

Dødeligt indeklima

Den amerikanske efterretningstjeneste var i højeste beredskab i 1954. En amerikansk ambassadør var blevet forgiftet på fremmed jord. Missionen var klar – ryk til ambassadørens 1600-tals villa i Rom og find den skyldige – og gør det diskret. Synderen viste sig at være ansvarlig for et dødeligt indeklima

Af Karin Sørig Hougaard, Afdeling for kemisk arbejdsmiljø, Arbejdsmiljøinstituttet

Clare Booth Luce (1903-1987) blev amerikansk ambassadør i Italien i april 1953. Men hun trivedes ikke, og ansvaret som ambassadør virkede som om det tyngede hende. Hun skrantede – klagede over træthed, ondt i maven, kvalme, hårtab og nervøsitet. Hendes helbred blev betydeligt bedre efter et månedlangt ophold i hjemlandet, men tilbage i Rom vendte symptomerne tilbage. Clare tilbragte mere og mere tid i sengen, dog uden at finde lindring. Ved årsskiftet i 1954 udtrykte en læge for første gang mistanke om forgiftning. Clare nævnte mistanken til en bekendt i CIA, og blodprøver blev i falsk navn sendt til USA til analyse. Hvis attentatets ophavsmand var italiener, kunne de diplomatiske forbindelser mellem USA og Italien lide varig skade. Var gerningsmanden kommunist, risikerede koldkrigstidens skrøbelige balance, mellem øst og vest, at vælte.

Klar besked

Analysen gav klar besked – Clare var offer for arsen(ik)forgiftning. Hun havde dagligt indtaget små, ikke-dødelige doser af arsen over en længere periode og havde akkumuleret så meget arsen i kroppen, at det var et spørgsmål om tid, før hun var afgået ved døden. Alle på ambassaden, også Clares mand, var under mistanke, og en undersøgelse blev iværksat. To CIA-mænd observerede alle daglige rutiner, fra madlavning til rengøring, under dække af en forestående ombygning af Villa Taverna, 1600-tals villaen, der den dag i dag er residens for amerikanske ambassadører i Rom. Men – der var intet mistænkeligt at rapportere.

En morgen noterede en af CIA-mændene, at der lå hvidt støv overalt i Clares yndlingsopholdsrum, det skønne, højloftede soveværelse med

den ekstravagante rosenbesatte stuk. Agenten irriteredes over den mangelfulde rengøring – indtil stuepigen kom og støvede af – som hun gjorde hver morgen. En støvprøve blev analyseret – og mysteriet var løst.

Det hvide støv stammede fra gammel arsenholdig maling på ►



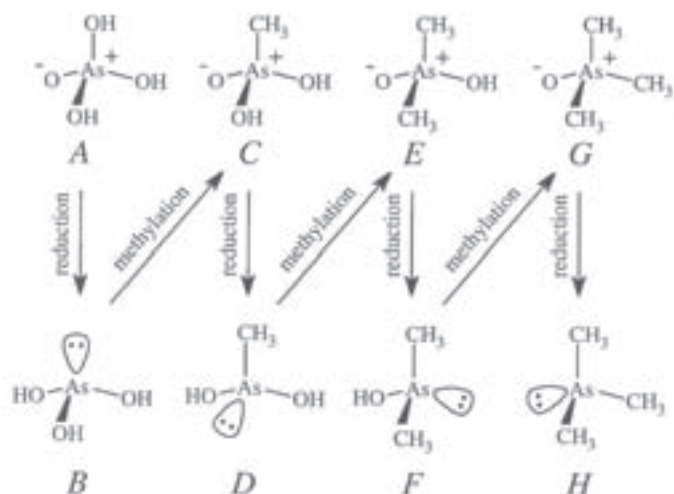
Figur 1. »Giftrummet« på Gammel Estrup, Jyllands Herregårdsmuseum.

