

1989:

36. **Erik Söderman:**
Den arbetslivsrelaterade datoriseringsforskningen utomlands och i Sverige till och med 1986: Tre bibliografier.
37. **G. Heimbürger, B. Beije and P. Lundberg (Eds):**
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1989.
38. **Åsa Kilbom, Kurt Jörgensen och Nils Fallentin:**
Belastningsregistrering i yrkesarbete – en jämförelse mellan observationsmetoder, fysiologiska mätningar och subjektiv skattning.

1990:

1. **Rolf Nordlinder och Bengt Järholm:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Cyklohexylamin, Diisopropylamin och Isopropylamin
2. **Anton A. E. Wibowo:**
DEC and NEG Basis for an Occupational Health Standard. 7/8-Carbon Chain Aliphatic Monoketones. (2-Heptanone, 3-Heptanone, Ethylamylketone and Methylisoamylketone).
3. **Christine Brulin, Björn Gerdle, Jonas Höög, Gunnevi Sundelin, Berit Nilsson, Marianne Ahlberg och Elsy Jönsson:**
Besvär i rörelseorganen hos anställda vid en monteringsindustri.
4. **Gunnar Steineck:**
Epidemiological Studies on Urothelial Cancer.
5. **Christina Reuterwall, Leif Aringer, Carl-Gustaf Elinder, Leif Juringe, Agneta Ran-nug, Marianne Ekdahl, Rosalind Eriksson, Britta Gillstedt-Hedman, Göran Hägg, Jan-Olof Levin, Mats Olsson, Anneli Pehrsson och Gunnar Rosen:**
Genotoxisk exponering i koksverksarbete, bedömt med flera metoder för 'biological monitoring'
6. **Per Malmberg:**
Yrken/arbetsmiljöer med hög sjuklighet i respirationsorganen.
7. **Lars Olander, Anders Colmsjö, Bo Holmberg, Staffan Krantz och Ulf Landström:**
Teknisk förändring och dess inverkan på arbetsmiljö: Freoner och freonersättningsmedel.
8. **Ann-Therése Karlberg:**
Yrkesbetingad kolofoniumallergi. Identifiering av kontaktallergena ämnen i omodifierat hart.
9. **Arne Wennberg, Gabriel Cizinsky, Maud Hagman, Anders Iregren, Lotta Johansson och Göran Struwe:**
Manganexponering i svensk smältverksindustri – en hälsorisk för nervsystemet.
10. **Göran M Hägg, Jaan Suurküla och Åsa Kilbom:**
Prediktorer för belastningsbesvär i skuldra/nacke. En longitudinell studie på kvinnliga montörer.
11. **Kriteriedokument för gränsvärden. Yrkesmässig exponering för lågfrekventa magnetfält.**
12. **Peter M.J. Bos:**
DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard. 2-Hexanone.
13. **Kerstin Johansson och Mats Hagberg:**
Riskidentifiering av vibrationsrelaterade handbesvär – Validitetsaspekter på frågeformulär.
14. **Gunnar Ahlberg jr:**
Epidemiological studies on occupational factors and pregnancy outcome.
15. **Göran Tornling, Jan Tollqvist, Alf Asker-gren, Nils Hallin, Christer Hogstedt, Berit Salomon, Eva Stålfors och Alfred Szamosi:**
Ger långvarigt betongarbete ökad risk för silikos?
16. **Lars Lindbeck och Ulf P. Arborelius:**
Bestämning av dynamiska belastningar på rörelseapparaten.
17. **Eva Støttrup Hansen, Anders Ahlborn, Olav Axelson, Christer Hogstedt, Uffe Juul Jensen och Jørn Olsen:**
"Negative Results" – no effect or information? A review of some problems in occupational epidemiology.
18. **Carin Sundström-Frisk:**
Löneformens betydelse för hälsa och säkerhet.
19. **Åsa Kilbom och Mats Hagberg:**
Arbetsrelaterade muskuloskeletal sjukdomar – riskyrken och riskfaktorer.
20. **Gunnar Aronsson och Carl Åborg:**
Datorstöd och bildskärmsarbete: utvecklingsstrategier och arbetsmiljökonsekvenser.
21. **Christer Hogstedt och Rolf Alexandersson:**
Dödsorsaker hos hårdmetallarbetare.
22. **Gunnh Mellström:**
Skyddshandskar och skyddskrämer för yrkesmässigt bruk. – En kunskapsöversikt.
23. **Lars Olander:**
Laserskrivare och luftföroreningar. En översikt.
24. **Ronnie Lundström, Trygve Strömberg och Göran Lundborg:**
Taktilometri för diagnostik av sensoriska neuropatier. Sammanställning av referenströsklar.
25. **Ingvar Holmér:**
Arbete i värme. Konsekvenser av bedömning med WBGT.

Arbete och Hälsa 1991:9

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

94. Oorganisk arsenik

Göran Pershagen och Marie Vahter

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

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

© Arbetsmiljöinstitutet och författarna.

Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 Solna

Vid Arbetsmiljöinstitutet arbetar drygt 300 forskare med arbetslivets miljö. Forskningen leds av 30 professorer. Institutet bedriver i stor utsträckning tillämpad forskning, men vissa problemområden kräver också riktad grundforskning.

Institutets vetenskapliga kompetens finns inom sex olika ämnesområden: fysiologi, kemi, medicin, psykologi, teknik och toxicologi. Denna breda kompetens gör att olika problem kan angripas tvärvetenskapligt.

Institutet svarar för utbildning av företagsläkare, företagssköterskor, skyddsingenjörer, sjukgymnaster och beteendevetare.

Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.

© Arbetsmiljöinstitutet och författarna 1991

ISBN 91-7045-111-7

ISSN 0346-7821

Förord

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet. Den består för närvarande av:

- | | |
|----------------------|--|
| •Helgi Gudbergsson | Heilsuverndarstödin, Reykjavik |
| •Petter Kristensen | Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Oslo |
| •Per Lundberg (ordf) | Arbetsmiljöinstitutet, Solna |
| •Vesa Riihimäki | Institutet för arbetshygien, Helsingfors |
| •Adolf Schaich Fries | Arbejdsmiljøinstituttet, København |

Målsättningen för arbetet är att ge ett vetenskapligt underlag inför diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Underlaget syftar till att från publicerad vetenskaplig litteratur komma fram till ett dos-respons-/dos-effekt-förhållande och en kritisk effekt, så långt detta är möjligt. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Den nationelle ledamoten fungerar som referent. Förslaget diskuteras av expertgruppen och bearbetas därefter av författaren innan det blir antaget.

Redaktionell granskning sker vid gruppens sekretariat vid Arbetsmiljöinstitutet i Solna. Vetenskaplig sekreterare är Brita Beije.

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

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade materialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av professor Marie Vahter och professor Göran Pershagen, Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte den 12-13 november 1990 antagits som dess dokument.

Brita Beije
Sekreterare

Per Lundberg
Ordförande

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1.	FYSIKALISKA-KEMISKA DATA	1
2.	FÖREKOMST OCH ANVÄNDNING	3
2.1	Användning	3
2.2	Lufthalter i arbetsmiljön	4
2.3	Metoder för analys av lufthalter	5
3.	KINETIK	6
3.1	Upptag	6
3.2	Biotransformering	6
3.3	Distribution	7
3.4	Eliminering	8
3.5	Biologiska exponeringsindikatorer	9
4.	ALLMÄN TOXIKOLOGI	11
4.1	Verkningsmekanismer	11
4.2	Faktorer som påverkar toxiciteten	12
4.3	Allmänna fynd	12
5.	ORGANEFFEKTER	12
5.1	Hud och slemhinnor	12
5.2	Andningsorgan	13
5.3	Lever	13
5.4	Njurar	14
5.5	Mag-tarmkanal	14
5.6	Hjärta och blodkärl	14
5.7	Blod och blodbildande organ	15
5.8	Centrala nervsystemet	15
5.9	Perifera nervsystemet	16
6.	IMMUNTOXICITET OCH ALLERGIER	17
7.	MUTAGENICITET, GENOTOXICITET	17
8.	CARCINOGENICITET	18
8.1	Humanstudier	18

8.2	Djurstudier	19
9.	REPRODUKTIONSTOXIKOLOGI	20
10.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	21
11.	FORSKNINGSBEHOV	24
12.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	25
13.	SAMMANFATTNING	27
14.	SUMMARY	28
	REFERENSER	29
	APPENDIX	52

1. FYSIKALISKA-KEMISKA DATA

Formel	As
CAS-nummer	7440-38-2
Atomnummer	33
Atomvikt	74,92
Smältpunkt	812°C (28 atm.)
Sublimeringspunkt	613°C
Densitet	5,72 g/cm ³
Omräkningsfaktorer	1 µg/l = 0,013 µmol/l 1 µmol/l = 75 µg/l

Arsenik är placerat i grupp 5a i periodiska systemet och uppträder huvudsakligen med oxidationstalen -3, 0, +3 och +5. Det förekommer många olika arsenikföreningar i miljön, tabell 1 upptar några av de vanligast förekommande. Det bör noteras att fysikaliska, kemiska och toxikologiska egenskaper varierar mellan de olika arsenikföreningarna.

Vissa, i naturen förekommande, mikroorganismer kan metylera trevärd arsenik (As(III)) till monometylarsonsyra (MMA), dimetylarsonsyra (DMA, kakodylsyra) och trimetylarsonoxid (TMAO), via motsvarande arsiner (117). Arsenat (As(V)) tas lätt upp av alger och omvandlas i den marina näringskedjan, förmodligen via olika typer av arsenosocker, till arsenokolin och arsenobetain (40, 192). Framför allt den senare kan förekomma i höga halter, 1 mmol/kg (75 mg As/kg eller mer, i fisk och skaldjur.

Tabell 1. Några vanligt förekommande arsenikföreningar.

Arseniktrioxid	As_2O_3
Arsenikpentoxid	As_2O_5
Arsenit	AsO_3^{3-} , AsO_2^-
Arsenat	AsO_4^{3-} , HAsO_4^{2-} , H_2AsO_4^-
Arseniktrisulfid	As_2S_3
Galliumarsenid	GaAs
Metylarsonsyra	$\text{CH}_3\text{AsO}(\text{OH})_2$
Dimetylarsonsyra	$(\text{CH}_3)_2\text{AsO}(\text{OH})$
Arsenobetain	$(\text{CH}_3)_3\text{As}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$
Arsenokolin	$(\text{CH}_3)_3\text{As}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH X}^-$
Arsin	AsH_3
Trimetylarzin	$(\text{CH}_3)_3\text{As}$
Trimetylarzinoxid	$(\text{CH}_3)_3\text{As}=\text{O}$

De inom arbetsmiljön vanligast förekommande arsenikföreningarna är, förutom arsenikväte, arseniktrioxid, arsenikpentoxid, arseniksyra och dess salter, galliumarsenid, samt i mindre utsträckning arseniktrisulfid och metallisk arsenik. Arseniktrioxid, "vit arsenik", bildas vid upphettning av arsenik och många arsenikföreningar i luft. Lösligheten i vatten är 0,2 mol/l (28 g As/l) vid 20°C och något högre i varmt vatten, HCl och alkali. I vattenlösning uppträder den svaga syran arseniksyrlighet (H_3AsO_3).

Arseniktrisulfid är mer svårslösligt än arseniktrioxid, endast ca 2 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg As/l) i vatten. Lösligheten minskar med sjunkande pH. Galliumarsenid framställs genom att en blandning av vätgas och arsenikånga leds över gallium(III)oxid vid 600°C. Lösligheten i 0,1 M fosfat-buffert, pH 7,4, har rapporterats vara 1,3-2,6 mmol/l (100-200 mg As/l) vid 37°C (189, 198). Betydligt sämre löslighet erhöles med destillerat vatten och HCl-KCl-buffert, pH 2,0.

2. FÖREKOMST, ANVÄNDNING

2.1 Användning

Arsenik förekommer i naturen huvudsakligen i mineral som arsenikkis (arsenopyrit, FeAsS), realgar (As_4S_4) och auripigment (As_2S_3). Arseniktrioxid bildas som biprodukt vid upparbetning av koppar-, bly-, zink- och guldhaltiga malmer. Vid smältningsprocessen förångas arsenik och fångas upp i elektrostatiske filter. Utfällningen rostas sedan varvid arseniktrioxiden avgår och renas.

Arseniktrioxid är utgångsmaterial vid framställning av många olika arsenikföreningar. Framför allt används arsenik i olika typer av bekämpningsmedel, t.ex. insekticider innehållande blyarsenat, kalciumarsenat eller natriumarsenit, herbicider innehållande arseniksyra, metylarsonsyra eller dimetylarsonsyra, och träsnyddsmedel innehållande krom-koppar-arsenat, s k CCA-medel (195). Arsenikhaltiga träimpregneringsmedel har stor användning i de nordiska länderna. Merparten av de nästan 200 impregneringsanläggningarna i Sverige använder vattenlösliga impregneringsmedel, framför allt CCA-medel (166).

