53, 87). Reduktion av arseniken till arsin som leds in i en kvartskvett ökar känsligheten betydligt (88, 119, 121). Neutronaktiveringsanalys kan med fördel användas för kvalitetskontroll av analyser med andra metoder.

Biologiskt material. För bestämning av totalhalten arsenik måste provet uppslutas genom våtförbränning eller torrinskning (24, 25, 95). Därefter sker kvantifiering med någon av ovan beskrivna metoder. För urin bör speciering av arseniken ske så att oorganisk och metylerad arsenik bestämmas var för sig (13) eller tillsammans (95) utan störning från organisk arsenik som kan förekomma efter intag av fisk eller skaldjur.

## APPENDIX II

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft för arsenik och dess oorganiska föreningar utom arsenikväte (som As).

Land	mg/m <sup>3</sup>	år	anm	ref
Australien	0,5	1973		7
BRD		1980	avförd	4
Belgien	0,25	1974		7
Danmark	0,05	1979	K	2
DDR	0,3	1979	som As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5
Finland	0,5	1972		10
Italien	0,25	1975		7
Japan	0,5	1975		7
Jugoslavien	0,5	1971	som As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	7
Nederländerna	0,5	1973		7
Norge	0,05	1980	K	1
Polen	0,3	1976		7
Rumänien	0,2	1975		7
Schweiz	0,5	1976		7
Sovietunionen 1)	0,3	1978	A	6
Sverige	0,05	1979	K	3
Tjeckoslovakien	0,3	1976		7
Ungern	0,3	1974		7
USA (ACGIH)	0,2	1980		9
(OSHA)	0,01	1978		11
(NIOSH)	0,002	1978	T,K,H	8

A = aerosol

T = takvärde

K = cancerframkallande

H = upptas genom huden

1) arsenikoxider

## REFERENSER TILL APPENDIX II

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1980).
2. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier. Bilag til publikation nr. 62: Kygiejniske graensevaerdier. Arbejdstilsynet, København (1979).
3. Arbetarskyddsstyrelsen: Hygieniska gränsvärden. Anvisningar nr. 100. Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm (1978).
4. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1980. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1980).
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5 (1978) Beilage Zu Heft 3, 1-18.
6. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39 (1979) 56-62.
7. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No.37, International Labour Office, Geneva (1977).
8. Summary of NIOSH recommendations for occupational health standard (1978).
9. Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1980. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1980).

10. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuudet. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors (1977).
11. Weinstein, G.L.: OSHA issues new arsenic standard. Job Safety and Health 6 (1978) 15-23.