Den omfattende renovering af Gammel Estrup inkluderede også tapetet, der hang i laser, og satte Nationalmuseets papirkonservatorer, »Tapettigrene« på overarbejde. I et af herregårdens rum hang et irgrønt tapet fra ca. 1820. Tapetet havde givet navn til rummet, der gik under betegnelsen Giftrummet eller Arsenikrummet. Analyse viste, at tapetet indeholdt en arsenforbindelse. Konservatorerne måtte derfor udstyres med iltmasker og beskyttende overtræksdragter under arbejdet. I dag er tapetet helt og et godt eksempel på moden med at fremstille tapeter og stoffer vha. arsenik. (12). Fotografierne er venligst udlånt af Gammel Estrup, Jyllands Herregårdsmuseum. (<http://www.gammelestrup.dk>)

SKANLAB
Retsch
Solutions in Milling & Sieving
www.skanlab.com
retsch@skanlab.com

Rietschle Thomas
Vakuumpumper
Lavtrykskompressorer
Sidekanalblæsere
www.rtpumps.dk
e-mail: rtpumpsd@rtpumps.com
+45 59 44 40 50

alflow
CSF
- sanitære pumper
Tel. +45 7096 2130
alflow.dk



Figur 2. Challenger-mekanismen for omdannelse af arsenat til trimethylarsin. (A) arsenat; (B) arsenit; (C) methylarsonat; (D) methylarsonit; (E) dimethylarsinioxid; (F) dimethylarsinit; (G) trimethylarsinioxid; (H) trimethylarsinit. De øverste strukturer viser As(V)-intermediære. De lodrette pile indikerer reduktion til As(III) intermediære (nederste strukturer), og de skrå pile viser methyleringen, der foregår via S-adenosylmethionin (SAM). (5).

rosenloftet. Rystelser fra færden i lokalet ovenover soveværelset fik flager af maling til at dale ned – i sengetøjet, i morgenkaffen, på maden og i kosmetikken. Det var intet under, at ambassadørens helbred blev bedre, når hun var på visit i sit hjemland og undgik den daglige dosis gift i morgenkaffen!

Historien er altså en sandfærdig beretning om et politisk attentat, hvis gerningsmand var loftsmaling og støvletramp (1;2).

En populær men farlig farve

Traditionen med at benytte arsenikholdig maling stammer fra victoriatidens Europa. Da var grøn maling umådelig populært, når familiens hjem skulle indrettes. Scheelegrøn og Schweinfurtergrøn (også kaldet Paris-, Wien- eller smaragdgrøn (3)) blev efter sigende brugt »i de fleste beboelseshuse, fra paladset til arbejdsmandens hytte«, som maling på væggene eller trykt i mønster på tapetet. Efterhånden som årene gik, stod to ting imidlertid klart:

- 1) Luften i nogle af de rum, der var malet med de smukke grønne farver, lugtede af hvidløg.
 - 2) Folk, der opholdt sig i disse rum, blev syge og døde.
- Det var selvfølgelig indholdet af arsenik, der gjorde de grønne farver livsfarlige. Scheelegrøn blev opdaget af svenskeren Scheele i 1770. Malingen fik den grønne farve fra kobberarsenit (CuHAsO_3), og den blev fremstillet kommercielt fra starten af 1800-tallet. Pigmentet blev fremstillet ved at opløse kobberacetat i eddike under opvarmning, for så at tilsætte en vandig opløsning af arsenik. Resultatet blev en snusket-grøn suppe. Farven blev klaret ved at tilsætte mere eddike, så partiklerne blev opløst. Når opløsningen blev varmet op til kogepunktet, blev der dannet et klart blågrønt sediment. Farvekornene blev blandet med linolie – og kunne påføres hjemmets vægge eller anvendes ved fremstilling af tapet (figur 1) (4).

Farlig hvidløgslugtende gas

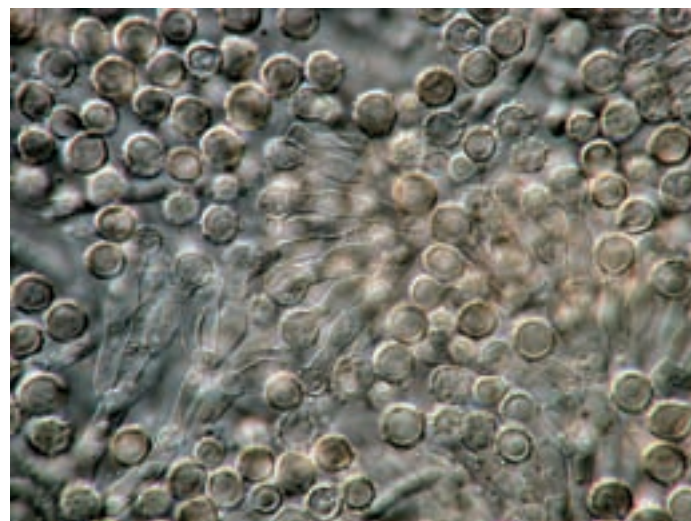
Det er ikke nødvendigvis problematisk at have arsenik på væggene eller i loftet. Malingen kan selvfølgelig skalle af og havne i maden, som det skete for Clare Booth Luce, men ellers er problemet til at overse – den grønne linolieblanding er ikke en flygtig forbindelse, der damper fra væggene ud i rummet. Derfor var det underligt, at selvom den grønne maling var dækket af et nyt lag tapet eller var malet over, blev folk stadig forgiftede.