Arseniktrioxid används sedan länge som luttringsmedel inom glasinindustrin (7). Ett gammalt användningsområde för arseniktrioxid, om än i liten skala, är konservering av djur för museibruk (36). Misstänkta fall av arsenikexponering bland konservatorer har förekommit i Sverige. Arsenik används även i bilbatterier. Metallisk arsenik framställs genom reduktion av arseniktrioxid och har viss användning i legeringar.

Under senare år har arsenik fått ökad användning inom elektronikindustrin, t ex för att "dopa" kiselhalvledare och för att bilda viktiga halvledare med grupp III- och grupp IV- metaller, fr a gallium (154). Galliumarsenid används i mikrovågskomponenter, integrerade kretsar, solceller, laser och fotokatoder (194). Enligt Harrison (60) föreligger en potentiell risk för exponering för arsenik vid flera olika arbetsmoment.

2.2 Lufthalter i arbetsmiljön

Arsenikhalten i oförorenad omgivningsluft varierar från mindre än $0,1 \text{ ng/m}^3$ till några få ng/m^3 (61, 191). I närheten av ett svenskt smältverk (Rönnskärsverken) uppmättes årsmedelvärden om $0,06\text{-}0,12 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ i mitten av 1980-talet (19).

Halten arsenik i luft inom smältverksindustrin och industrier med tillverkning av arsenikhaltiga bekämpningsmedel har sjunkit betydligt under senare år. Mätningar utförda på 40- och 50-talen visar att halterna ofta översteg 1 mg/m^3 (106, 140, 142). Mätningar utförda med personburen mätutrustning (18 personer, 2-3 mät dagar per person) vid smältverk i Sverige på 1980-talet visade på lufthalter (8-h medelvärden) om $1 - 194 \text{ }\mu\text{g As/m}^3$ (186). Halterna var i allmänhet högre för personer som arbetade med arseniktrioxidproduktion (medelvärde $27 \text{ }\mu\text{g/m}^3$) än för personer som arbetade i arsenikmetallverket (medelvärde $8 \text{ }\mu\text{g/m}^3$). Cant och Legendre (29) rapporterade tidsvägda medelvärden om upp till $5300 \text{ }\mu\text{g As/m}^3$ i andningszonen för olika arbetsplatser vid ett kopparsmältverk i västra USA. Ca 70% av mätvärdena överskred gränsvärdet $10 \text{ }\mu\text{g/m}^3$.

Svenska arbetarskyddsstyrelsen har utfört mätningar av arsenik i luft (personburen provtagningsutrustning) vid olika arbetsmoment i en träimpregneringsanläggning som använder CCA-medel (155). Under två mät dagar varierade halterna från <1 till $20 \text{ }\mu\text{g As/m}^3$ (impregnerare). Med stationära provtagare registrerades halter på upp till 2 mg As/m^3 i dimmolnet i cylinderöppningen efter impregnering. Mätningar med personburen provtagningsutrustning vid tre olika anläggningar som utför CCA-impregnering visade på arsenikhalter mellan 2 och $6 \text{ }\mu\text{g As/m}^3$ (5 mätvärden, provtider om $1,5 - 5$ timmar) för impregnerare (3). Stationära provtagare något ovanför lucköppningen och vid kemikalieberedningen gav $<1 - 8 \text{ }\mu\text{g As/m}^3$. Lindroos (103) har undersökt exponeringen för bl a arsenik hos arbetare i en husbyggnadsfabrik i Finland. Arsenikhalterna var i allmänhet lägre än dåvarande hygieniska gränsvärdet, $0,1 \text{ mg/m}^3$, men i lossningsmaskinens arbetsområde var medelkoncentrationen $0,23 \text{ mg/m}^3$.

Vid undersökningar av arsenik och bly i respirabelt damm från totalt 30 arbetsplatser vid tre olika svenska glasbruk (ett för helkristall och två för halvkristall) uppmättes små mängder arsenik (motsvarande $<6 \text{ }\mu\text{g/m}^3$) endast på några av filtren (2). Vid den största av tre kristallglashyttor i Norge varierade arsenikhalten i luft mellan $3 \text{ }\mu\text{g As/m}^3$ i juni till $48 \text{ }\mu\text{g As/m}^3$ i februari (51). Foå och medarbetare (49) uppmätte $5\text{-}619 \text{ }\mu\text{g As/m}^3$ för tillverkare av glas-mix och $0,6\text{-}3 \text{ }\mu\text{g As/m}^3$ för glasblåsare och glasgjutare vid glasbruk i Italien.

Exponeringssituationen inom elektronikindustrin är dåligt kartlagd. Enligt Harrison (60) har endast 13 prover från två anläggningar för GaAs-framställning i USA redovisats. Dessa data visade att lufthalter över $10 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ kunde förekomma vid öppning av ampullerna i vilka GaAs framställts. Korttidsexponering för $2,5 \text{ mg/m}^3$ och 110 mg/m^3 hade uppmätts vid sandblästring respektive ugnsservice.

2.3 Metoder för analys av lufthalter

Luftburen arsenik förekommer oftast som fast aerosol och provtagning sker normalt med membranfilter av cellulosaestrar eller glasfiber med efterföljande analys med atomabsorptionsspektrofotometri (6, 34, 47, 123). I processer där arseniktrioxid utsätts för hög temperatur kan den traditionella provtagningsmetoden medföra att exponeringen underskattas. As_2O_3 har relativt lågt ångtryck med jämviktskoncentration av ca $0,5 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ vid 25°C , och bildar As_4O_6 -gas som passerar de konventionella filtren (34, 91). Föreligger arsenik i gasform bör mätningar utföras med filter som behandlats med Na_2CO_3 -glycerol (107, 125) eller tetra-n-butylammoniumhydroxid (5).

Nordisk interlaboratoriekontroll av haltbestämning av metaller, däribland arsenik, i damm har utförts vid Yrkeshygienisk institutt i Norge (48). Referensprover för arsenik i filter, utomhusdamm, pulveriserad kol och flygaska finns kommersiellt tillgängliga.

3. KINETIK

3.1 Upptag

Vid inhalation av lösliga arsenikföreningar, t ex arseniktrioxid, absorberas merparten relativt snabbt, antingen direkt i lungorna eller i mag-tarmkanalen efter clearance och nedsväljning (111, 145). Partiklar av mer svårösliga arsenikföreningar, som arseniktrisulfid, kalciumarsenat, blyarsenat och galliumarsenid, har betydligt längre halveringstid i lungorna (111, 145, 156, 189). Clearance av vissa arsenikföreningar, t ex blyarsenat, kan dock påskyndas genom upplösning av partiklarna vid det låga pH som finns i de alveolära makrofagernas lysosomer (114).

Brune och medarbetare (23) fann ungefär lika höga arsenikhalter i lungor från avlidna smältverksarbetare som varit pensionerade 2-19 år före dödsfallet, som i lungor från arbetare som endast varit pensionerade 0-1,5 år. Detta tyder på att viss del av arseniken binds hårt till lungvävnaden och/eller att exponering för mycket svårösliga arsenikföreningar förekommit inom smältverket. Leffler och medarbetare (98) har visat att arsenikhaltigt damm från ett kopparsmältverk har längre halveringstid än arseniktrioxid i lunga hos hamster.

Även i mag-tarmkanalen absorberas lättlösliga arsenikföreningar snabbt och effektivt, ca 80-90% av en engångsdos (152). Svårösliga arsenikföreningar som arsenikselenid (110), arseniktrisulfid, blyarsenat (111) och galliumarsenid (189, 198), absorberas betydligt sämre. Absorptionen av olika arsenikföreningar genom hud är dåligt kartlagd (191).

3.2 Biotransformering

Oorganisk trevärd arsenik avgiftas, fr a i levern, genom metylering till monometylarsonsyra (MMA) och dimetylarsonsyra (DMA) (för översikt se 183). Femvärd arsenik reduceras tämligen snabbt och

effektivt (ca 50-70%) i blodet till trevärd, vilken sedan delvis metyleras i levern (113, 181).

Metyleringseffektiviteten avtar med stigande dos samt vid lågt proteinintag (182). Efter akut förgiftning med oorganisk arsenik kan det ta upp till ett par dagar innan de metylerade metaboliterna kan påvisas i urinen (104). Försök där frivilliga intagit dagliga doser om 125, 250, 500 eller 1000 µg As (en person per dos) som arsenit i fem dagar tyder på att urinutsöndringen av DMA börjar avta vid den högsta dosnivån (25). Svenska smältverksarbetare med 16-328 µg As/g kreatinin i urinen har dock visats ha ungefär samma metyleringseffektivitet som den allmänna befolkningen, d.v.s. i genomsnitt ca 10-20% oorganisk arsenik, 10-15% MMA och 60-80% DMA i urinen (177).

3.3 Distribution

Trevärd oorganisk arsenik binds framför allt till SH-grupper. Hos personer utan känd exponering för arsenik förekommer högsta organhalter av arsenik normalt i hår och naglar (0.3-40 µmol/kg torrsvikt; 0,02-3 mg As/kg), medan hud och lungor ofta har tämligen höga (0,1-13 µmol/kg torrsvikt; 0,01-1 mg As/kg torrsvikt) arsenikhalter (36, 100). Djurexperimentella undersökningar har visat att exponering för oorganisk arsenik ger specifik retention av arsenik i hud, hår, slemhinnor i övre delen av mag-tarmkanalen (munhåla, matstrupe och magsäckens övre del), bitestiklar, sköldkörtel, skelett och ögats lins (101, 184). Betydelsen av den specifika ackumuleringen i bitestiklarna är ej känd. Exponering för trevärd arsenik ger upphov till högre arsenikhalter i samtliga vävnader, utom skelettet, jämfört med exponering för femvärd arsenik. Baserat på djurexperimentella resultat kan halveringstiden för arsenik i hud uppskattas till drygt en månad (39).

Det finns mycket lite information om ansamling av arsenik i olika organ efter långtidsexponering. Vissa djurexperimentella undersökningar tyder på att arsenikhalten i olika organ ökar under de

första veckorna vid kontinuerlig exponering via luft eller vatten, varefter halterna minskar trots fortsatt exponering (14). Vidare har koncentrationen av arsenik i lever och njure från avlidna aktiva smältverksarbetare visats vara endast något högre än i motsvarande organ från personer som endast exponerats för arsenik i den allmänna miljön (22).

Oorganisk arsenik, trevärd såväl som femvärd, liksom de metylerade metaboliterna, passerar placentan under hela graviditeten (58, 69). Navelsträngsblod har visats hålla ungefär lika höga arsenikhalter (i genomsnitt 0,03-0,04 $\mu\text{mol/l}$; 2-3 $\mu\text{g As/l}$) som moderns blod (81). Bröstmjolk innehåller normalt 3-80 nmol/kg (0,2 - 6 $\mu\text{g As/kg}$) (38, 53). Vilka arsenikföreningar som utsöndras i mjölken är ej känt.

Dimerkaptoföreningar, framför allt sådana med närliggande SH-grupper, har förmåga att komplexbinda trevärd arsenik och därigenom påskynda utsöndringen i urin. Djurexperimentella undersökningar har visat att 2,3-dimerkaptopropanol (BAL) som sedan länge har använts för behandling av arsenikförgiftning, ökar upptaget av arsenik i hjärnan (4). Dimerkaptobärnstenssyra (DMSA) och 2,3-dimerkaptopropansulfonsyra (DMPS) ökar ej upptaget av arsenik i hjärnan. Dessutom är båda effektivare än BAL vid arsenikförgiftning, har betydligt lägre toxicitet och är i motsats till BAL, verksamma vid peroral administrering.

3.4 Eliminering

Arsenik utsöndras huvudsakligen via urinen, men utsöndringshastigheten är olika för olika arsenikföreningar. Hos försökspersoner som intagit ^{74}As -arsenat (0,01 $\mu\text{g As(V)/person}$) utsöndrades 38% av dosen inom 48 timmar och 58% inom 5 dygn (169). Utsöndringen följde en 3-exponentiell funktion, 66% utsöndrades med en halveringstid av 2,1 dagar, 30% med en halveringstid av 9,5 dagar och 4% med en halveringstid av 38,4 dagar. Försökspersoner som intagit 500 $\mu\text{g As}$ i form av arsenit (As(III)) utsöndrade 33% i urinen inom 48 timmar och 45% inom 4 dygn (26). Efter intag av samma mängd arsenik i form

av MMA eller DMA utsöndrades ca 75% av dosen i urinen inom 4 dygn.

