

- 1985:**
- 17. Sture Elnäs, Désirée Hagberg och Ingvar Holmér:**
Elektriskt uppvärmd modell för simulering av fotens värmebalans.
 - 18. Leif Aringer:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Bensoylperoxid, cyklohexanonperoxid, dikumylperoxid, metyletylketonperoxid.
 - 19. Åke Swensson och Kurt Andersson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 58. Diisocyanater.
 - 20. Staffan Skerfving och Maths Berlin:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 59. Oorganiskt kvicksilver.
 - 21. Birgitta Anshelm Olson:**
Early detection of industrial solvent toxicity: The role of human performance assessment.
 - 22. Per Gustavsson, Christer Hogstedt och Ulf Jonsson:**
Hälsoeffekter av yrkesmässig exponering för polyklorerade bifenyler (PCB) bland kondensatorarbetare – epidemiologisk och medicinsk undersökning.
 - 23. Lisbeth Ehlert Knudsen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 60. Propylenoxid.
 - 24. Ulla Hass och Ole Ladefoged:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 61. Redestilleret petroleum (Fotogen).
 - 25. Jan Sundell och Lars Olander:**
Källstyrkor – Typkällor – Ventilation.
 - 26. Pertti Kuusisto:**
Utvärdering av mätstrategier för kontroll av kvartsexponering.
 - 27. Ed. Birgitta Kolmodin-Hedman:**
Seventh Swedish – Yugoslavian Symposium on Occupational Health Umeå, May 20–22 1985.
 - 28. Jan-Olof Levin, Kurt Andersson och Carl-Axel Nilsson:**
Syntetiska porösa polymerer som adsorptionsmaterial vid provtagning av organiska ämnen i arbetsplatsluft. En översikt.
 - 29. Nils Lundgren och Kaj Elgstrand:**
Arbetsvetenskaplig litteratur – en kommenterad bibliografi.
 - 30. Per Malmberg:**
Kriteriedokument för gränsvärden: Bomullsdam.
 - 31. Ed. Per Lundberg:**
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 6.
 - 32. Ed. Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. VI.
 - 33. Ingvar Lundberg, Ing-Mari Andersson och Gunnar Rosén:**
Dödsorsaker och cancersjuklighet hos färgindustriarbetare med långvarig exponering för organiska lösningsmedel.
 - 34. Helgi Gudbergsson:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 62. Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater.
 - 35. Jörgen Winkel:**
On foot swelling during prolonged sedentary work and the significance of leg activity.
 - 36. Ed. Lena Sperling:**
Tillämpad antropometri. En seminarierapport.
 - 37. Christine Brulin, Bengt Jonsson och Sigvard Karlehagen:**
Besvär i rörelseorganen bland bangårdspersonal. En deskriptiv epidemiologisk studie.
 - 38. Ingvar Lundberg:**
Health effects from solvent exposure in the paint industry.
 - 39. Ingrid Nordenson, Kjell Hansson Mild, Ulf Östman och Henry Ljungberg:**
Kromosomförändringar hos 400 kV-ställverksarbetare.
 - 40. Bengt Järholm, Håkan Arvidsson, Björn Bake, Gunnar Hillerdal och Claes-Göran Westrin:**
Pleuraplack – asbest – ohälsa.
 - 41. Per Löfstedt, Kjell Englund, Asta Lindmark och Ulf Landström:**
Buller, vibrationer och vakenhet under helikopterflygning.
 - 42. H. Savolainen:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 63. Cyklohexanon och cyklopentanon.
 - 43. Ed. Sture Elnäs, Ingvar Holmér och Bjarne W Olesen:**
Arbetsplatsens klimat. Mätning och bedömning.
- 1986:**
- 1. Ulla Hass och Mette Boland Prior:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 64. Mineralisk terpentin/lacknafta.
 - 2. Gösta Gemne, Lena Ekenvall, Jan-Erik Hansson och Ing-Marie Lidström:**
Skadlig inverkan av hand-arm-vibrationer. En försäkringsmedicinsk bedömningsmodell.
 - 3. Urban Kjellén, Ewa Menckel, Jens Lauritsen och Pekka Majjala:**
Utredning av arbetsolycksfall och tillbud som del i ett lokalt skyddsinformations-system.
 - 4. Gunnar Rosén och Ing-Marie Andersson:**
Formaldehyd och lösningsmedelsexponering vid industriell målning med syrahärdade lacker.
 - 5. Lars Eklund, Jan-Erik Hansson och Steve Kihlberg:**
Slipskivans inverkan på vibrationsnivån i slipmaskiner.

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTASJON

73

A R S I N (AsH₃)

av

Jan Aaseth og Yngvar Thomassen

Oslo, 24 november 1986

ISBN 91-7464-327-4
ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman,
Staffan Krantz och Olof Vesterberg.

Innenfor Nordisk ministerråds prosjekt for dokumentasjon av yrkeshygieniske grenseverdier er det nedsatt en ekspertgruppe til å lede arbeidet.

Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet, København
Bjørn Gylseth	Yrkeshygienisk institutt, Oslo
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institusjonen, Islands Universitet, Reykjavik
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet, København
Ake Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen, Solna
Hans Tjønn	Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo
Ulf Ulfvarson	Institutionen för arbetsvetenskap, KTH, Stockholm
Vesa Vaaranen	Institutet för arbetshygien, Helsingfors

Målsettingen er, med støtte i en gjennomgang og vurdering av foreliggende litteratur, om mulig å fastlegge en dose-effekt og doseresponsvurdering, som kan legges til grunn for diskusjonen om en yrkeshygienisk grenseverdi. Dette er oftest ikke mulig og da blir oppgaven å vurdere den litteratur som finnes. Eskpertgruppen skal derimot ikke gi direkte forslag til en yrkeshygienisk grenseverdi.

Litteratursøking og innsamling av materiale besørges av

et sekretariat ved dokumentalist Gunilla Heimbürger. Sekretariatet har sitt sete ved den arbeidsmedisinske avdelingen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Vurderingen av det innsamlede materialet og utarbeidelsen av preliminare dokumentutkast, som utgjør grunnlaget for ekspertgruppens stillingstagen utføres i de enkelte land av personer som er utpekt av de respektive lands deltakere i ekspertgruppen.

Kun artikler som er blitt vurdert som pålitelige og av betydning for den aktuelle diskusjon, er behandlet i dokumentet.

Biologiske konsentrasjoner er angitt i mol/l, eller mg/kg, luftkonsentrasjoner i mg/m³. I de tilfeller hvor konsentrasjonene i de refererte arbeider ikke er uttrykt i disse enheter, er de regnet om med de opprinnelige verdiene i parentes.