Gosio, en italiensk kemiker, fandt ud af, at dødsfaldene i de hvidløgslugtende rum skyldtes gasforgiftning. Han viste, at det

Historien om det violette pudder

Arsenikholdige pigmenter blev brugt mange steder i victoriatiden – i papir til indpakning af fødevarer, til maling af trælegetøj til børn og indfarvning af stof. En af periodens værste sager involverede mere end 13 børnedødsfald, der ikke umiddelbart kunne forklares. Sagen blev opklaret, da en Mrs. Deacon købte (violet!) børnepudder til sit nyfødte barn. Der opstod snart åbne sår på barnets hud, og Mrs. Deacons mistanke faldt på pudderet, som hun smed ud. Hendes mand sendte heldigvis pudderet til analyse – pudderet indeholdt 35% arsenik! Producenten havde erstattet stivelsen i pudderet med arsenik, sandsynligvis fordi det var billigere. Han blev sigtet for uagtsomt manddrab. Producenten fremførte ved afhøringen, at han ikke anede at der var arsenik i produktet – og blev frifundet (4).

var en skimmelsvamp i det arsenikholdige tapet, der frigav den hvidløgslugtende gas. Når mus blev udsat for denne gas, døde de. Gosio fik aldrig opklaret gassens kemiske sammensætning, men han fik gassen opkaldt efter sig. Gosio-gas er vistnok den eneste gas, der er opkaldt efter sin »opfinder«. Gassen blev først identificeret som trimethylarsin i 1945 af kemikeren Challenger. Mekanismen for omdannelse af arsenat til trimethylarsin kaldes stadig Challenger-mekanismen (figur 2). Synderen bag den hvidløgslugtende Gosio-gas er en almindeligt forekommende skimmelsvamp, *Scopulariopsis brevicaulis* (figur 3). Skimmel-



Figur 3. Skimmelsvampen *Scopulariopsis brevicaulis* (Billedet er venligst udlånt af Dr. R. A. Samson, Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, Holland, <http://www.cbs.knaw.nl>).

svampen trives under fugtige forhold, hvor den nedbryder stivelsen i tapeter. Arsenikken skiller svampen sig så af med i den hvidløgslugtende gas (5).

Symptomer

Trimethylarsin er ikke til at spøge med. Hvis koncentrationen i luft er høj nok til, at den menneskelige lugtesans registrerer hvidløgslugten (0,5 ppm), så er det allerede sundhedsskadeligt at opholde sig i rummet. Udsættelse for ned til 10 ppm har resulteret i delirium, koma og død. Lavere koncentrationer medfører generel svækkelse, træthed, hårtab, nedsat appetit og vægttab, altså de samme symptomer som Clare Booth Luce udviste (6).

Arsen kan måles i negle og hår, og det er toksisk for huden. Længere tids udsættelse medfører et karakteristisk regndråbepigmentmønster. Arsen kan desuden give kræft, hyppigst hudkræft, og noget tyder på, at det optræder som co-carcinogen

10.-11. maj 2006

MalmöMässan
Malmö



easyFairs®

PHARMA PPT

Packaging - Process - Traceability

Al deltagelse
er gratis!
Messeentré,
morgenmøde
& learnShops™.
Velkommen!

**Besøg Sveriges største messe, som
er til dig, der arbejder med moderne
medicinalproduktion**

Her finder du 190 udstillere, aktuelle morgenmøder,
learnShops™/miniseminarier og meget meget mere...

Velkommen til Sveriges største mødeplads, som
viser hvordan du udvikler og effektiviserer din
medicinalproduktion. Her møder du branchens førende
leverandører, der viser mange nyheder, eks. det nye
tekniske udstyr, som lever op til branchens krav om høj
produktionskvalitet. Se hvordan du med anvendelse af ny
teknik, får forøget din produktivitet og forbedret dit resultat.
Oplev de nye innovationer, design og teknik omkring
emballage. Mød de nytænkende fra branchen på messen og
se de nye spændende muligheder, der bliver åbnet for dig
via intelligent emballage.