De i fisk och skaldjur vanligt förekommande organiska arsenikföreningarna arsenobetain och arsenokolin utsöndras snabbt och effektivt i urinen (170, 185). Biologiska halveringstiden är kortare än för oorganisk arsenik.

3.5 Biologiska exponeringsindikatorer

På grund av den korta halveringstiden för arsenik i blod kan koncentrationen i blod sällan användas för att uppskatta exponeringen (178). Vidare finns det ingen enkel metod för att skilja på "fiskarsenik" och metaboliter till oorganisk arsenik i blod, vilket är väsentligt då fiskintag kan medföra höga arsenikhalter i blodet. Sålunda har personer i norska kustkommuner med hög fiskkonsumtion betydligt högre genomsnittliga serumhalter arsenik (0,09 - 0,24 $\mu\text{mol/l}$; 7 - 18 $\mu\text{g/l}$) än personer i norska inlandskommuner (0,01 - 0,04 $\mu\text{mol/l}$; 0,8 - 3,1 $\mu\text{g/l}$) (16).

Arsenikhalten i hår är en bra indikator på exponering för oorganisk arsenik. Oorganisk arsenik, men ej fiskarsenik, binds till keratin i hår (178). Koncentrationen i hår hos personer utan känd exponering för arsenik är oftast under 5 $\mu\text{mol/kg}$ (0,4 mg As/kg) (9, 36, 61), medan yrkesmässigt exponerade kan ha långt över 1 mmol/kg (flera hundra mg As/kg) (36). Det bör noteras att en del av arseniken i hår kan härröra från exogen kontaminering, samt att koncentrationen kan variera över huvudet (33).

Genom den relativt korta halveringstiden för huvuddelen av absorberad arsenik speglar arseniken i urin exponeringen (upptaget) under föregående dagar. På gruppbasis kan totalhalten arsenik i urin ge ett mått på exponeringen för oorganisk arsenik, förutsatt att personerna ej intagit fisk och skaldjur. Eftersom ett enda mål skaldjur kan ge upphov till över 10 $\mu\text{mol/l}$ urin (över tusen $\mu\text{g As/l}$) (133), kan totalhalten arsenik lätt överskatta yrkesmässig exponering för oorganisk arsenik.

Sedan några år tillbaka finns metodik för kvantifiering av metaboliter till oorganisk arsenik, utan inverkan av höga halter "fiskarsenik" (24, 35, 133). Genom behandling av surgjord urin med natriumborohydrid bildas arsiner av oorganisk arsenik, MMA och DMA, vilka kvantifieras med t ex atomabsorptionsspektrofotometri. De olika metaboliterna till oorganisk arsenik (oorganiskt As, MMA och DMA) i urin kan separeras med gaskromatografi (50, 136, 167), jonbyteskromatografi (119, 168), HPLC (30) eller genom behandling med natriumborohydrid och temperaturselektiv förångning av de olika arsinerna efter uppsamling i kylfälla (21, 24).

Halten metaboliter till oorganisk arsenik i urin hos icke yrkesmässigt exponerade personer i Sverige och Finland har rapporterats vara ca 0.1 $\mu\text{mol/g}$ kreatinin (ca 5-10 $\mu\text{g As/g}$ kreatinin) i genomsnitt (179, 187). Intag av fisk och skaldjur kan dock medföra något högre halt arsenikmetaboliter i urinen. Detta beror troligen på förekomst av små mängder oorganisk arsenik i fisk (192). Vissa data tyder på att specifikt DMA, eller möjligen trimetylarsinoxid, kan öka något i urin efter intag av fisk eller skaldjur (177).

Arsingenerering i kombination med atomabsorptionsspektrofotometri har använts för studier av arsenikexponeringen bland svenska smältverksarbetare (186). På gruppbasis förelåg en god korrelation mellan halten arsenikmetaboliter i urin och arsenikhalten i luft, uppmätt med personburen provtagare. Sambanden kan beskrivas med ekvationen $Y = 2,0X + 29 \mu\text{g As/g kreatinin}$. Det yrkeshygieniska gränsvärdet, 30 $\mu\text{g As/m}^3$, skulle således motsvara 89 $\mu\text{g/g}$ kreatinin i urin (1,2 $\mu\text{mol/g}$ kreatinin; 138 $\mu\text{g/l}$ vid specifik vikt 1.019). Resultaten tydde på stora skillnader i exponering (upptag) vid en och samma luftkoncentration. Personer med 10 $\mu\text{g As/m}^3$ i andningszon kunde ha allt från 0,5 till 2,6 $\mu\text{mol/g}$ kreatinin (från 40 till 200 $\mu\text{g As/g}$ kreatinin) i urinen. De höga urinhalterna tyder på peroral exponering på grund av dålig yrkeshygien.

Det bör noteras att de funna sambanden mellan arsenik i luft och arsenik i urin gäller för arseniktrioxid. Motsvarande samband vid inhalation av mer svårösliga arsenikföreningar har ej rapporterats.

Interlaboratoriekontroll av totalhalt arsenik i urin har genomförts vid Centre de Toxicologie du Quebec, Canada (162, 190) samt inom EG-länderna (200). Referensprover för analys av totalhalten arsenik i urin tillverkas av IAEA, NBS och Nycomed, Oslo. Tyvärr finns inga referensprover för arsenikmetaboliter i urin kommersiellt tillgängliga. I en studie rörande koncentration av arsenikmetaboliter i urin från smältverksarbetare användes humanurin spikad med As_2O_5 , MMA och DMA (20:20:60) i tre olika koncentrationsnivåer för kontroll av analysriktighet (186).

4. ALLMÄN TOXIKOLOGI

4.1 Verkningsmekanismer

Vid fysiologiskt pH föreligger oorganisk trevärd arsenik (As(III)) som dissocierad arseniksyrlighet och femvärd arsenik (As(V)) som H_2AsO_4^- och HASO_4^{2-} , vilket har betydelse för upptaget i olika celler och organ. Experimentella studier har t ex visat att As(III) , men ej As(V) , lätt tas upp i levern (99).

As(III) är mycket reaktiv och binds till olika vävnadskomponenter, fr a aktiva SH-grupper (180). Genom sådana reaktioner kan As(III) hämma ett stort antal enzymer, bl a enzym som ingår i mitokondriernas andningsreaktioner (165). Genom att As(III) kan bilda mycket stabila komplex med två närliggande SH-grupper är enzym med ditioler, t ex liponsyra, speciellt känsliga för arsenik. Därför används huvudsakligen ditioler som antidoter vid arsenikförgiftning (4).

As(V) binds i betydligt mindre utsträckning än As(III) till vävnaderna. Arsenatjonerna kan dock ersätta fosfat i flera olika enzymkatalyserade reaktioner (165). En viktig effekt är frikopplingen av mitokondriernas oxidativa fosforilyeringsreaktioner. As(V) ansamlas i mitokondrierna, fr a i njuren (112). Genom den snabba reduktionen av As(V) till As(III) (183) kommer dock exponering för As(V) att ge upphov till samma toxiska effekter som As(III) , om än i något mindre utsträckning.

4.2 Faktorer som påverkar toxiciteten

Metyleringen av oorganisk arsenik i kroppen fungerar som en avgiftningsmekanism. De metylerade metaboliterna har lägre affinitet för vävnaderna och lägre toxicitet än oorganisk arsenik (183). Det är dock oklart i vad mån metyleringen skyddar mot lungcancer orsakad av arsenik som löses ut från inhalede arsenikpartiklar. Faktorer som hämmar metyleringen, t ex ökad dos As(III), Hg²⁺ (27) och lågt proteinintag (182), kan förmodas öka toxiciteten av arsenik. Vidare synes det troligt att det föreligger stor individuell variation i metyleringsförmåga.

Selen har visats skydda mot toxiska effekter av arsenik i vissa system (191), men mekanismen för detta är oklar.

4.3 Allmänna fynd

Akut toxicitet av arsenik beror på kemisk och fysikalisk form. Generellt gäller att trevärd oorganisk arsenik har högre toxicitet än femvärd. LD₅₀ hos mus är ca 0,13 mmol/kg (10 mg/kg) kroppsvikt för arsenit och ca 0,5 mmol/kg (35 mg/kg) kroppsvikt för arsenat (178).

Människor är känsligare för arsenik än flertalet försöksdjur, delvis beroende på sämre avgiftning genom metylering. Ungefär 1-2 mmol (70-150 mg) arsenik som arseniktrioxid (motsvarande 0,01-0,03 mmol/kg eller 1-2 mg/kg kroppsvikt) är dödlig dos för människa (191).

5. ORGANEFFEKTER

5.1 Hud och slemhinnor

Oorganiska arsenikföreningar kan ge upphov till akut dermatit. Sensibilisering har påvisats hos smältverksarbetare exponerade för

huvudsakligen arseniktrioxid (66). Ökad hudpigmentering och palmoplantar hyperkeratos, d v s vårtliknande hudförhårdnader i handflator och fotsulor, kan uppträda efter yrkesmässig exponering för luftburen oorganisk arsenik (56, 142), liksom efter intag via föda, dricksvatten eller läkemedel (46, 57, 174). 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.

5.2 Andningsorgan

Effekter på luftvägarna hos smältverksarbetare har beskrivits i ett flertal rapporter (15, 65, 73, 106, 150). Smältverksarbetare exponerade för luftarsenikhalter som vanligtvis ej överskridit 0,5 mg/m³ (några enstaka värden upp till 7 mg/m³) har uppvisat symptom framför allt i form av inflammation i näsa och svalg samt nässepumperforering (106). Bronkitbesvär och nedsatt lungfunktion, framförallt i form av en ökad residualvolym, förekom också. Det bör dock påpekas att exponeringen inte har varit renodlad till arsenik, bl a har svaveldioxid förekommit.

5.3 Lever

Yrkesmässig exponering för arsenik bland smältverksarbetare och vingårdsarbetare har satts i samband med en ökad dödlighet i levercirros (8, 85, 92). Detta har inte observerats inom andra yrkeskategorier där kraftig arsenikexponering förekommit, t ex bland tillverkare av arsenikhaltiga bekämpningsmedel. Alkoholens roll för uppkomsten av cirros har ej utretts i de aktuella undersökningarna. Bland vingårdsarbetarna förekom sannolikt en icke obetydlig alkoholkonsumtion (85).

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 levercirros

(70, 84, 120). Liknande effekter har iakttagits vid intag av arsenik via dricksvatten (55).

5.4 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 (57). Under någon månad intogs dagligen ca 3,5 milligram As och 130 barn av totalt ca 12 000 exponerade avled. Njurskador förefaller inte ha rapporterats hos arsenikexponerade arbetare, förutom sekundärt till hemolys efter arsinförgiftning.

5.5 Mag-tarmkanal

Akuta förgiftningar efter intag av oorganiska arsenikföreningar i doser motsvarande flera tiotals milligram As karakteriseras initialt av symptom från mag-tarmkanalen, bl a koliksmärtor, kräkningar och diarré. Kräkningarna har beskrivits som projektilartade och diarrén är ofta risvattenliknande (52). Vid höggradig förgiftning kan chock uppträda på grund av vätskeförlusten.

5.6 Hjärta och blodkärl

I en studie av tyska vingårdsarbetare som exponerats för arsenikhaltiga bekämpningsmedel ca 30 år tidigare iaktogs hos över 60% tecken till perifera kärlskador i form av endangitis obliterations med hudatrofi (54). Svenska smältverksarbetare exponerade för arsenik uppvisade en ökad vasospastisk reaktivitet som yttrade sig i ett lågt fingerblodtryck efter nedkylning och en ökad prevalens av Raynauds fenomen, s k "vita fingrar" (88). Den vasospastiska tendensen var opåverkad efter 4-8 veckors avbrott i exponeringen, men föreföll minska efter flera års lägre exponering (89). Arsenikkoncentrationen i luft beräknades till ca 0,5 mg/m³ före 1975 och ca 0,05 mg/m³ därefter.

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 ca 0,1-1 mg/l arsenik (175). I Chile har arsenikhaltigt dricksvatten (ca 0,8 mg/l), som konsumerats under betydligt kortare tid än i Taiwan, givit upphov till Raynaud-fenomen, framför allt hos barn (20). Ett dåligt näringsstatus förelåg sannolikt hos stora delar av de aktuella befolkningarna i Chile och Taiwan vilket kan ha bidragit till de observerade effekterna.

En ökad dödlighet i hjärt-kärlsjukdomar har rapporterats i vissa epidemiologiska undersökningar av smältverksarbetare exponerade för höga halter av luftburen arsenik (8, 95) men resultaten är inte entydiga (80, 151). Det bör observeras att även om en förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdomar i yrkeskohorter jämfört med den allmänna befolkningen ej har påvisats, kan en faktisk riskökning föreligga, som döljs av den s k "healthy worker" effekten.