Vurdering av litteraturmaterialet og det sammenskrevne arbeidsutkast som ligger til grunn for dette dokumentet, er utført av dr.med. Jan Aaseth, Hedmark Sentralsykehus, Elverum og cand.real. Yngvar Thomassen, Yrkeshygienisk institutt, Oslo. Referent: Bjørn Gylseth, Yrkeshygienisk institutt, Oslo.

Dokumentforslaget ble diskutert med ekspertgruppen, bearbeidet og antatt ved ekspertgruppens møte 22.10.86 som deres dokument.

<u>INNHOLDSFORTEGNELSE</u>		side
BAKGRUNN		7
FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER		7
1.	METABOLISK MODELL	8
	1.1 Opptak	8
	1.2 Distribusjon	8
	1.3 Biotransformasjon	9
	1.4 Eliminering	10
	1.5 Biologiske halveringstider	10
2.	TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER	10
3.	ORGANEFFEKTER	12
	3.1 Hud og konjunktiva	12
	3.2 Nervesystemet	13
	3.3 Andedrettsorganer	13
	3.4 Mage-tarm-kanalen	13
	3.5 Lever	13
	3.6 Nyre	14
	3.7 Blod og bloddannende organer	14
	3.8 Hjerte og blodkar	15
	3.9 Reproduksjonsorganer	16
	3.10 Foster	16
4.	ALLERGI	16
5.	GENETOKSISKE EFFEKTER	16
6.	CANCEROGEN VIRKNING	17
7.	EKSPONERINGSINDIKATORER	17
	7.1.1 Luftkonsentrasjoner	17
	7.1.2 Bestemmelse av arsin i arbeidsatmosfære	17
	7.2 Biologiske indikatorer	18

7.2.1 Arsen i urin	18
7.2.2 Arsen i blod	18
7.2.3 Arsen i hår	19
8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	19
8.1 Kortvarig, høy eksponering	19
8.2.2 Effekter ved langvarig eksponering	20
9. FORSKNINGSBEHOV	21
10. DISKUSJON OG VURDERING	21
11. SAMMENDRAG	22
12. SUMMARY	22
13. LITTERATURFORTEGNELSE	24
APPENDIX I. LISTA ÖVER TILLÄTNA ELLER REKOMMEN- DERADE HÖGSTA HALTER AV ARSIN I LUFT	28
APPENDIX II. DOKUMENT PUBLICERADE AV NORDISKA EXPERTGRUPPEN	31

BAKGRUNN

Arsin ble første gang påvist av Scheele i 1775. Idag blir forbindelsen kommersielt framstilt til bruk i organiske synteser samt til produksjon av halvledere. Arsen som forekommer i malmer, legeringer og metaller kan frigjøres som arsin ved reaksjon med syrer. Når hydroniumioner dannes ved hydrolyse kan forurensninger av elementarsenider reagere til arsin, spesielt ved produksjon, lagring og transport av metallurgiske produkter. Nydannet hydrogen reagerer med uorganiske arsenforbindelser i løsning til arsin. Siden de fleste blyakkumulatorer inneholder arsen i gitterlegeringen vil betydelige mengder arsin dannes og frigjøres ved ladning av disse. Forurensning av blant annet arsin er årsak til at acetylgass lukter vondt. Nylig er det vist at arsin kan produseres av sopp fra arsenholdig treimpregneringer (7, 11).

FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER

Kjemisk formel	AsH ₃
Kjemisk navn	Arsin
synonymer	Arsentrihydrid, arsenhydrid, hydrogenarsenid
Molekylvekt	77,95
Frysepunkt	- 116,4 ⁰ C
Kokepunkt (101kPa)	- 62,4 ⁰ C
Densitet (luft=1)	2,70
(-64,3 ⁰ C)	1,640g/ml
Løslighet i vann (101kPa) 20 ml i 100 g vann	(20 ⁰ C)

Arsin løser seg i mange organiske løsemidler. Arsin er en fargeløs, brennbar, ustabil og sterkt reduserende forbindelse. Gassen er tyngre enn luft og har en karakteristisk hvitløkslukst og er ikke irriterende.

Omregningsfaktorer (25⁰C, 101 kPa) 1 mg/m³ = 0,313 ppm
1 ppm = 3,19 mg/m³

TOKSIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1 Opptak

I alle sammenhenger der eksponering for arsin kan opptre, foreligger forbindelsen som en gass. Eksponeringen skjer derfor alltid via luftveiene ved opptak i lungene. Opptaket antas å skje ved passiv diffusjon over alveoleveggen og inn i blodsirkulasjonen ettersom AsH₃ kjemisk er en ikke-polar forbindelse som lett passerer membraner. Hvor stor fraksjon som absorberes av inhalert arsinmengde er uklart, men grove estimater kan antyde en absorpsjon av størrelsesorden 60% (45). Hudabsorpsjon spiller liten og ubetydelig rolle i forhold til absorpsjonen i lungene (14).

1.2 Distribusjon

Umiddelbart etter at arsin har penetrert alveoleveggen, vil den passere gjennom en fase der den er oppløst i blodplasma. En mindre fraksjon vil imidlertid allerede være retinert i lungevevet. Fra blodplasma opptas en vesentlig del av den absorberte mengden til de røde blodceller. Flere studier har vist at over 90% av arsinmengden i blodet raskt blir bundet til de røde blodcellene (14). Den raske passasjen av AsH₃ over erythrocyttmembranen henger sannsynligvis sammen med forbindelsens ikke-polare og lipidløselige karakter. Dette forklarer hvorfor arsin har en annen distribusjon i kroppen enn øvrige arsenforbindelser. Ettersom

intracellulært AsH₃ raskt gjennomgår biotransformasjon, vil det intracellulære opptaket av forbindelsen hele tiden kunne skje langs en AsH₃-konsentrasjonsgradient. Først når konsentrasjonen i blodlegemene overskrider en kritisk grense, og det kommer i stand hemolyse, skjer det frigjøring av arsen (biotransformert arsin) fra cellene.

Arsin vil også distribueres til andre vev enn røde blodceller. Fra den AsH₃-mengden som finnes oppløst i blodplasma skjer det opptak også til lever, nyrer og andre organer. Videre vil frigjort arsen fra lyserte blodceller, som særlig er bundet til hemoglobin, kunne opptas blant annet i milt, lever og særlig i nyrer. I følge litteraturangivelser bygd på analyser av biopsier og/eller døde vev, finner man i noen tilfeller høyere arsenkonsentrasjoner i nyrer og lunger enn i lever, men andre relative forhold mellom organkonsentrasjonene kan også sees (14, 49).