5.7 Blod och blodbildande organ

Oorganisk arsenik kan påverka de blodbildande organen efter såväl korttids- som långtidsexponering. Hos individer som intagit arsenik via kontaminerat dricksvatten (0,03-3 mg As/l) har reversibel anemi och granulocytopeni iakttagits (172, 176). Benmärgen har hos arsenikförgiftade uppvisat störd bildning av röda blodkroppar och i vissa fall megaloblastiska förändringar (87, 153).

5.8 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 5.4). De effekter som rapporterades var svåra hörselskador och EEG-förändringar (137, 197). Hörselskador har också kopplats till exponering för arsenik bland barn som varit bosatta nära ett

kolkraftverk i Tjeckoslovakien där man använt kol med hög halt av arsenik (13). Sådana effekter har dock ej kunnat verifieras i en annan undersökning av arsenikexponerade barn bosatta i närheten av ett smältverk i USA (118).

5.9 Perifera nervsystemet

Perifera nervskador har observerats bland olika yrkesgrupper där exponering för oorganiska arsenikföreningar förekommit, bl a vid användning av bekämpningsmedel och vid avsvavling av kol (59, 62). Arbetarna uppvisade symptom både från sensoriska och motoriska nerver. I en undersökning av arsenikexponerade smältverksarbetare fann man en korrelation mellan arsenikutsköndring och subklinisk/klinisk neuropati (43). Den genomsnittliga urinkoncentrationen av arsenik i den kraftigast exponerade gruppen angavs till 0,38 mg/l. Hos svenska smältverksarbetare exponerade för arsenik noterades ingen ökad förekomst av neurologiska symptom jämfört med en kontrollgrupp (17). Däremot förelåg ett samband mellan kumulativ arsenikexponering och nedsatt nervledningshastighet. Hos den exponerade gruppen rapporterades en genomsnittlig urinarsenikkoncentration av 0,07 mg/l. En uppföljning fem år senare visade på tilltagande skillnader i nervledningshastigheten mellan exponerade och kontroller, trots att arsenikexponeringen minskat (90).

Även intag av arsenikkontaminerat dricksvatten har satts i samband med störningar i perifera nervers funktion (64). Hos befolkningen i ett område i Kanada med arsenikhalter i intervallet 0,05-1,4 mg/l i dricksvattnet noterades en högre andel patologiska EMG än hos en grupp med lägre halter. Inga neurofysiologiska effekter korrelerade till arsenikintag sågs dock i en befolkning i Alaska med förhöjda arsenikhalter i dricksvatten (86). Här var medelarsenikhalten i vattnet 0,35 mg/l och de högsta värdena nära 5 mg/l.

6. IMMUNOTOXICITET OCH ALLERGIER

Oorganiska arsenikföreningar har givit upphov till hudsensibilisering hos smältverksarbetare (66). Det förefaller som trevärda arsenikföreningar, t ex arseniktrioxid, är mer potenta än femvärda. Det saknas uppgifter om allergiska besvär från andningsorganen hos arsenikexponerade arbetare.

7. MUTAGENICITET, GENOTOXICITET

I flertalet undersökningar av mutagenicitet har oorganiska trevärda och femvärda arsenikföreningar givit negativa resultat, bl a i olika bakterie- och däggdjurcellsystem (108, 115, 158), även om resultaten inte är helt entydiga (83, 126, 135).

Ett flertal experimentella studier visar att både tre- och femvärda oorganiska arsenikföreningar kan inducera olika typer av kromosomskador (1, 37, 129, 149, 188).

En ökad frekvens av kromosomaberrationer i perifera lymfocyter har iakttagits hos arsenikexponerade smältverksarbetare (127, 130), dock var korrelationen till den beräknade individuella exponeringsdosen låg. Även hos vingårdsarbetare och hos patienter som medicinerat med oorganisk trevärd arsenik har en ökad frekvens av kromosomaberrationer iakttagits (128, 149). I en undersökning har en ökad frekvens av systerkromatidutbyten påvisats hos arsenikbehandlade psoriasispatienter (28) vilket ej kunnat verifieras i en annan liknande studie (128).

Flera studier talar för att oorganisk arsenik kan påverka reparationsmekanismerna för DNA. Härigenom skulle en cocarcinogen effekt kunna medieras. Tre- och femvärda oorganiska arsenikföreningar har visats hämma DNA-reparationsaktiviteten efter UV-bestrålning av human- och däggdjursceller samt i bakterier (78, 138, 157, 159). I olika experimentella system har oorganiska arsenikföreningar ökat förekomsten av mutationer och kromosomskador

vid kombinerad behandling med andra agens, t ex UV-ljus och olika alkylerare (93, 94, 171). I andra studier har oorganisk arsenik visat antagonistiska samverkans effekter med genotoxiska agens (12, 134, 141).

8. CARCINOGENICITET

8.1 Humanstudier

Ett stort antal epidemiologiska studier visar att yrkesmässig exponering för oorganisk arsenik kan medföra en ökad risk för lungcancer. Det mest omfattande underlaget härrör från arbetare vid kopparsmältverk utsatta för huvudsakligen trevärd oorganisk arsenik i form av arseniktrioxid (se kapitel 2.1). Data föreligger från bl a Japan (173), Sverige (80) och USA (41, 96). I allmänhet har positiva samband iakttagits mellan olika typer av exponeringsmått för arsenik och lungcancer risk. En beskrivning av kvantitativa dos-responssamband ges i kapitel 10.

Ökade lungcancer risker har även observerats vid exponering för oorganisk arsenik i andra arbetsmiljöer, t ex vid tillverkning och användning av arsenikhaltiga bekämpningsmedel (109, 140, 160). En förhöjd lungcancer risk har rapporterats hos befolkningen nära punktutsläpp av arsenik, främst kopparsmältverk (18, 143) och industrier för tillverkning av bekämpningsmedel (116). Här är resultaten mindre säkra då det gäller den etiologiska betydelsen av arsenik.

Ett fåtal studier har belyst samverkans effekter mellan rökning och yrkesmässig arsenikexponering med avseende på lungcancer. Multiplikativa samband har rapporterats (143), men även mindre uttalade interaktionseffekter (151). En nyligen genomförd studie tyder på att interaktionen ligger mellan en additiv och multiplikativ modell och att den är mindre uttalad hos storrökare (79). Bland rökare förefaller den histologiska bilden vara likartad hos arsenikexponerade smältverksarbetare och kontroller med lungcancer (148).

Icke-rökande smältverksarbetare uppvisade dock en överrepresentation av skivepitel och småcellig cancer jämfört med de icke rökande lungcancerfallen i kontrollgruppen.

Det finns en mängd rapporter som visar på samband mellan exponering för arsenik, framför allt genom intag av dricksvatten (valenstal okänt) eller läkemedel (huvudsakligen trevärd As), och hudcancer. De totala doserna har motsvarat flera gram arsenik. Hudtumörer orsakade av arsenik kan vara av olika slag - Bowen's sjukdom, invasiv skivepitelcancer samt basalcellscancer, som oftast ej metastaserar (163). Vissa hyperkeratoser och benigna tumörer (Bowen's sjukdom) förefaller kunna utvecklas till mer invasiva tumörer. Tumörerna är ofta multipla och lokaliserade till bälgen (46, 199). 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 (63).

Det finns vissa indikationer på samband mellan oorganisk arsenik och cancer i andra organ bl a lever, magsäck, urinvägar, lymfkörtlar och blodbildande organ, men det är ej möjligt att dra några säkra slutsatser angående kausaliteten (31, 32, 191).

International Agency for Research on Cancer (71, 72) har gjort bedömningen att det finns tillräckligt underlag (grupp 1) för att klassificera arsenik som lung- och hudcarcinogen hos människa.

8.2 Djurstudier

Djurexperimentella cancerstudier med oorganiska arsenikföreningar visar delvis motsägelsefulla resultat (143). Vid peroral administrering har flertalet studier givit negativa resultat, både vid test för initiering och promotion. I en undersökning sågs dock en ökad incidens av njurtumörer initierade med dietylnitrosamin hos hanrättor som erhållit natriumarsenit i dricksvattnet (164).

Efter exponering för olika oorganiska arsenikföreningar via intratracheala instillationer har lungtumörer iakttagits hos hamster och råttor (74, 75, 76, 77, 146, 147, 196). Riskökningen var i regel måttlig, utom i en av studierna där kalciumarsenat gavs i en blandning med kalciumhydroxid och kopparsulfat. Lungtumörer har även inducerats hos möss efter perinatal administrering av arseniktrioxid (161).

9. REPRODUKTIONSTOXIKOLOGI

Studier på möss exponerade för arsenit As(III) eller arsenat As(V) under någon av dag 7-18 av dräktigheten tyder på att båda arsenikformerna lätt går över till fostren (102). Vid exponering under tidig dräktighet syntes ansamling av arsenik framför allt i neuroepitel, vid exponering under senare delen av dräktigheten var distributionen av arsenik lik den hos modern. Det synes därför troligt att både ometylerad arsenik och metylerade metaboliter (68) går över till fostret. Hos foster till möss som exponerats för 7 eller 14 mg As(V)/kg under dag 18 var ca 75% av arsenik i fostren i form av DMA (69).

Det finns ett flertal studier rörande missbildningar och embryotoxicitet efter relativt höga engångsdoser (ca 5-12 mg As/kg kroppsvikt) av As(V) till råttor och mus under tiden för organogenes (t ex 11, 67, 121). As(III) har hos mus rapporterats ge liknande teratogena och embryotoxiska effekter som As(V), men i lägre doser (exakt dosnivå osäker; 10). Även inhalation av arseniktrioxid i en koncentration nära 30 mg/m³ har framkallat missbildningar hos möss (122).

Ferm och medarbetare (45) fann inga fosterskadande effekter av 2 mg As(V)/kg kroppsvikt som engångsdos till hamster under dag 8 av dräktigheten, medan 3 mg/kg gav ökad incidens av resorptioner och missbildningar, fr a CNS-effekter. Ferm och Hanlon (44) har använt osmotisk minipump placerad subkutant hos hamster under dag 4-7 av dräktigheten för att erhålla kontinuerlig exponering för natriumar-

senat. Vid undersökning dag 13 (normal partus dag 16) befanns den lägsta dosen, 70 µmol/kg/24 hr under organogenesen, ge ökad frekvens resorptioner och missbildningar (framför allt CNS- och skelettskador).

Det är svårt att dra några slutsatser rörande teratogen dos av arsenik hos människa utifrån redovisade djurdata. Troligen är människan känsligare eftersom de använda gnagarna har effektivare metylering av oorganiska arseniken än människa (183), och DMA har lägre teratogen potential än oorganisk arsenik (68). Det finns endast en rapport om fosterdöd efter intag av arsenik hos människa. Det rörde sig om intag av ca 400 mg As som arseniktrioxid under senare delen av graviditeten (105). Det är dock sannolikt att effekter på fostret kan uppstå vid betydligt lägre exponering. Arsenik passerar lätt placentan, och arsenikkoncentrationen i navelsträngsblod har visats vara ungefär lika som i moderns blod (81).

En ökad missbildningsfrekvens hos barn till kvinnliga anställda vid ett smältverk har rapporterats liksom vissa andra effekter på graviditetsutfallet (131, 132). Det är dock oklart vilken roll arsenikexponering spelat för dessa fynd.

10. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Korttidsexponering för höga doser oorganisk arsenik kan ge upphov till en rad effekter på olika organ. Eftersom effekterna vid långtidsexponering är avgörande för diskussionen av yrkeshygieniskt gränsvärde redovisas här endast sådana samband.