1.3 Biotransformasjon

Det intracellulære opptaket av arsen i røde blodceller er ledsaget av en biotransformasjon av lipidløselig arsin til langsommere penetrerbare former. Bindingen av arsin til hemoglobin og den etterfølgende hemolyse krever nærvær av oxygen (31). Det rikelige nærvær av oksygen i tilknytning til hemoglobinet initierer oksydasjon av arsin. Under denne biotransformasjonen skifter den overveiende del av arsen oksydstrinn fra -3 til +3, men det er foreløpig uklart om all arsen i erythrocyttene er oksydert til +3. En stor del av den oksyderte formen bindes umiddelbart til hemoglobin (trolig et As³⁺-hemoglobin-kompleks) og utgjør en ikke-dialyserbar fraksjon, mens en annen del foreligger i en dialyserbar form (16).

Det har vært antatt at det dannes hydrogenperoksyd (H_2O_2) som et biprodukt under den intracellulære biotransformasjonen av arsin (26).

Det er kjent at trivalent arsen (As^{3+}), dannet etter eksponering for arsenikk (arsentrioksyd (As_2O_3)), gjennomgår metylering i levervev, under omdannelse til monometyl- og dimetylderivater (47). En tilsvarende biotransformasjon av As^{3+} dannet fra arsin er overveiende sannsynlig, selvom det ikke er spesifikt påvist metylering etter slik arsineksponering. Ettersom en stor del av As-utskillelsen etter arsin-eksponering ofte skjer direkte via nyrene av hemolyseprodukter, spiller antakelig metylering i levervev mindre rolle enn etter arsenetrioksydeksponering.

1.4 Eliminering

Tilgjengelige data (46, 47, 49, 51) tyder på at urinutskillelsen utgjør godt og vel 90% av elimineringen, og mindre enn 10% elimineres via avføring etter arsineksponering, såvel som etter eksponering for arsenetrioksyd.

1.5 Biologiske halveringstider

Det foreligger ingen bestemmelser av den biologiske halveringstiden for arsin.

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Det karakteristiske trekket ved arsinforgiftning er en rask og fulminant hemolyse. Mekanismene bak det toksikologiske bilde må derfor diskuteres i relasjon til mekanismen for den hemolytiske virkningen. Denne

mekanismen er imidlertid ikke fullt ut klarlagt, selv om man i store deler kjenner den patogenetiske prosess. Den flyktige arsen-forbindelsen fikseres til hemoglobinet i cellene, og etter dette kommer hemolysen i stand (16). Tidligere in vitro-studier viste at tilstedeværelse av oksygen var nødvendig for å få istand hemolysen (26, 31). Oksygenet kan sette igang en oksydasjon av arsin, som kan skifte oksydasjonstrinn fra -3 til +3, men det har vært uklart om det er intermediater eller sluttproduktet av oksydasjonen som formidler den hemolytiske virkningen (20). Sluttproduktet, As^{3+} , kan via bindinger til thiolgrupper fikseres til proteiner og lavmolekylære forbindelser, særlig hemoglobin og antakelig glutatation (2). Parallelt med selve oksydasjonen av arsin skjer det en reduksjon av molekylært O_2 under dannelse av H_2O_2 og H_2O . Akkumulering av H_2O_2 sammen med en hemning av katalase som As^{3+} -forbindelser kan få istand, har vært ansett som en sannsynlig mekanisme for hemolysen (26). Når katalase er hemmet, kan riktignok omsetningen av H_2O_2 skje ved hjelp av selen-enzymet glutatation peroksydase, under samtidig forbruk av glutatation. Ved arsineksponering av røde blodceller in vitro er det påvist en reduksjon av cellenes glutatation-konsentrasjon, slik at hemolysen og glutatation-konsentrasjonen er inverst korrelert (39). Glutatation er kjent som en viktig intracellulær komponent for å beskytte celledemembranens strukturelle integritet (1, 30). Samtidig med oksydasjonen av glutatation foregår det dannelse av methemoglobin, som er påvist i urin og plasma (23). Det er rimelig at de intracellulære reaksjonene med forandringer blant annet i glutatation og hemoglobin indirekte kan føre til membranskade og hemolyse. En direkte skadevirkning av arsenforbindelsen(e) på membran-proteinenes thiol-grupper har også vært antydnet, bl.a. med hemning av natrium-/kalium-pumpens aktivitet i de røde cellene (33). En direkte toksisk virkning på celledemembran-proteiner kan være forklaringen på rapporterte nyreskader i tilslutning til arsinforgiftning.

Arsin skiller seg ikke fra andre arsen-forbindelser, når det gjelder affinitet til proteiner f.eks. hemoglobin, eller evne til enzymhemning (54). Det kan derfor virke overraskende at arsin-forgiftning skal være karakterisert ved en massiv hemolyse i motsetning til arsen-forbindelser forøvrig. Imidlertid er AsH_3 en utpreget ikke-polar og derfor lipid-løselig forbindelse med stor evne til å passere biologiske membraner. Dette forklarer hvorfor arsin i sirkulasjonen raskt opptas av de røde blodcellene hvor de fikseres og utøver sin primære giftvirkning. Fikseringen til de røde blodcellene henger sammen med disse cellenes store potensiale når det gjelder å oksydere diffusibelt arsin til As^{3+} .

3. ORGANEFFEKTER

3.1 Hud og konjunktiva

Arsin har ingen direkte toksisk virkning på huden.

De rapporterte hudforandringene skyldes skader på de røde blodcellene. Et iøyenfallende trekk ved akutt forgiftning er icterus, som er resultat av hemolysen. I noen tilfelle er det angitt en bronsenyanse i pasientens icterus, og denne er tilskrevet methemoglobindannelse (14). Hvite striper i fingerneglene har vært rapportert å kunne opptre ca. 2 uker etter en episode med arsin eksponering (33). Ved mer kroniske tilfelle kan arsin-eksponering være karakterisert ved blekhet, og i mindre grad icterus, som følge av en mer langtrukken hemolyse.

3.2 Nervesystemet

Generell slapphet og hodepine oppfattes som et anemitegn. En lettgradig nevropati er beskrevet (41, 52), men synes ikke å være noe konstant fenomen etter arsin-forgiftning (6, 14). Sensorisk neuropati er ellers mer vanlig ved arsentrisksyd-eksponering (8). Som andre arsen-forbindelser penetrerer antakelig noe arsin inn i nervevev, hvor forbindelsene kan virke direkte toksisk. Påvirkning både på det perifere og det sentrale nervesystem kan derved komme i stand.