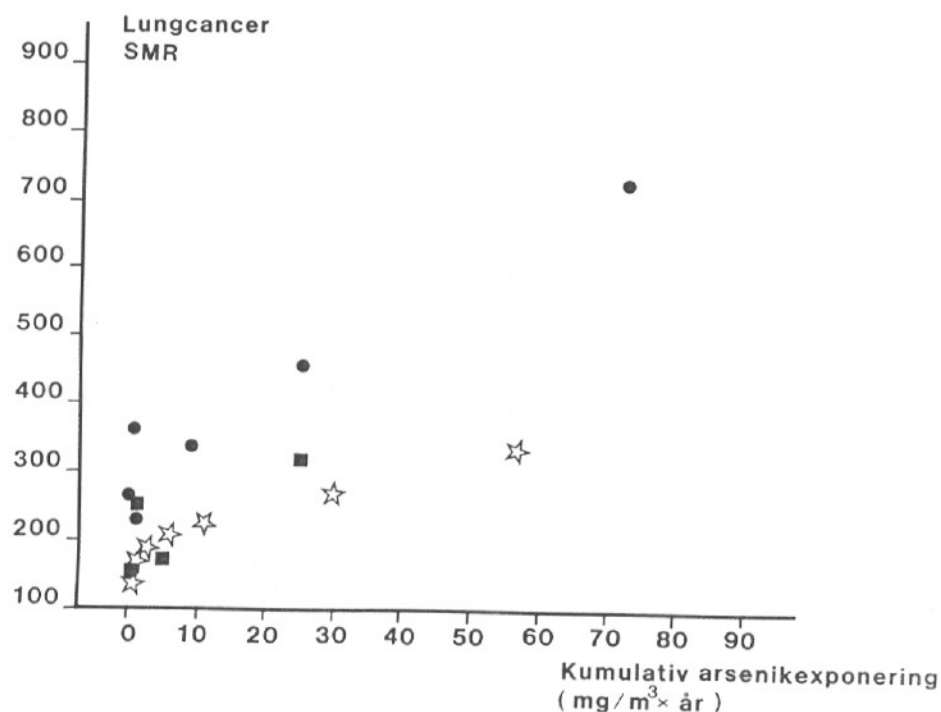
Ökade lungcancerrisker har genomgående observerats vid yrkesmässig exponering för oorganiska arsenikföreningar. Figur 1 visar sambandet mellan kumulativ arsenikexponering (luftkoncentration x tid) och lungcancerrisk i de tre större smältverkskohorter som studerats: Anaconda och Tacoma i USA samt Rönnskärsverken i Sverige (41, 80, 96). Endast de lägre exponeringsgrupperna i Anaconda-och

Rönnskärskohorterna har inkluderats eftersom de har störst intresse för gränsvärdesdiskussionen.

Av figur 1 framgår att lungcancerrisken ökar med stigande kumulativ arsenikexponering. Denna riskökning fortsätter hos de mer högexponerade i Anaconda och Rönnskärskohorterna med SMR-tal i storleksordningen 1000 i grupper med högst exponering (ej i figuren). Det förefaller som om det i smältverkskohorterna föreligger en ökad risk även hos de lägst arsenikexponerade med SMR-tal på ca 150-250 (motsvarande 50-150% riskökning). Denna kan delvis förklaras av att rökvanorna är mer utbredda bland smältverksarbetare än i den allmänna befolkningen som utgjorde jämförelsepopulation (144) och av en kraftigare exponering för andra agens som påverkar lungcancerrisken. Risken för lungcancer förefaller öka linjärt med ökande dos, motsvarande en riskökning av ca 3-10% per mg/m^3 och år som kumulativ arsenikexponering. Här antas riskökningen vara relaterad till bakgrundsrisk enligt en sk relativ riskmodell. Tacomakohorten och delvis även de andra kohorterna indikerar att riskökningen per exponeringsenhet kan vara större i lågdosområdet.

En viss försiktighet bör iakttagas vid jämförelse av SMR-tal mellan olika dosgrupper och studier. SMR-talen beräknas mot bakgrund av sjuklighet (dödlighet) i en referenspopulation som i regel skiljer sig mellan olika studier. Inom en viss studie kan åldersstrukturen variera mellan olika dosgrupper, vilket gör att SMR-talen inte är direkt jämförbara (såvida den underliggande relativa risken inte är konstant över olika åldersgrupper). Ovanstående riskuppskattning baseras som redan nämnts på en linjär relativ riskmodell där ökningen av den relativa risken är direkt relaterad till dosen och detta förhållande antas vid jämförelsen även omfatta olika åldrar och populationer.

Det kumulativa exponeringsmättet innehåller två komponenter: intensitet (luftkoncentration) och duration. Flera studier talar för att intensiteten i arsenikexponeringen är av större betydelse för cancerrisken än durationen (80,97). Sambandsanalysen kan även påverkas av fel i exponeringsuppskattningen, confounding och



Figur 1 Samband mellan kumulativ arsenikexponering och lungcancerrisk (Standardized Mortality Ratio, dvs förhållandet mellan observerat och förväntat antal dödsfall multiplicerat med 100) i tre smältverkskohorter: ■ Anaconda (97) ☆ Tacoma (41) och ● Rönnskärsverken (80).

I Anacondakohorten har exponeringen skattats från mittpunkt i intervall och SMR har sammanvägts från olika anställningskohorter.

interaktion med rökning och olika agwns i arbetsmiljön. Dessa faktorer torde inte kunna förklara de observerade sambanden, men kan vara av betydelse för riskuppskattningen. Betydelsen av arsenikens kemiska form för uppkomst av lungcancer är ej klarlagd.

Dos-responssambanden för andra hälsoeffekter hos yrkesmässigt arsenikexponerade är mindre väl utredda. Av intresse är bl a luftvägsirritation, skador på perifera kärl och nerver, reproduktionseffekter, hudsensibilisering samt tumörer i andra organ än lunga. Det kan inte uteslutas att vissa av dessa effekter kan uppträda vid exponeringsnivåer nära nuvarande gränsvärden.

11. FORSKNINGSBEHOV

Det är väl dokumenterat att oorganisk arsenik avgiftas i kroppen genom metylering till MMA och DMA. Fortsatt forskning behövs för att utreda variationen i metyleringseffektivitet hos befolkningen, orsaker till eventuella skillnader mellan individer samt dosens inverkan på avgiftningen. Sådan kunskap är av betydelse för bedömning av exponering och risk för hälsoeffekter på individnivå. Vissa djurförsök har visat på en initial ansamling av arsenik i olika organ/vävnader vid kontinuerlig exponering. Efter några veckor minskar dock koncentrationen i flera organ. Detta har tolkats som utveckling av tolerans för arsenik. Mekanismen för detta fenomen, samt betydelsen för människor som exponeras för olika arsenikföreningar bör utredas.

Undersökningar har visat att halten arsenikmetaboliter i urin ger ett bra mått på exponeringen för arseniktrioxid. Fortsatta studier behövs för utvärdering av samband mellan urinhalter och exponering för andra arsenikföreningar, fr a sådana med låg löslighet.

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

Det har framkommit delvis motsägelsefulla resultat i epidemiologiska och djurexperimentella undersökningar av carcinogenicitet hos oorganiska arsenikföreningar. Då vissa cytogenetiska undersökningar tyder på att arsenik kan påverka reparationsmekanismerna för DNA, är det önskvärt med fler studier av samverkans effekter mellan arsenik och andra agens, speciellt tobaksrök, i både epidemiologiska och experimentella system.

12. DISKUSSION OCH VÄRDERING

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

Generellt kan sägas att trevärd oorganisk arsenik har högre akutotoxicitet än femvärd. Trevärd arsenik är mycket reaktiv och hämmar en rad olika enzymsystem, medan den femvärd arsenaten kan ersätta fosfat i olika reaktioner. Genom reduktionen av femvärd arsenik till trevärd i kroppen ger exponering för femvärd arsenik i stor utsträckning upphov till samma effekter som exponering för trevärd arsenik.

Vid inhalation av lösliga arsenikföreningar, t ex arseniktrioxid, absorberas merparten relativt snabbt, antingen direkt i andningsvägarna eller i mag-tarmkanalen efter clearance. Partiklar av mer svårlösliga arsenikföreningar, t ex arseniktrisulfid, kalciumarsenat, blyarsenat och galliumarsenid har betydligt längre halveringstid i lungorna. Hur detta påverkar risken för uppkomst av lungcancer är ej känt.

Halten arsenikmetaboliter i urin kan användas som indikator på exponering för oorganisk arsenik. Samband mellan arsenik i urin och arsenik i luft har rapporterats för smältverksarbetare, som exponerats för arseniktrioxid. Motsvarande samband för andra exponeringsformer av arsenik har ej beskrivits.

Vid långvarig exponering för arsenik via andningsvägarna torde lungcancer utgöra den kritiska effekten. För beräkning av cancer-risker vid låga exponeringsdoser används ofta en linjär dos-responskurva med antagandet att något tröskelvärde ej existerar. Denna modell har använts i flera värderingar av oorganisk arsenik och lungcancer (42, 191, 193). Det bör dock betonas att användandet av en sådan modell, särskilt när extrapolering sker till låga doser, endast ger en grov uppskattning av cancerrisken.

Från de tre större kohortstudier av arsenikexponerade smältverksarbetare som beskrivs i kapitel 10 gjordes bedömningen att den relativa lungcancerrisken ökar med ca 3-10% per mg As/m³ och år som kumulativ arsenikexponering. Denna risk är lägre än de uppskattningar som gjordes av OSHA (139) och EPA (42) med en faktor ca 3. Skillnaden beror bl a på att man vid dessa riskuppskattningar inte räknade med att en ökning av "bakgrundsrisk" förelåg hos de lägst arsenikexponerade smältverksarbetarna och att man antog en viss användning av andningsskydd. Om samverkan mellan rökning och arsenikexponering följer en multiplikativ modell, vilket stöds av vissa data, är riskuppskattningen för arsenik oberoende av rökvanor.

Med ovan nämnda riskuppskattning skulle en exponering för arsenik under 50 år vid en nivå av 0,03 mg/m³ motsvara en överrisk för lungcancer på ca 10 procent jämfört med bakgrundsrisk. Vid en livstidsrisk av 4% för lungcancer motsvarar detta en absolut riskökning med ca 0,4 procent. Vid riskuppskattningen har ingen hänsyn tagits till eventuella samverkans effekter mellan arsenik och andra agens i arbetsmiljön eller med tobaksrökning.

Inga slutsatser kan dras beträffande eventuella skillnader i carcinogen aktivitet mellan olika oorganiska arsenikföreningar. Diskussionen om ett gränsvärde måste således tills ytterligare kunskap nås gälla oorganisk arsenik som sådant utan differentiering mellan olika former.

13. SAMMANFATTNING

Göran Pershagen, Marie Vahter. Arsenik utom arsenikväte. Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 94. Arbete och Hälsa 1991:9, sid 1-53.

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant för fastställande av yrkeshygieniskt gränsvärde för oorganisk arsenik, utom arsenikväte. Vid långvarig exponering för arsenik via andningsvägarna torde lungcancer utgöra den kritiska effekten. Epidemiologiska undersökningar bland smältverksarbetare tyder på att den relativa lungcancerrisken ökar med ca 3-10% per mg As/m³ och år som kumulativ arsenikexponering. Detta innebär att en exponering för arsenik under 50 år vid en nivå av 0,03 mg/m³ motsvarar en överrisk för lungcancer på ca 10 procent i förhållande till bakgrundsrisk. Ingen hänsyn har tagits till eventuella samverkans effekter mellan arsenik och andra agens i arbetsmiljön eller med tobaksrökning.

200 referenser.

Nyckelord: oorganisk arsenik, arseniktrioxid, arseniktrisulfid, galliumarsenid, hygieniskt gränsvärde, exponering, lufthalter, urinhalter, exponeringsindikatorer, metabolism, metylering, avgiftning, lungcancer, hudcancer, kärlskador, neuropati, DNA-reparation, kromosomaberrationer.

14. SUMMARY

Göran Pershagen, Marie Vahter. Inorganic arsenic, except arsine. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits 94. Arbete och Hälsa 1991:9, pp 1-53.

The document constitutes a survey of the literature on inorganic arsenic (except arsine, to be used as background for discussion on occupational exposure limit values. Lung cancer is considered the critical effect following long-term exposure to airborne arsenic. Data from epidemiologic studies on smelter workers suggest that the risk for lung cancer increases 3-10% per mg As/m³ and year of exposure. Thus, 50 years of exposure to 0.03 mg As/m³ would correspond to an excess lung cancer risk of about 10% compared with the background rate. Interactions between arsenic exposure and other environmental pollutants or smoking have not been considered in the risk estimation.

In Swedish, 200 references.

Key words: inorganic arsenic, arsenic trioxide, arsenic trisulphide gallium arsenide, occupational exposure, occupational exposure limits, air, urine, indicator of exposure, metabolism, methylation, detoxication, lung cancer, skin cancer, vascular disease, neuropathy, DNA-repair, chromosomal aberrations.