3.3 Andedrettsorganer

Ifølge enkeltrapporter kan innånding av luft forurenset med arsin føre til lettere dyspnoe (14), mens forbigående lungeødem sjelden er rapportert (19). Når det er rapportert kraftig dyspnoe som kan tilskrives en direkte irritasjon (19) består eksponeringen gjerne av en blanding av flere toksiske gasser, bl.a. SO_2 . Selv om direkte irritasjon nok kan tenkes å bli utløst av omdannelsesprodukter av arsin, er det mer rimelig å anta at arsin alene fører til dyspnoe via en indirekte mekanisme, dvs. som resultat av hemolytisk anemi.

3.4 Mage-tarm-kanalen

Det er ikke rapportert direkte toksiske effekter av arsin på mage-tarm-kanalen.

3.5 Lever

Leveren palperes gjerne noe forstørret, og det angis i mange tilfelle ømhet i leverregionen. Pasientens icterus er i regelen ledsaget av økt bilirubin, men ikke alltid. Enkelte undersøkelser angir økning av bilirubin

og lever-enzymmer bare i ca. halvparten av tilfellene (3). Årsaken til leverskaden kan være en direkte toksisk effekt av arsin, eller en overbelastning av lever fra hemolyseproduktene. Fettdegenerasjon av levercellene er påvist mikroskopisk (6).

3.6 Nyrer

Ømhet i nyreregionene er et vanlig klinisk tegn ved arsinforgiftning. Ved autopsi er nyrene ofte svulne og noe mørke av farge, varierende fra mørkerød til purpur (6). Den mørkerøde fargen i urinen skyldes hemoglobinuri. Tidligere arbeider oppfattet nyresykdommen som er resultat av den massive nyrebelastningen pga. frigjort hemoglobin (6). Senere har man funnet at det ikke alltid er parallellitet mellom graden av hemolyse og graden av nyresvikt (9, 23, 32). En annen mekanisme bak nyreskaden kan bestå i en direkte toksisk effekt av arsin på nyrene, en mekanisme som det er eksperimentelle holdepunkter for (21). Videre vil As^{3+} -hemoglobinkomplekser som presipeteres i nyrene avgi As^{3+} som kan virke toksisk på nefronene (36).

Degenerative forandringer i tubuluscellene, opptrer tidlig, men etterfølges av en rask regenerasjon. Samtidig kommer det en fortykkelse av basalmembranen i glomeruli og interstitiell fibrose (36). Forandret nyrefunksjon kan i noen tilfelle persistere i lengre tid etter forgiftningen (14). Det er rimelig å anta at en direkte toksisk effekt av arsin på nyrene er ansvarlig for slike nyreskader.

3.7 Blod og bloddannende organer

Hemolyse med utvikling av anemi og i noen tilfelle sjokk er det karakteristiske trekket ved

arsinforgiftning. Vanligvis gir hemolysen seg først til kjenne klinisk 4-6 timer etter arsin-inhalasjonen, i form av mørkerød urin (29, 53). Den typiske symptomtriaden abdominalsmerter, hematuri og gulsott er resultatet av hemolysen (14, 44). Det skjer i alvorlige tilfelle en temmelig rask og massiv destruksjon av de røde blodceller. Hemoglobinverdier under 10g/100ml er vanlig ved arsinforgiftning, ledsaget av tilsvarende fall i antallet røde blodceller (6). Forandringer i hematocrit skjer parallelt med forandringene i antallet røde blodceller (40). Sekundært til hemolysen kommer reticulocytose, og som regel observeres også leukocytose. Blodutstryk viser basofilt punkterte røde blodceller, anisocytose, poikilocytose og fragmentering av røde celler. I de hvite cellene kan man av og til se toksisk granulering. Plasma hemoglobin-verdien kan ofte komme over 2g/100ml. Slike mengder fritt sirkulerende hemoglobin kan i neste omgang medføre blokkering av nyretubuli. Døden kan inntre som følge av anoksemi pga. hemolysen allerede etter 2-3 dager, eller noe senere i forløpet hvis nyreskaden er dødsårsak (6). Med dagens metoder er prognosen for disse skadene god.

En kronisk variant av forgiftningen med mer langsom hemolyse kan strekke seg over flere måneder, avhengig av hvor lenge eksponering pågår (6). Det utvikles da etterhvert en betydelig reduksjon i antall røde celler og hemoglobinverdiene kommer gjerne under 7 g/100ml, mens reticulocyttallet er sterkt økt.

3.8 Hjerte og blodkar

Tachycardi er et vanlig tegn ved arsinforgiftning, som kan persistere lang tid etter forgiftningen, også etter at hemoglobinverdien er normalisert (Buchanan, 1962). Flere studier har rapportert forandringer i EKG i tilknytning til arsinforgiftning. Enkelte undersøkelser

finner en hevning av T-bølgen, mens andre angir en inversjon av denne som det mest typiske trekk (6, 25, 43). Forskjellige mulige forklaringer, deriblant hyperkalemi pga. hemolysen, er diskutert som mulige årsaker til EKG forandringene. Mange mener etterhvert at en direkte toksisk virkning av arsin på hjertemuskulaturen er mest sannsynlig.

3.9 Reproduksionsorganer

Ingen litteratur foreligger om dette.

3.10 Foster

Det foreligger ingen litteratur hverken om distribusjon av arsin til foster eller om observerte fosterskadelige virkninger.

4. ALLERGI

Arsinallergi finnes ikke rapportert.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER

Hverken når det gjelder mutasjoner i modellsystem eller kromosomskader som spesifikt er indusert av arsin foreligger det rapporter. Imidlertid må man regne med at siden arsin intracellulært oksyderes til As^{3+} vil studier over trivalent arsen og genotoksitet i noen grad være relevante. Det vises til generelle oversikter over arsenforbindelsene (8).

6. CANCEROGEN VIRKNING

Selv om arsentrisksyd er funnet å ha cancerogen virkning, er det ikke rapportert om slike effekter av arsin.

Dette må sees i sammenheng med at episoder med arsineksponering i de aller fleste tilfellene er enkeltstående og sjelden gjentatte. Den cancerogene virkning av andre forbindelser settes i sammenheng med langvarig eksponering. I de relativt sjeldne tilfellene hvor det skjer en langvarig eksponering med arsin, kan det være relevant å trekke inn i diskusjonen de cancerogene effekter som er observert for andre arsenforbindelser. Vi vil imidlertid ikke diskutere disse her, men henviser til generelle oversikter (8).