REFERENSER

- 1 Andersen O, Rönne M, Nordberg G F. Effects of inorganic metal salts on chromosome length in human lymphocytes. Hereditas 98 (1983) 65-70.
- 2 Andersson L, Wingren G. Glasbruk - luftmätningar och metallanalys av slagg från glasblåsarpipor. 36. Nordiska arbetsmiljömötet, Reykjavik 1987.
- 3 Antonsson A-B, Lundberg B. Kemiska hälsorisker vid tryckimpregnering. En studie av 3 CCA- och 3 kreosotimpregnerande företag. Institutet för vatten- och luftvårdsforskning, Stockholm (1985).
- 4 Aposhian H V, Carter D E, Hoover T D, Hsu C, Maiorino R, Stine E. DMSA, DMPS and DMPA - as arsenic antidotes. Fund Appl Toxicol 4 (1984) 58-70.
- 5 Appel B R, Tokiwa Y, Hoffer E M. Efficiency of filter sampling for arsenic in the atmosphere. Atmosph Environ 18 (1984) 219-222.
- 6 Arbetarskyddsverket. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden. Arbete och Hälsa 20 (1981).
- 7 Arvidsson L. Occupational exposure to airborne particulates in glass manufacturing industry. In International Symposium on the Control of Air Pollution in the Working Environment. Stockholm, 6-8 september 1977. Liber Tryck, Stockholm 1978.

- 8 Axelson 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.
- 9 Baker E L, Hayes C G, Landrigan P J, Handke J L, Leger R T, Housworth W J, Harrington J M. A nationwide survey of heavy metal absorption in children living near primary copper, lead and zinc smelters. *Am J Epidemiol* 106 (1977) 261-273.
- 10 Baxley M N, Hood R D, Vedel G C, Harrison W P, Szczech G M. Prenatal toxicity of orally administered sodium arsenite in mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 26 (1981) 749-756.
- 11 Beaudoin A R. Teratogenicity of sodium arsenate in rats. *Teratology* 10 (1974) 153-158.
- 12 Beckman L, Nordenson I. Interactions between some common genotoxic agents. *Hum Hered* 36 (1986) 397-401.
- 13 Bencko V, Symon K. Health aspects of burning coal with a high arsenic content. *Environ Res* 13 (1977) 378-385.
- 14 Bencko V, Dvorak V, Symon K. Organ retention of parenterally administered arsenic (labelled with ⁷⁴As) in mice preliminary exposed to the element in drinking water: A study in arsenic tolerance. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 17 (1973) 165-168.
- 15 Birmingham D J, Key M M, Holaday D A, Perrone V B. An outbreak of arsenical dermatosis in a mining community. *Arch Dermatol* 91 (1965) 457-464.
- 16 Blekastad V, Jonsen J, Steinnes E, Helgeland K. Concentrations of trace elements in human blood serum from different places in Norway determined by neutron activation analysis. *Acta Med Scand* 216 (1984) 25-9.
- 17 Blom S, Lagerkvist B, Linderholm H. Arsenic exposure to smelter workers. Clinical and neurophysiological studies. *Scand J Work Environ Health* 11 (1985) 265-269.
- 18 Blot W J, Fraumeni J F. Arsenical air pollution and lung cancer. *Lancet* 2 (1975) 142-144.
- 19 Boliden Metall AB. Immissionsmätningar kring Boliden Metall AB. Inlaga till koncessionsnämnden i juni 1985. Kapitel 4 (1985) Omgivningsundersökningar.
- 20 Borgono J M, Vincent 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.
- 21 Braman R S, Johnson D L, Foreback C C, Ammons J M, Bricker J L. Separation and determination of nanogram amounts of inorganic arsenic and methylarsenic compounds. *Anal Chem* 49 (1977) 621.
- 22 Brune D, Nordberg G F, Wester P O, Bivered B. Accumulation of heavy metals in tissues of industrially exposed workers. In *Nuclear Activation Techniques in the Life Sciences*, p 643, IAEA-SM-227/12, International Atomic Energy Agency, Vienna 1979.
- 23 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.
- 24 Buchet J P, Lauwerys R, Roels H. Comparison of several methods for the determination of arsenic compounds in water and in urine. *Int Arch Occup Environ Health* 46 (1980) 11-29.

- 25 Buchet J P, Lauwerys R, Roels H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 48 (1981a) 111-118.
- 26 Buchet J P, Lauwerys R, Roels H. Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single dose of sodium arsenite, monomethylarsonate or dimethylarsinate in man. *Int Arch Occup Environ Health* 48 (1981b) 71-79.
- 27 Buchet J P, Lauwerys R. Study of inorganic arsenic methylation by rat liver in vitro: Relevance for the interpretation of observations in man. *Arch Toxicol* 57 (1985) 125-129.
- 28 Burgdorf W, Kurvink K, Cervenka J. Elevated sister chromatid exchange rate in lymphocytes of subjects treated with arsenic. *Hum Genet* 36 (1977) 69-72.
- 29 Cant S M, Legendre L A. Assessment of occupational exposure to arsenic, copper and lead in a western copper smelter. *Am Ind Hyg Assoc J* 43 (1982) 223-226.
- 30 Chana B S, Smith N J. Urinary arsenic speciation by high-performance liquid chromatography/atomic absorption spectrometry for monitoring occupational exposure to inorganic arsenic. *Analytica Chimica Acta* 197 (1987) 177-186.
- 31 Chen C-J, Chuang Y-C, Lin T-M, Wu H-Y. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: High-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Research* 45 (1985) 5895-5899.
- 32 Chen C-J, Chuang Y-C, You S-L, Lin T-M, Wu H-Y. A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease area in Taiwan. *Br J Cancer* 53 (1986) 399-405.
- 33 Cornelis R. Neutron activation analysis of hair, failure of a mission. *J Radioanal Chem* 15 (1973) 305-316.
- 34 Costello R J, Eller P M, Hull R D. Measurement of multiple inorganic arsenic species. *Am Ind Hyg Assoc J* 44(1) (1983) 21-28.
- 35 Crecelius E A. Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environ Health Perspect* 19 (1977) 147-150.
- 36 Cross J D, Dale I M, Leslie A C D, Smith H. Industrial exposure to arsenic. *Journal of Radioanalytical Chemistry* vol 48 (1979) 197-208.
- 37 Crossen P. Arsenic and SCE in human lymphocytes. *Mutat Res* 119 (1983) 415-419.
- 38 Dang H S, Jaiswal D D, DaCosta H, Somasundaram S. Determination of trace elements in human milk and commercial milk formulae using neutron activation and radiochemical separation. *Journal of Radioanalytical Chemistry* vol 70 No 1-2 (1982) 163-174.
- 39 Du Pont O, Ariel I, Warren S L. The distribution of radioactive arsenic in the normal and tumor-bearing (Brown-Pearce) rabbit. *Am J Syph Gonorrhoea Vener Dis* 26 (1941).
- 40 Edmonds J S, Francesconi K A. Transformations of arsenic in the marine environment. *Experientia* 43 (1987) 553-557.
- 41 Enterline P E, Henderson V.L, Marsh G M. Exposure to arsenic and respiratory cancer. *Amer J Epidemiol* 125 (1987) 929-938.
- 42 EPA. Health assessment document for inorganic arsenic. US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC 1984.

- 43 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.
- 44 Ferm V H, Hanlon D P. Constant rate exposure of pregnant hamsters to arsenate during early gestation. *Raviron Res* 37 (1985) 425-432.
- 45 Ferm V H, Saxon A, Smith B M. The teratogenic profile of sodium arsenate in the golden hamster. *Arch Environ Health* 22 (1971) 557-560.
- 46 Fierz U. Katamnestische Untersuchungen über die Nebenwirkungen der Therapie mit anorganischem Arsen bei Hautkrankheiten. *Dermatologica* 131 (1965) 41-58.
- 47 Fishbein L. Overview of analysis of carcinogenic and/or mutagenic metals in biological and environmental samples I. Arsenic, beryllium, cadmium, chromium and selenium. *Int J Environ and Anal Chem* vol 17 (1984) 113-170.
- 48 Fjeldstad P E, Fyri M, Nielsen E, Thomassen Y. Analyse av metaller på støvfilter fra arbeidsatmosfære. Nordisk interlaboratoriekontroll. Arbeidsforskningsinstituttene. Yrkeshygienisk Institutt, Oslo (1983).
- 49 Foa V, Colombi A, Maroni M, Buratti M, Calzaferri G. The speciation of the chemical forms of arsenic in the biological monitoring of exposure to inorganic arsenic. *Sci Total Environ* 34 (1984) 241-259.
- 50 Fukui S, Hirayama T, Nohara M, Sakagami Y. Gaschromatographic determination of dimethylarsenic acid in aqueous samples. *Talanta* 28 (1981) 402-404.
- 51 Fyri M, Thomassen Y. Arsen- og blyeksponering ved krystallglassproduksjon. Nordiska yrkeshygieniska mötet, Åbo 1981, p 196.

- 52 Goodman L, Gilman A. *The Pharmacological basis of therapeutics*. McMillan, New York 1955.
- 53 Grimanis A P, Vassilaki-Grimani M, Alexiou D, Papadatos C. Determination of seven trace elements in human milk, powdered cow's milk and infant foods. In *Proceedings of a Symposium. Nuclear Activation Techniques in the Life Sciences*, Vienna 1978. International Atomic Energy Agency, Vienna 1979, pp 241-253.
- 54 Grobe J-W. Periphere Durchblutungsstörungen und Akrocyanose bei arsengeschädigten Moselwinzern. *Berufsdermatosen* 24 (1976) 78-84.
- 55 Guha Mazumder D N, Chakraborty A K, Ghose A, Gupta J D, Chakraborty D P, Dey S B, Chattopadhyay N. Chronic arsenic toxicity from drinking tubewell water in rural West Bengal. *Bulletin of the World Health Organization* 66 (1988) 499-506.
- 56 Hamada T, Horiguchi S. Occupational chronic arsenical poisoning. On the cutaneous manifestations. *Jpn J Ind Health* 18 (1976) 103-115.
- 57 Hamamoto E. Infant arsenic poisoning by powdered milk. *Nihon Iji Shimpo* 1649 (1955) 3-12.
- 58 Hanlon R D, Harrison W P, Vedel G C. Evaluation of arsenic metabolites for prenatal effects in the hamster. *Bull Environ Contam Toxicol* 29 (1982) 679-687.
- 59 Hara I, Hashimoto K, Miyazaki K, Sunada K. A case report on multiple neuritis arsenic poisoning. *Saigai Igaku* 11 (1968) 84-90.
- 60 Harrison R J. Gallium arsenide. State of the art reviews: *Occupational Medicine* 1 (1986) 49-58.

- 61 Hartwell T D, Handy R W, Harris B S, Williams S R. Heavy metal exposure in populations living around zinc and copper smelters. *Archives of Environmental Health*, vol 38 (No 5) (1983) 284-295.
- 62 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) 402-409.
- 63 Hill A B, Fanning 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.
- 64 Hindmarsh J T, McLetchie O R, Heffernan L P M, Hayne O A, Ellenberger H A, McCurdy R F, Thieboux H J. Electro-myographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism. *J Anal Toxicol* 1 (1977) 270-276.
- 65 Hine C H, Pinto S S, Nelson K W. Medical problems associated with arsenic exposure, *J Occup Med* 19 (1977) 391-396.
- 66 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 Suppl. 26 (1951) 1-214.
- 67 Hood R D, Thacker G T, Patterson B L. Prenatal effects of oral versus intraperitoneal sodium arsenate in mice. *J Environ Pathol Toxicol* 1 (1978) 857-864.
- 68 Hood R D, Harrison W P, Vedel G C. Evaluation of arsenic metabolites for prenatal effects in the hamster. *Bull Environ Contam Toxicol* 29 (1982) 679-687.
- 69 Hood R D, Vedel-Macranders G C, Zaworotko M J, Tatum F M, Meeks R G. Distribution, metabolism and fetal uptake of pentavalent arsenic in pregnant mice following oral or intraperitoneal administration. *Teratology* 35 (1987) 19-25.
- 70 Huet P-M, Guillaume E, Cote J, Le'Gare' A, Lavoie P, Viallet A. Noncirrhotic presinusoidal portal hypertension associated with chronic arsenic intoxication. *Gastroenterology* 68 (1975) 1270-1277.
- 71 IARC. Arsenic and Arsenic Compounds. In IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some Metals and Metallic Compounds, volume 23. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1980.
- 72 IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, supplement 7. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1987.
- 73 Ishinishi N. Review on toxicity of arsenic and arsenic compounds. *Nippon Rinsho* 31 (1973) 75-83.
- 74 Ishinishi N, Kodama Y, Nobutomo K, Hisanaga A. Preliminary experimental study on carcinogenicity of arsenic trioxide in rat lung. *Environ Health Perspect* 19 (1977) 191-196.
- 75 Ishinishi N, Mizunoe M, Inamasu T, Hisanaga A. Experimental study on carcinogenicity of beryllium oxide and arsenic trioxide to the lung of rats by an intratracheal instillation. *Fukuoka Acta Medica* 71 (1980) 19-26.
- 76 Ishinishi N, Yamamoto A, Hisanaga A, Inamasu T. Tumorigenicity of arsenic trioxide to the lungs in Syrian golden hamsters by intermittent instillations. *Cancer Letters* 21 (1983) 141-147.

- 77 Ivankovic S, Eisenbrand G, Preussman R. Lung carcinoma induction in bd rats after a single intratracheal instillation of an arsenic-containing pesticide mixture formerly used in vineyards. *Int J Cancer* 24 (1979) 786-788.
- 78 Jung E. Molekularbiologische Untersuchungen zur chronischen Arsenvergiftung. *Z Haut Geschlechtskr* 46 (1971) 35-36.
- 79 Järup L, Pershagen G. Arsenic exposure, smoking and lung cancer in smelter workers - A case-control study. Manuskript (under bedömning).
- 80 Järup L, Pershagen G, Wall S. Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. *Amer J Ind Med* 15 (1989) 31-41.
- 81 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*, Columbia University of Missouri Press pp 252-256 (1977).
- 82 Kemikalieinspektionen. Kemikalieinspektionens förteckning över bekämpningsmedel mm, Allmänna förlaget, Stockholm (1989).
- 83 Kharab P, Singh I. Genotoxic effects of potassium dichromate, sodium arsenite, cobalt chloride and lead nitrate in diploid yeast. *Mutat Res* 155 (1985) 117-120.
- 84 Knolle J, Förster E, Rössner A, Themann H, Höhn P, Meyer B, Büschenfelde K-H. Die nichtzirrhrotische portale Fibrose (hepatoportale Sklerose) nach chronischer Arsen Vergiftung. *Dtsch. Med Wochenschr* 99 (1974) 903-908.
- 85 Koelsch F. Die beruflichen Arsenschäden im Weinbau und in den gewerblichen Betrieben. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 16 (1958) 405-438.
- 86 Kreiss K, Zack M M, Feldman R G, Niles C A, Chirico-Post J, Sax D S, Landrigan P J, Boyd M H, Cox D H. Neurologic evaluation of a population exposed to arsenic in Alaskan well water. *Arch Environ Health* 38 (1983) 111-121.
- 87 Kyle R A, Pease G L. Hematologic aspects of arsenic intoxication. *N Engl J Med* 273 (1965) 18-23.
- 88 Lagerkvist B, Linderholm H, Nordberg G F. Vasospastic tendency and Raynaud's phenomenon in smelter workers exposed to arsenic. *Environ Res* 39 (1986) 465-474.
- 89 Lagerkvist B, Linderholm H, Nordberg G F. Arsenic and Raynaud's phenomenon. *Int Arch Occup Environ Health* 60 (1988) 361-364.
- 90 Lagerkvist B, Zetterlund B. Exposure of smelter workers to arsenic. A five-year follow-up study on clinical and neurophysiological effects. *Int Arch Occup Environ Health*, (under tryckning).
- 91 Lao R C, Thomas R S, Teichman T, Dubois L. Efficiency of collection of arsenic trioxide in high volume sampling. *The Science of the Total Environment* 2 (1974) 373-379.
- 92 Lee A M, Fraumeni J F. Arsenic and respiratory cancer in man: an occupational study. *J Natl Cancer Inst* 42 (1969) 1045-1052.
- 93 Lee T-C, Huang R-Y, Jan K Y. Sodium arsenite enhances the cytotoxicity, clastogenicity and 6-thioguanine-resistant mutagenicity of ultraviolet light in Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res* 148 (1985) 83-89.
- 94 Lee T-C, Lee K C, Tzeng Y J, Huang R Y, Jan K Y. Sodium arsenite potentiates the clastogenicity and mutagenicity of DNA crosslinking agents. *Environ Mutag* 8 (1986) 119-128.

- 95 Lee-Feldstein A. Arsenic and respiratory cancer in humans: follow-up of copper smelter employees in Montana. *J Natl Cancer Inst* 70 (1983) 601-610.
- 96 Lee-Feldstein A. Cumulative exposure to arsenic and its relation-ship to respiratory cancer among copper smelter employees. *J Occup Medicine* 28 (1986) 296-302.
- 97 Lee-Feldstein A. A comparison of several measures of exposure to arsenic. Matched case-control study of copper smelter employees. *Amer J Epidemiol* 129 (1989) 112-124.
- 98 Leffler P, Gerhardsson L, Brune D, Nordberg G F. Lung retention of antimony and arsenic in hamsters after the intratracheal instillation of industrial dust. *Scand J Work Environ Health* 10 (1984) 245-251.
- 99 Lerman S.A., Clarkson T W, Gerson R J. Arsenic uptake and metabolism by liver cells is dependent on arsenic oxidation state. *Chem-Biol Interact* 45 (1983) 401-406.
- 100 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.
- 101 Lindgren A, Vahter M, Dencker L. Autoradiographic studies on the distribution of arsenic in mice and hamster administered ⁷⁴As-arsenite or -arsenate. *Acta Pharmacol Toxicol* 51 (1982) 253-365.
- 102 Lindgren A, Danielsson B R G, Dencker L, Vahter M. Embryotoxicity of arsenite and arsenate: distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells in vitro. *Acta Pharmacol Toxicol* 54 (1984) 311-320.
- 103 Lindroos L. Exponering för trädamm från tryckimpregnerat

- virke. 32. Nordiska yrkeshygieniska mötet, Stockholm 19
- 104 Lovell M A, Farmer J G. Arsenic speciation in urine humans intoxicated by inorganic arsenic compounds. *H Toxicol* 4 (1985) 203-214.
- 105 Lugo G, Cassidy G, Palmisano P. Acute maternal ars intoxication with neonatal death. *Am J Dis Child* 117 (1 328-330.
- 106 Lundgren K D. Damages in the respiratory organs of worker a smeltery. *Nord Hyg Tidskr* 3 (1954) 66-82 (in Swedish)
- 107 Lynn C, Colovos G, Garland D, Jamin M E, Klenck M, Lon Analytical methods evaluation and validation, Rock International Corporation, Final Report, (1981) N Contract 210-79-0060.
- 108 Löfroth G, Ames B N. Mutagenicity of inorganic compound Salmonella typhimurium: arsenic, chromium and selenium. *M Res* 53 (1978) 65-66.
- 109 Mabushi K, Lilienfeld A M, Snell L M. Lung cancer a pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. *Environ Health* 34 (1979) 312-319.
- 110 Mappes R. Experiments on the excretion of arsenic in ur *Int Arch Occup Environ Health* 40 (1977) 267-272 (in Germ
- 111 Marafante E, Vahter M. Solubility, retention and metabo of intratracheally and orally administered inorganic ars compounds in the hamster. *Environ Res* 42 (1987) 72-82.
- 112 Marafante E, Rade J, Sabbioni E. Intracellular interac and metabolic fate of arsenite in the rabbit. *Clin Toxicology* 18 (1981) 1335-1341.

- 113 Marafante E, Vahter M, Envall J. The role of the methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. *Chem -Biol Interact* 56 (1985) 225-238.
- 114 Marafante E, Lundborg M, Vahter M, Camner P. Dissolution of two arsenic compounds by rabbit alveolar macrophages in vitro. *Fund Appl Toxicol* 8 (1987) 382-388.
- 115 Marzin D R, Phi H V. Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA 102. *Mutat Res* 155 (1985) 49-51.
- 116 Matanoski G, Landau E, Tonascia J, Lazar C, Elliot E, McEnroe W, King K. Cancer mortality in an industrial area of Baltimore. *Environ Res* 25 (1981) 8-28.
- 117 McBride B C, Merilees H, Cullen W R, Pickett W. Anaerobic and aerobic alkylation of arsenic. In Brinckman F E and Bellama J M (Eds), *Organometals and organometalloids*, pp 94-115, American Chemistry Society, Washington D.C. (ACS Symp Ser 82) (1978).
- 118 Milham S. Studies of morbidity near a copper smelter. *Environ Health Perspect* 19 (1977) 131-132.
- 119 Morita M, Uehiro T, Fuwa K. Determination of arsenic compounds in biological samples by liquid chromatography with inductively coupled argon plasma - atomic emission spectrometric detection. *Anal Chem* 53 (1981) 1806-1808.
- 120 Morris J S, Schmid M, Newman S, Scheuer P J, Sherlock S. Arsenic and noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 64 (1974) 86-94.
- 121 Morrissey R E, Mottet N K. Arsenic-induced exencephaly in the mouse and associated lesions during neurulation. *Teratology* 28 (1983) 399-411.

- 122 Nagymajtenyi L, Selypes A, Berencsi G. Chromosomal aberrations and fetotoxic effects of atmospheric exposure in mice. *J Appl Toxicol* 5 (1985) 61-63.
- 123 NIOSH. U.S. Department of Health, Education and Welfare: NIOSH Manual of Analytical Methods, vol 3, Method S309. NIOSH, Division of Physical Sciences and Engineering, Cincinnati, OH (1977).
- 124 NIOSH, Division of Physical Sciences and Engineering, Cincinnati, OH (1981).
- 125 NIOSH. U.S. Department of Health and Human Services: NIOSH Manual of Analytical Methods, vol 7, Method P & CAM 346 (Revised). NIOSH, Division of Physical Sciences and Engineering, Cincinnati, OH (1982).
- 126 Nishioka H. Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res* 31 (1975) 185-189.
- 127 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.
- 128 Nordenson I, Salmonsson S, Brun E, Beckman G. Chromosome aberrations in psoriatic patients treated with arsenic. *Hum Genet* 48 (1979) 1-6.
- 129 Nordenson I, Sweins A, Beckman L. Chromosomal aberrations in cultured human lymphocytes exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Scand J Work Environ Health* 7 (1981) 277-281.
- 130 Nordenson I, Beckman L. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. VII. Reanalysis and follow-up of chromosomal aberrations in workers exposed to arsenic. *Hereditas* 96 (1982) 175-181.

- 131 Nordström S, Beckman L, Nordenson I. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. V. Spontaneous abortion among female employees and decreased birth weight in their offspring. *Hereditas* 90 (1979a) 291-296.
- 132 Nordström S, Beckman L, Nordenson I. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. VI. Congenital malformations. *Hereditas* 90 (1979b) 297-302.
- 133 Norin H, Vahter M. A rapid method for the selective analysis of total urinary metabolites of inorganic arsenic. *Scand J Work Environ Health* 7 (1981) 38-44.
- 134 Nunoshiba T, Nishioka H. Sodium arsenite inhibits spontaneous and induced mutations in *Escherichia coli*. *Mut Res* 184 (1987) 99-105.
- 135 Oberly T J, Piper C E, McDonald D S. Mutagenicity of metal salts in the L5178y mouse lymphoma assay. *J Toxicol Environ Health* 9 (1982) 367-376.
- 136 Odanaka Y, Tsuchiya N, Matano O, Goto S. Determination of inorganic arsenic and methylarsenic compounds by gas chromatography and multiple ion detection mass spectrometry after hydride generation -heptane cold trap. *Anal Chem* 55 (1983) 929-932.
- 137 Ohira M, Aoyama H. Epidemiological studies on the Morinaga powdered milk poisoning incident. *Jpn J Hyg* 27 (1972) 500-531
- 138 Okui T, Fujiwara Y. Inhibition of human excision DNA repair by inorganic arsenic and the co-mutagenic effect in V79 Chinese hamster cells. *Mutat Res* 172 (1986) 69-76.
- 139 OSHA. Occupational exposure to inorganic arsenic. Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labour, Washington D.C. 1983.
- 140 Ott M G, Holder B B, Gordon H L. Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch Environ Health* 29 (1974) 250-255.
- 141 Paschin Y V, Kozachenko V I, Toropzev S N. Suppression by arsenic trioxide of the induction of mutations in the mouse bone-marrow and male germ cells by an alkylating agent. *Intern J Environ Studies* 21 (1983) 317-324.
- 142 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.
- 143 Pershagen G. The carcinogenicity of arsenic. *Environ Health Perspect* 40 (1981) 93-100.
- 144 Pershagen G. Lung cancer mortality among men living near an arsenic-emitting smelter. *Amer J Epidemiol* 122 (1985) 684-694.
- 145 Pershagen G, Lind B, Björklund N-E. Lung retention and toxicity of some inorganic arsenic compound. *Environ Res* 29 (1982) 425-434.
- 146 Pershagen G, Nordberg G, Björklund N-E. Carcinomas of the respiratory tract in hamsters given arsenic trioxide and/or benzo[a]pyrene by the pulmonary route. *Environ Res* 34 (1984) 227-241.
- 147 Pershagen G, Björklund N-E. On the pulmonary tumorigenicity of arsenic trisulfide and calcium arsenate in hamsters. *Cancer Letters* 27 (1985) 99-104.