7. EKSPONERINGSINDIKATORER

7.1.1 Luftkonsentrasjoner

Måling av konsentrasjonen av arsin i atmosfæren må ansees for å være den beste doseindikatoren. I industri med risiko for arsindannelse kan det tas stikkprøver ved hjelp av slike målinger, og ved mistanke om forgiftning bør målinger gjøres snarest.

Arsin er vanligst forekommende ved ladning av blyakkumulatorer. Personbåren prøvetaking viser eksponering i området 0,5-50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (24).

7.1.2 Bestemmelse av arsin i arbeidsatmosfære

Prøvetaking av arsin i arbeidsatmosfære kan foretas med en standard støvkasett hvor papp-skiven er impregnert

med sølvnitrat (27, 50). Denne prøvetakingen gjør det mulig å skille mellom partikulære arsenforbindelser og arsin. Aktivt kull lar seg også benytte til prøvetaking av arsin. Siden aktivt kull fanger opp arsentrisksyd må også prøvetaking basert på kull kombineres med filter for å skille mellom partikulært arsen og arsin (10). Oppsamling av arsin med impinger fylt med sølvdietyl-dithiocarbamate i pyridine fulgt av en kolorimetrisk kvantifisering benyttes også for bestemmelse av arsin i arbeidsatmosfære. Direkte bestemmelse av arsin (som arsen) fanget opp på sølvnitrat-impregnerte filtre utføres med røntgenfluorescensspektrometri med adekvat følsomhet. Ekstraheres arsenet ut fra filtret med syre kan en benytte enten atomabsorpsjonsspektrometri med hydridgenerering, elektrotermisk atomabsorpsjonsspektrometri eller induktivt koplet argon plasma atomemisjonspektrometri for kvantifisering.

7.2 Biologiske indikatorer

7.2.1 Arsen i urin

Ved eksponering for alle arsenforbindelser, inklusive inhalasjon av arsin, er arsen-utskillelsen i urinen brukt for å verifisere diagnosen (42). Til en viss grad brukes urinutskillelsen også som en doseindikator ved akutte forgiftningstilfeller (46, 49). Ved mistanke om langvarig eksponering vil antakelig urinanalyser være av begrenset verdi.

7.2.2 Arsen i blod

Arsen i helblod er en aktuell doseindikator ved akutt forgiftning. Ved å påvise et særlig høyt ratio mellom arsen i helblod og i blodplasma sannsynliggjøres diagnosen akutt arsin-forgiftning. Ved kontinuerlig

kontroll av langtidseksponerte kan det tenkes at de samme blodanalyser kan gi verdifull informasjon. Men foreløpig har man ingen erfaring når det gjelder blodprøver av slike grupper.

7.2.3 Arsen i hår

Ved å påvise høye nivåer i hårrot kan man verifisere en eksponering for en eller annen arsen-forbindelse, men man kan ikke spesifikt diagnostisere arsin-forgiftning.

8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

8.1 Kortvarig, høy eksponering

I praksis er en forholdsvis kortvarig inhalasjon av arsin den eksponeringsformen som har størst interesse. Feberstigning forekommer hyppig ved arsinforgiftning. Den effekten som er mest relevant å registrere i forbindelse med eksponering er graden av hemolyse. Det foreligger ytterst få dyreeksperimentelle studier over sammenhengen mellom eksponering og hemolyse. Ved en eksponering av mus for 16 mg/m^3 (5 ppm) i en time ble det ikke registrert noen patofysiologiske effekter, mens en eksponering på 83 mg/m^3 (26 ppm) førte til at alle musene døde i løpet av 4 dager. Hemocrit-verdiene 24 timer etter eksponeringen falt lineært med økende arsin-konsentrasjoner i området $16\text{-}83 \text{ mg/m}^3$, og antallet røde celler falt parallelt med hematocrit, som ved en typisk hemolytisk anemi (40).

Patty, med referanse til tidligere arbeider, (38) angir at $9,5\text{-}32 \text{ mg/m}^3$ (3-10 ppm) kan gi lette symptomer hos mennesker etter flere timers eksponering, mens det maksimale nivå som kan inhaleres i løpet av en time uten meget alvorlige konsekvenser ligger på $19\text{-}95 \text{ mg/m}^3$ (6-30

ppm). Nivåer over 50 mg/m^3 kan imidlertid være farlig allerede etter 30 minutters eksponering (17). Data fra Imperial Chemical Industries Ltd. (22) tilsier at bare ett minutt eksponering i en atmosfære på 32 mg/m^3 (10 ppm) arsin kan gi alvorlige symptomer. Blackwell & Robbins (5) angir at lang tids eksponering for 32 mg/m^3 vil være dødelig. En grov estimering av absorbert mengde får man ved å følge urinutskillelsen av elementet. En arsen-utskillelse på $7-70 \text{ } \mu\text{mol/l}$ urin er ikke uvanlig ved akutte forgiftningstilfeller uten oliguri (13, 49). En person med kraftig forgiftning med akutt hemolyse som senere kom seg, utskilte ca. $80 \text{ } \mu\text{mol As/l}$ urin (51). I de tilfellene pasientene overlever den akutte hemolytiske krise er mulighetene for fullstendig restitusjon gode.

Konsentrasjonsangivelsene i eldre arbeider kan være forbundet med betydelig usikkerhet pga. mulige systematiske feilkilder i analysemetoden. Fordi andre elementhydrid er som fosfin (PH_3) og stibin (SbH_3) vanligvis forekommer sammen med arsin er de påviste effektene av de rapporterte arsinkonsentrasjoner også usikre.

Indikatorer for å følge effekten ved arsin-forgiftning er de vanlige biokjemiske parametre som brukes ved hemolytiske prosesser, dvs. hematocrit, hemoglobin, antall røde celler, plasma-hemoglobin og haptoglobin. Bilirubin, leverenzymmer og kreatinin er også aktuelle å følge.

8.2.2 Effekter ved langvarig eksponering

Langvarig eksponering med lavere nivåer og en mer langtrukket hemolyse, over uker til måneder, har vært beskrevet (6). Dosen er vanskelig å estimere i disse tilfellene. Tilstanden karakteriseres ved slapphet, blekhet, dyspne og palpitasjoner, dvs. de vanlige

symptomer ved anemi. Effektene blir etterhvert borte når eksponeringen bringes til opphør. Symptomer fra hjerte og nyrer i form av tachycardi og forandringer i nyrefunksjonen kan i visse tilfelle bli bestående (14). I hvilken grad langtidseksponering representerer et carsinogent stimulus er foreløpig uklart.

9. FORSKNINGSBEHOV

Mange spørsmål er ennå ubesvart når det gjelder arsinets toksikologi. Det er behov for nærmere studier både av forbindelsens omsetning i kroppen, og av mekanismene for den hemolytiske effekt. Det er en stor mangel at man ennå ikke har detaljerte eksperimentelle studier når det gjelder opptak, fordeling og eliminasjon av forbindelsen. I hvilken grad arsin kan ha direkte toksisk virkning på andre celler enn de røde blodcellene er fremdeles noe uklart, og det er ønskelig med eksperimentelle studier, som dels kan gjøres in vitro og dels in vivo. Det trengs videre studier for å klarlegge forbindelsens mulige mutagene og/eller carsinogene virkninger.

Tidlige studier av virkninger av mulige antidoter mot arsin-forgiftning er ikke helt konklusive, men både eksperimentelle og kliniske observasjoner tyder på at BAL (2,3-dimercaptopropanol) ikke har noen sikker positiv virkning (14, 28, 34). Eksperimentelle undersøkelser over effekten av andre mulige antidoter er ønskelig. Alvorlige forgiftningstilfelle behandles i dag med utskiftningstransfusjon og dialyse (18, 35, 37, 48).

10. DISKUSJON OG VURDERING

En rekke kliniske og eksperimentelle rapporter gir klare indikasjoner på at den effekten som er av interesse er utviklingen av hemolytisk anemi. Ved fastsettelsen av en

yrkeshygienisk grenseverdi for arsin i arbeidsatmosfæren er det defor rimelig at man definerer økt fragilitet/økt hemolytisk tendens av erythrocyttene som den biologiske effekten som må legges til grunn.

Det kan diskuteres om man ved fastsettelsen av en grenseverdi for langvarig eksponering bør ta hensyn til forbindelsens eller omsetningsproduktene mulige carcinogene effekt.

11. SAMMENDRAG

Arsin.

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation
Arbete och Hälsa 1986: 41 s. 1-33.

Dokumentet inneholder en kritisk gjennomgang og vurdering av den litteraturen som er relevant som vurderingsgrunnlag for fastsettelse av en yrkeshygienisk grenseverdi for arsin i arbeidsatmosfæren. Det er foreslått at hemolyse (hemolytisk tendens/økt osmotisk fragilitet) er den biologiske effekten som må legges til grunn ved fastsettelsen av en slik grenseverdi. I diskusjonen av grenseverdi bør man imidlertid ikke se helt bort fra at langtidseksponering kan virke carcinogent.

Nøkkelord: Arsin, hemolyse, hygienisk grenseverdi.

12. ENGLISH SUMMARY

Arsine.

Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits.

Arbete och Hälsa 1986:41 pp.1 - 33.

A survey is given of literature on arsine (AsH_3), to be used as background for discussion of occupational exposure limits. Arsine is a non-irritating gas which is easily absorbed from the lungs of exposed individuals. The metal compound is rapidly concentrated in red blood cells, while the distribution into liver, kidneys and other organs appears to occur more slowly. The main excretory route is into the urine. The mechanism of the toxic actions of arsine is not fully understood. Several studies suggest that the toxicity in some way somehow is linked to a biotransformation of AsH_3 to As^{3+} -species. It is recommended that the biological effect to be used in the discussion of exposure limits should be hemolytic tendency/increased osmotic fragility of red blood cells. Further studies of the toxicology of arsine are necessary for particularly to elucidate a possible carcinogenic effect of the compound.

In Norwegian 54 references.

Key words: Arsine, hemolysis, occupational exposure limits.

13. LITTERATURFORTEGNELSE

1. Aaseth, J., Skaug, V., Alexander, J.: Haemolytic activity of copper as influenced by chelating agents, albumin and chromium. *Acta pharmacol. Toxicol* 54 (1984) 304-310.
2. Alexander, J., Aaseth, J.: Excretion of arsenic in rat bile: A role of complexing ligands containing sulphure and selenium. *Nutr. Research, Suppl.* 1 (1985) 515-519.
3. Anthonisen, P., Nielsen, B., Pedersen, K., Raaschou, F.: Clinical picture and treatment in arsine poisoning. *Acta Med. Scand. Suppl.* 496 (1968) 14-22.
4. Arsine in Air - Colorimetric field method using silver-diethyldithiocarbamate in the presence of excess silver nitrate. Guidance Note MOHS34, Health and Safety Executive Sales Point, St. Hugh's House, Merseyside, UK, 1983.
5. Blackwell, M., Robbins, A.: Arsine(arsenic hydride) poisoning in the workplace. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40 (1979) A56-A61.
6. Buchanan, W.D.: Toxicity of arsenic compounds. Elsevier, Amsterdam 1962.
7. Cheng, C.-N., Focht, D.D.: Production of arsine and methylarsines in soil and in culture. *Appl. Environ. Microbiol.* 38 (3) (1979) 494-498.
8. Committee of medical and biological effects of environmental pollutants: Arsenic. National Academy of Sciences. Washington DC, 1977.
9. Conrad, M.E., Mazey, R.M., Reed, J.E.: Industrial arsine poisoning: Report of three cases. *Ala. J. Med. Sci.* 13 (1976) 65-66.
10. Crecelius, E.A., Sanders, R.W.: Development of an arsenic trioxide vapor and arsine sampling train. *Anal. Chem.* 52 (1980) 1310-1312
11. Cullen, W.R., Mc.Bride, B.C., Pickett, A.W., Reglinski, J.: The wood preservative chromated copper arsenate is a substrate for trimethylarsine biosynthesis. *Appl. Environ. Microbiol.* 47 (1984)
12. Eller, P.M.: Niosh Manual of Analytical Methods. Third Edition 1984. Cincinnati, Ohio.
13. Fallentin, B., Frost, J., Grut, A.: Environmental studies. *Acta Med. Scand. Suppl.* 496 (1968) 9-13.
14. Fowler, B.A., Weissberg, J.B.: Arsine poisoning. *New Engl. J. Med.* 291 (1974) 1171-1174.
15. Garlick, H.W.: A case of industrial poisoning with arsine treated with British anti-lewisite. *Med. J. Austral.* 1 (1949) 69-70.
16. Graham, A.F., Crawford, T.B.B., Marrian, G.F.: The action of arsine in blood; observations on the nature of