- 148 Pershagen G, Bergman F, Klominek J, Damber L, Wall S. Histological types of lung cancer among smelter workers exposed to arsenic. *Brit J Ind Med* 44 (1987) 454-458.
- 149 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.
- 150 Pinto S S, McGill C M. Arsenic trioxide exposure in industry. *Ind Med Surg* 22 (1953) 218-287.
- 151 Pinto S S, Henderson V, Enterline P E. Mortality experience of arsenic-exposed workers. *Arch Environ Health* 33 (1978) 325-331.
- 152 Pomroy C, Charbonneau S M, McCullough R S, Tam, G K H. Human retention studies with ⁷⁴As. *Toxicol Appl Pharmacol* 53 (1980) 550-556.
- 153 Pralle H, Manz F. Influence of chronic arsenic poisoning on bone marrow morphology. *Blut* 50 (1985) 51-54.
- 154 Robinson A L. GaAs readied for high-speed microcircuits. *Science* 219 (1983) 275-277.
- 155 Rosén G, Rudling J. Kemiska hälsorisker vid träimpregnering. Undersökningsrapport 13. Arbetarskyddsstyrelsen (1980).
- 156 Rosner M H, Carter D E. Metabolism and excretion of gallium arsenide and arsenic oxides by hamsters following intratracheal instillation. *Fundamental and Applied Toxicology* 9 (1987) 730-737.
- 157 Rossman T G, Meyn M S, Troll W. Effects of arsenite on DNA repair in *Escherichia coli*. *Environ Health Perspect* 19 (1977) 229-233.

- 158 Rossman T G, Stone D, Molina M, Troll W. Absence of arsenite mutagenicity in *E. coli* and Chinese hamster cells. *Environ Mutagen* 2 (1980) 371-379.
- 159 Rossman T G. Enhancement of UV-mutagenesis by low concentrations of arsenite in *E. coli*. *Mutat Res* 91 (1981) 207-211.
- 160 Roth F. Über den Bronchialkrebs arsenigeschädigter Winzer. *Virchows Arch* 331 (1958) 119-137.
- 161 Rudnay P, Börzsönyi M. The tumorigenic effect of treatment with arsenic trioxide. *Magyar Onkologia* 25 (1981) 73-77.
- 162 Savoie J Y, Weber J P. Evaluating laboratory performance via an interlaboratory comparison program for toxic substances in blood and urine. Proceedings of 2nd International Conference on the Clinical Chemistry and Chemical Toxicology of Metals, Montreal, Canada (1983).
- 163 Shannon R L, Strayer D S. Arsenic-induced skin toxicity. *Human Toxicol* 8 (1989) 99-104.
- 164 Shirachi D Y, Johansen M G, McGowan J P, Tu S-H. Tumorigenic effect of sodium arsenite in rat kidney. *Proc West Pharmacol Soc* 26 (1983) 413-415.
- 165 Squibb K S, Fowler B A. The toxicity of arsenic and its compounds. In Fowler B A (Ed), *Biological and environmental effects of arsenic*. Topics in environmental health, vol 6, Elsevier, Amsterdam 1983.
- 166 Svenska träskyddsinstitutet. Träskydd. Aktuellt från träskyddsinstitutet, Nr 2, impregneringsstatistik 1987. Svenska träskyddsinstitutet, Stockholm (1987).
- 167 Talmi Y, Bostick D T. Determination of alkylarsenic acids in pesticide and environmental samples by gas chromatography

- with a microwave emission spectrometric detection system. Anal Chem 47 (1975) 2145.
- 168 Tam G K H, Charbonneau S M, Bryce F, Lacroix G. Separation of arsenic metabolites in dog plasma and urine following intravenous injection of ⁷⁴As. Anal Biochem 86 (1978) 505-511.
- 169 Tam G K H, Charbonneau S M, Bryce F, Pomroy C, Sandi E. Metabolism of inorganic arsenic (⁷⁴As) in humans following oral ingestion. Toxicol Appl Pharmacol 50 (1979) 319-322.
- 170 Tam G K H, Charbonneau S M, Bryce F, Sandi E. Excretion of a single oral dose of fish-arsenic in man. Bull Environ Contam Toxicol 28 (1982) 669-673.
- 171 Taylor R T, Stewart S A, Hanna M L. Cocytotoxicity/ comutagenicity of arsenic in a Chinese hamster ovary triple auxotroph. Trace Subst Environ Health 18 (1984) 64-77.
- 172 Terada H, Sasagawa T, Saito H, Shirata H, Seikiya T. Chronic arsenical poisoning and hematopoietic organs. Acta Med Biol 9 (1960) 279-292.
- 173 Tokudome S, Kuratsune M A. A cohort study on mortality from cancer and other causes among workers at a metal refinery. Int J Cancer 17 (1976) 310-317.
- 174 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.
- 175 Tseng W-P. Effects and dose-response relationships of skin cancer and Blackfoot disease with arsenic. Environ Health Perspect 19 (1977) 109-119.
- 176 Tsuchiya K. Various effects of arsenic in Japan depending on type of exposure. Environ Health Perspect 19 (1977) 35-42.
- 177 Vahter M. Environmental and occupational exposure to inorganic arsenic. Acta Pharm Tox 59 suppl 7 (1986) 31-34.
- 178 Vahter M. Arsenic. In Biological monitoring of toxic metals. Clarkson T W, Friberg L, Nordberg G F, Sager P R (Eds). Plenum Publishing Corporation, New York 1988.
- 179 Vahter M, Lind B. Concentrations of arsenic in urine of the general population in Sweden. Sci Tot Environ 54 (1986) 1-12.
- 180 Vahter M, Marafante E. Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate in mice and rabbits. Chem Biol Interact 47 (1983) 29-44.
- 181 Vahter M, Marafante E. Reduction and binding of arsenate in marmoset monkeys. Arch Toxicol 57 (1985) 119-124.
- 182 Vahter M, Marafante E. Effects of low dietary intake of methionine, choline or proteins on the biotransformation of arsenite in the rabbit. Toxicology Letters 37 (1987) 41-46, Elsevier.
- 183 Vahter M, Marafante E. In vivo methylation and detoxication of arsenic. In Craig P J, Glockling F (Eds) The Biological Alkylation of Heavy Elements, Royal Society of Chemistry, London 1988, pp 105-119.
- 184 Vahter M, Marafante E, Lindgren A, Dencker L. Tissue distribution and subcellular binding of arsenic in marmoset monkeys after injection of ⁷⁴As-arsenite. Arch Toxicol 51 (1982) 65-77.
- 185 Vahter M, Marafante E, Dencker L. Metabolism of arsenobetaine in mice, rats and rabbits. Sci Total Environ 30 (1983) 197-211.
- 186 Vahter M, Friberg L, Rahnster B, Nygren Å, Nolinder P.

- Airborne arsenic and urinary excretion of metabolites of inorganic arsenic among smelter workers. *Int Arch Occup Environ Health* 57 (1986) 79-91.
- 187 Valkonen S, Jarvisalo J, Aitio A. Urinary arsenic in a Finnish population without occupational exposure to arsenic. In *Trace Element Analytical Chemistry in medicine and biology*, vol. 2, Walter de Gruyter & Co, Berlin 1983.
- 188 Wan B, Christian R T, Soukup S W. Studies of cytogenetic effects of sodium arsenicals on mammalian cells in vitro. *Environ Mutag* 4 (1982) 493-498.
- 189 Webb D R, Sipes I G, Carter D E. In vitro solubility and in vivo toxicity of gallium arsenide. *Toxicol Appl Pharmacol* 76 (1984) 96-104.
- 190 Weber J P. Interlaboratory comparison program, annual report to participants 1985, Centre de Toxicologie du Quebec, Quebec, 20 pp (1986).
- 191 WHO. Arsenic - Environmental Health Criteria 18, World Health Organization, Geneva 1981, 174 pp.
- 192 WHO. IMO/FAO/ENESCO/WMO/WHO/IAEA/UN/ENEP Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of marine Pollution - Gesamp. Reports and Studies No. 28. Review of potentially harmful substances - arsenic, mercury and selenium. World Health Organization, Geneva 1986.
- 193 WHO, Air quality guidelines for Europe. WHO Regional Publications, European Series No. 23, 1987.
- 194 Williarson R K. Arsenic in electronics. In Lederer W H, Fensterheim R J (Eds), *Arsenic - industrial, biomedical, environmental perspectives*, Van Nostrand Reinhold Company, New York 1983.
- 195 Woolson E A. Emissions, cycling and effects of arsenic in soil ecosystems. In *Biological and environmental effects of arsenic*, Fowler B A (Ed), pp 51-139, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam 1983.
- 196 Yamamoto A, Hisanaga A, Ishinishi N. Tumorigenicity of inorganic arsenic compounds following intratracheal instillations to the lungs of hamsters. *Int J Cancer* 40 (1987) 220-223.
- 197 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.
- 198 Yamauchi H, Takahashi K and Yamamura Y. Metabolism and excretion of orally and intraperitoneally administered gallium arsenide in the hamster. *Toxicology* 40 (1986) 237-246.
- 199 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.
- 200 de Zeeuw R A, Franke J P, Stamm D. Interlaboratory survey of the quality of urinary arsenic and thallium assays in the European community. *J Clin Chem Clin Biochem* vol 25 (1987) 351-355.

Insänt för publicering 1991-02-22

Appendix 1. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av arsenik och oorganiska föreningar utom arsenikväte (som As)

Land	mg/m ³	ppm	År	Anm.	Ref.
Danmark	0,05	-	1988		(1)
Finland	0,01	-	1987	8 tim exponering	(2)
Island	0,05	-	1978	K	(3)
Nederländerna	0,025 ^{MAK-TGG} 0,05 (15 min)				(4)
Norge	0,01	-	1989	K	(5)
Sverige	0,03 ^{NGV}	-	1990	K ¹⁾²⁾	(6)
USA (ACGIH)	0,02 ^{TWA}		1988-89	misstänkt el. fastställt carcinogen	(7)
(OSHA)	varierar med fören.		1989		(8)

- 1) Vissa uppgifter tyder på att svaveldioxid kan förstärka arsenikens carcinogena egenskaper.
 2) Vid planering av nya anläggningar eller ombyggnad av gamla, skall eftersträvas att expositionen under en hel arbetsdag blir godtagbar med hänsyn till tidsvägd genomsnittshalt av 0,01 mg/m³ (som As)
 K = Ämnet är cancerframkallande
 MAK-TGG = Maximal arbetsplatskoncentration
 NGV = Nivågränsvärde - gränsvärde för exposition under en hel arbetsdag
 TWA = (Time-weighted average) Tidsavvägt medelvärde

Appendix 2. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av Arsin

Land	mg/m ³	ppm	År	Anm	Ref.
Danmark	0,05	0,01	1988		(1)
Finland	-	-	-	-	(2)
Island	0,05	0,01	1978		(3)
Nederländerna	0,2	0,05			(4)
Norge	0,01	0,003	1989	K	(5)
Sverige	-	-	1990	K	(6)
Tyskland	0,2	0,05	1988	MAK	(9)
USA (ACGIH)	0,2	0,05	1988-89	TWA	(7)
(OSHA)	0,2	0,05	1989	PEL	(8)

- K = Cancerframkallande
 MAK = Maximal arbetsplatskoncentration
 TWA = Tidsavvägt medelvärde
 PEL = 8 timmar TWA

Appendix 3. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av Arseniktrioxid

Land	mg/m ³	ppm	År	Anm.	Ref.
Danmark					(1)
Finland	-	-	-	-	(2)
Island					(3)
Nederländerna					(4)
Norge			1989	K	(5)
Sverige	-	-	1990	K	(6)
Tyskland	0,1*			TRK	(9)
USA (ACGIH)	-	-	1988-89	human carc.	(7)
(OSHA)					(8)

- * gäller även arsenikpentoxid, arseniksyra och dess salter
 TRK = Teknisk riktkoncentration
 K = Cancerframkallande

Referenser till Appendix 1-3

1. Arbejdstilsynet. Graensevaerdier for stoffer og materialer. AT-anvisning Nr.3.1.0.2. København (1988).
2. Työhygieniset raja-arvot eri maissa. Katsauksia 82. Työterveyslaitos, Helsinki (1987).
3. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haettuleg efni i andrumslofti á vinnustöðum. Öryggisefirlit ríkisins. Reykjavík (1978).
4. De Nationale MAC-Lijst 1989. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1989. ISSN: 0166-8935.
5. Administrative normer for forurensninger i arbeids-atmosferaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillings-nr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1989).
6. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1990:13. ISSN 0348-2138.
7. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists INC) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 1988.Cincinnati OHIO.
8. Rules and Regulations. Fed Reg 54 (1989) 2329-2984.
9. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. DFG 1988.