- the fixed arsenic. *Biochem. J.* 40 (1946) 256-260.
17. Henderson, Y., Haggard, H.: Noxious Gases. Reinhold Publishing Corporation, New York, 1954.
 18. Hesdorffer, C.S., Milne, F.J., Terblanche, J., Meyers, A.M.: Arsine gas poisoning; the importance of exchange transfusions in severe cases. *Br. J. Ind. Med.* 43 (1986) 353-355.
 19. Hocken, A.G., Bradshaw, G.: Arsine poisoning. *Brit. J. Ind. Med.* 27 (1970) 56-60.
 20. Heubner, W., Wolff, K.: Über die Wirkungsweise des Arsenwasserstoffs. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 181 (1936) 149-150.
 21. Hughes, W., Levvy, G.A.: The toxicity of arsine solutions for tissue slices. *Biochem. J.* 41 (1947) 8-11.
 22. Imperial Chemical Industries, Ltd.: Toxic concentrations of various gases, dusts, fumes and metals in the atmosphere. 2nd ed. London 1958.
 23. Jenkins, G.C., Ind, J.E., Kazantzis, G., Owen, R.: Massive hemolysis with mineral impairment of renal function. *Br. Med. J.* 2 (1965) 78-80.
 24. Johansson, B., Olaisen, S., Thomassen, Y.: Forekomst av elementhydrider ved industrielle prosesser. Resyme 34. nordiske yrkeshygieniske møte. Tammerfors, Finland 1985.
 25. Josephson, C.J., Pinto, S.S., Petronella, S.J.: Arsine: Electrocardiographic changes produced in acute human poisoning. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 4 (1951) 43-52.
 26. Jung, F.: Löslichkeit und Reaktionsweise des Arsenwasserstoffs in Blut. *Biochem Z.* 302 (1939) 294-309.
 27. Keech, D.J., West, N.G.: The determination of arsine in workplace air by x-ray fluorescence spectrometry. *Ann. Occup. Hyg.* 23 (1980) 273-282.
 28. Kensler, C.J., Abels, J.C., Rhoads, C.P.: Arsine poisoning, mode of action and treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 88 (1946) 99-108.
 29. Kleinfeld, M.J.: Arsine poisoning. *J. Occup. Med.* 22 (1980) 820-821.
 30. Kosower, N.S., Song, K., Kosower, E.M.: Gluthathione. IV. Intracellular oxidation and membrane injury. *Biochem. Biophys. Acta.* 192 (1969) 23-28.
 31. Labes, V.R.: Die oxydative und reduktive Entstehung von kolloiden Elementen der Arsen- und Tellurgruppe als Ursache zahlreicher Giftwirkungen von AsH_3 , H_2S , TeO_2 u.s.w. auf Zellstrukturen und Fermente des Tierkörpers. *Kolloid Z.* 79 (1937) 1-10.
 32. Levvy, G.A.: A study of arsine poisoning. *Quart. J. Exp. Physiol.* 34 (1947) 47-67.

33. Levinsky, W.J., Smalley, R.V., Hillyer, P.N. & Shindler, R.L.: Arsine hemolysis. Arch. Environ. Health, 20 (1970) 436-440.
34. Macaulay, D.B. & Stanley, D.A.: Arsine poisoning. Br. J. Ind. Med. 13 (1956) 217-221.
35. McKinstry, W.J. & Hickes, J.M.: Arsine poisoning. Ama. Arch. Ind. Health 16 (1957) 32-41.
36. Muehrcke, R.C., Pirani, C.L.: Arsine induced anuria. A correlative clinico - pathological study with electron microscopic observations. Ann. Intern Med. 68 (1968) 853-866.
37. Neuwirtová R., Chytil, M., Valek, A., Daum, S. & Valach, V.: Acute renal failure following an occupational intoxication with arsine (AsH₃) treated by the artificial kidney. Acta. Med. Scand. 170 (1961) 535-546.
38. Patty, F.A.: Industrial Hygiene and Toxicology. 2nd Revised Ed. Volume II Toxicology. Interscience, John Wiley & Sons, New York 1962, pp 871-881.
39. Pernis, B., Magistretti, M.: A study on the mechanism of acute hemolytic anemia from arsine. Med. Lav. 51 (1960) 37-41.
40. Peterson, D.P., Bhattacharyya, M.H.: Hematological responses to arsine exposure: Quantitation of exposure response in mice. Fundamental and Appl. Toxicol. 5 (1985) 499-505.
41. Phoon, W.H., Chan, M.O.Y., Goh, C.H., Edmondson, R.P.S., Kwek, Y.K., Gan, S.L., Ngui, S.J., Kwok, S.F.: Five cases of arsine poisoning. Ann. Acad. Med. 13 (1984) 394-398.
42. Pinto, S.S., Petronella, S.J., Johns, D.R., Arnold, M.F.: Arsine poisoning: A study of thirteen cases. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 1 (1950) 437-451.
43. Pinto, S.S.: Arsine poisoning: Evaluation of the acute phase. J. Occup. Med. 18 (1976) 633-635.
44. Rogge, H., Fassbinder, M. & Martin, H.: Arsin (AsH₃)-Intoxikation: Hämolyse und Nierenversagen. Dtsch. Med. Wschr. 108 (1983) 1720-1725.
45. Schreiber, M., Brouwer, E.A.: Metabolism and toxicology of arsenicals. Fed. Proc. 23 (1964) 199.
46. Schrenk, H.A., Schreibeis, L.Jr.: Urinary arsenic levels as an index of industrial exposure. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 19 (1958) 225-228.
47. Smith, T.J., Crecelius, E.A., Reading, J.C.: Airborne arsenic exposure and excretion of methylated arsenic compounds. Environ. Health. Persp. 19 (1977) 89-93.
48. Teitelbaum, D.T., Kier, L.C.: Arsine poisoning: Report of five cases in the petroleum industry and a discussion of the indications for exchange transfusion and hemodialysis. Arch. Environ. Health. 19 (1969) 133-143.

49. Thomas, J., Vinther Kristensen, L.: Determination of arsenic in biological material by radioactivation analysis. Acta. Med. Scand. Suppl. 496 (1968) 23-26.
50. Thomassen, Y., Torgrimsen, T.: Prøvetaking, analyse og forekomst av flyktige metallforbindelser. Resyme 30. nordiske yrkeshygieniske møte, Abo, Finland, 1981.
51. Wignall, T.H.: Poisoning by arseniuretted hydrogen. Brit. Med. J. I (1920) 826-827.
52. Wilkinson, S.P., McHugh, P., Horsley, S., Tubbs, H., Lewis, M., Thould, A., Winterton, M., Parsons, V., Williams, R.: Arsine toxicity aboard the Asia-freighter. Br. Med. J. 3 (1975) 559-563.
53. Wills, R.A.: Arsine gas poisoning. Report of a case Ind. Med. Surg. 17 (1948) 208.
54. Wilson, R.Jr., Mangun, G.H.: Acute hemolytic anemia in fertilizer workers, A new industrial hazard. South Med. J. 36 (1943) 212-218.

APPENDIX I: Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av arsin i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	Anm	Ref
Australien	0,2	0,05	1978		11
Belgien	0,2	0,05	1985		17
BRD	0,2	0,05	1985		7
Danmark	0,05	0,01	1985		3
DDR	0,1		1981	T	5
Finland	0,15	0,05	1981		15
	0,45	0,15		15 min	
Frankrike	0,2	0,05	1984		16
	0,8	0,2		15 min	
Island	0,05	0,01	1978		13
Italien	0,1	0,025	1978		11
Japan	0,2	0,05	1980		12
Jugoslavien*	0,2	0,05	1971		11
Nederländerna	0,2	0,05	1985		10
Norge	0,01	0,003	1984	K	1
Polen	0,2		1976		11
Rumänien	0,1		1975		11
	0,3			T	
Schweiz	0,16	0,05	1984		18
Sovjetunionen	0,1		1978	g	8
Storbritannien	0,2	0,05	1985		6
Sverige	0,05	0,02	1985		4
Tjeckoslovakien	0,2		1976		11
	0,4			T	
Ungern	0,2		1980	H, K	2
	0,2			T	
USA (ACGIH)	0,2	0,05	1986-87		14
(NIOSH/OSHA)	0,2	0,05	1978		11
Österrike	0,2	0,05	1982		9

* som As₂O₃

g = gas

K = cancerframkallande

H = upptas genom huden

T = takvärde

REFERENSER TILL APPENDIX I

- Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfære. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1984).
- A munkavédelemről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest, 1980.
- Arbeidstilsynets liste over grenseverdier for stoffer og materialer 1985. København, ISBN 87-7534-241-3.
- Arbeterskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1984:5, Liber Tryck, Stockholm (1984).
- DDR-Standard: Maximale zulässige Konzentrationen gesundheitsgefährdender Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz. TGL 32610/02, Gruppe 963601. Staatsverlag der DDR, 1080 Berlin (1981).
- Guidance Note EH 40/85 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1985. ISBN 0-11-883516-5.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1985. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1985). ISBN 3-527-27339-5.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39 (1979) 56-62.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. MAK-Werte 1983. Österreichischen Gewerkschaftsband, Gewerkschaft der Chemiarbeiter. Verlag des PGB Ges. m.b.H., Wien.

10. Nationale Lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de Nationale MAC-Commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1985.
11. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980).
13. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturfæni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
14. Threshold limit values and biological exposure indices for 1986-1987. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1986). ISBN 0-936712-69-4.
15. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
16. Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des locaux de travail. ND 1410. 110. 83, Cah Notes Doc N. 110, 1983.
17. Valeurs limites tolerables. Commissariat général à la promotion du travail. Bruxelles 1985.
18. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, Lucerne 1984.

APPENDIX II: Dokument publicerade av Nordiska Expertgruppen:

1. Formaldehyd	Arbete och Hälsa 1978:21
(ersättas av dokument nr 37)	
2. Toluén	" 1979:5
3. Triklóretylen	" 1979:13
4. Styren	" 1979:14
5. Metylenklorid	" 1979:15
6. Oorganiskt bly	" 1979:34
7. Tetraklóretylen	" 1979:25
8. Krom	" 1979:33
9. Diisocyanater	" 1979:33
10. Xylen	" 1979:35
11. Klor och klordioxid	" 1980:6
12. Kolmonoxid	" 1980:8
13. Borsyra och borax	" 1980:13
14. Etylenglykol	" 1980:14
15. Isopropanol	" 1980:18
16. Hexán	" 1980:19
17. 1-Butanol	" 1980:20
18. Koppar	" 1980:21
19. Epiklorhydrin	" 1981:10
20. Bensen	" 1981:11
21. Metylkloroform (1,1,1-triklóretán)	" 1981:12
22. Zink	" 1981:13
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxiättik-syra)	" 1981:14
24. Oorganisk arsenik utom arsenikväte	" 1981:22
25. Mineralull	" 1981:26
26. Nickel	" 1981:28
27. Kadmium	" 1981:29
28. Dioxán	" 1982:6
29. Etylenoxid	" 1982:7
30. Mangan och metylcyklopentadienyl-mangantrikarbonyl, MMT	" 1982:10
31. Ftalater	" 1982:12

32. Kobolt	Arbeta och Hälsa	1982:16
33. Vanadin	"	1982:18
34. Lustgas	"	1982:20
35. Industribensin	"	1982:21
36. Syntetiska pyretroider: permetrin	"	1982:22
37. Formaldehyd (ersätter dokument nr 1)	"	1982:27
38. Dimetylformamid	"	1982:28
39. Asbest	"	1982:29
40. Dihydrogensulfid	"	1982:31
41. Hydrogenfluorid	"	1983:7
42. Akrylater och metakrylater	"	1983:21
43. Metyletylketon	"	1983:25
44. Propylenglykol	"	1983:27
45. Nitrösa gaser	"	1983:28
46. Motorbensin	"	1984:7
47. Halotan	"	1984:17
48. Saveldioxid	"	1984:18
49. Furfurylalkohol	"	1984:24
50. Benomyl	"	1984:28
51. Fenol	"	1984:33
52. Klormequatklorid	"	1984:36
53. Metanol	"	1984:41
54. Klorfenoler	"	1984:46
55. Akrylnitril	"	1985:4
56. Hydrazin och hydrazinsalter	"	1985:6
57. Oljedimma	"	1985:13
58. Diisocyanater	"	1985:19
59. Oorganiskt kvicksilver	"	1985:20
60. Propylenoxid	"	1985:23
61. Redestilleret petroleum (Fotogen)	"	1985:24
62. Etylenglykolmonoalkyletrar och deras acetater	"	1985:34
63. Cyklohexanon och cyklopentanon	"	1985:42
64. Mineralisk terpentin/lacknafta	"	1986:1
65. Allylalkohol	"	1986:8

66. Vinylklorid	Arbeta och Hälsa	1986:17
67. Etylbensen	"	1986:19
68. n-Hexan	"	1986:20
69. Acetaldehyd	"	1986:25
70. Ozon	"	1986:28
71. Ammoniak	"	1986:31
72. Aceton	"	1986:39