Nytænkende

Vidensdeling

Innovation

Teknisk udvikling

*for en mere effektiv
og lønsom medicinal-
produktion*

Mediepartnere og samarbejdspartnere:

dansk kemi

Kemivärlden Biotech
Kemisk Tidsskrift

Arrangeres parallelt med: easyFairs® FOODPROCESSING & FOODPACK ØRESUND

For flere informationer og gratis billet:
www.easyfairs.com/pharmamalmo

easyFairs®
TIME & COST-EFFECTIVE TRADE SHOWS



Figur 4. *Colchicum autumnale* (høsttidløs, nøgenjomfru). Hører til liljefamilien. Om foråret står høsttidløs med 15-30 cm høje, blanke lancetformede blade, der efterhånden visner. Først i september-oktober kommer blomsten med 10-25 cm høje lysviolette-rosa blomster. Planten er let at kende – kun blomsten er over jorden, da de grønne blade allerede er gået til grunde. Nøgenjomfru er sjælden i den danske natur. Den er meget giftig pga. indholdet af stoffet kolkicin, der benyttes i studier af celledeling, idet det blokerer celledelingen i metafase. Giftvirkningen er altså helt anderledes end arsens, selvom symptomerne minder om hinanden. ((13), Biokemisk Leksikon på www.biosite.dk, Ill. fra (14))

hyppigste grundstof på jordens overflade. Arsen findes i jord, klipper, vand og luft. Derfor er der lave koncentrationer af arsen i alle planter og dyr. Under naturlige forhold udgør arsen kun en minimal trussel for mennesker. Jord og overfladevand er »selvrensende« – både organisk og uorganisk arsen (herunder arsenik) reagerer med jern og lerpartikler i jord med dannelse af uopløselige, stabile komplekser (7). Arsenforgiftning finder dog sted hver dag i stor skala i f.eks. Bangladesh og Vietnam. Det sker fra visse vandboringer, der er lavet for at udvinde mikrobiologisk sikkert drikkevand. Forvitring af arsenholdige mineraler fra sedimentet kan medføre, at der mobiliseres arsen til grundvandet (8). Det anslås, at der er mere end 9000 arsenrelaterede dødsfald i Bangladesh årligt, og arsenrelateret sygdom udgør en halv procent af landets samlede sygdomsbelastning (9).

Giftigt rænkespil

Arsenik og (forsætlig) forgiftning hører sammen som hånd og handske (figur 5). Den mest benyttede forbindelse er arsentrioxid – på dansk arsenik. Arsenik benyttes hyppigt til giftmord i »gamle dage«, men de retsmedicinske detaljer er sparsomme. I 1752 blev Mary Blandy sigtet for at have forgivet sin

sammen med solens UV-stråler. Andre kræftformer omfatter lunge-, blære- og nyrekræft. Der kan desuden optræde skader i det perifere nervesystem og mild demens. Akut arsenforgiftning viser sig ved mavesmerter, opkastning og kraftig diarré efterfulgt af akut nyresvigt.

Akut arsenforgiftning ligner symptomerne efter forgiftning med alkaloidet kolkicin, der stammer fra planten høsttidløs (nøgenjomfru, *Colchicum autumnale*). Planten har derfor fået tilnavnet vegetabilsk arsenik. Mekanismen bag giftvirkningen er dog meget forskellig fra arseniks (figur 4). Trivalente arsenforbindelser, som arsenik, kan bindes til enzyms sulfhydrylgrupper og hæmmer derved vigtige enzymatiske reaktionsveje som glycolyse og trikarboxylsyrecyklus. En dosis på 100-200 mg arsenik er dødelig for mennesker. Arsen kan optages gennem lungerne og fra mave-tarmkanalen. Stoffet findes først i lever og nyrer, men efter et døgn er koncentrationerne højest i hud, hår og negle. Kroppen afgifter typisk uorganisk arsen ved methylering, og 60-70% af indtaget dosis udskilles gennem urinen i løbet af de første 48 timer (7).

Naturligt forekommende arsen

Giftigheden af arsenik og arsentrioxid skyldes grundstoffet arsen (figur 5), der er det 20.



Figur 5. Arsen og lidt om sprogforvirring
Grundstoffet arsen (As). As findes i det periodiske system i gruppe 5b sammen med kvælstof, phosphor, antimon og bismuth. As eksisterer i tre oxidationstrin: 0 (elementært), trivalent (-3 eller +3) og pentavalent (+5).
SPROGFORVIRNING: Englænderne kalder grundstoffet arsen for Arsenic. På dansk betegner arsenik den kemiske forbindelse arsentrioxid (AsO_3), der på engelsk kaldes white arsenic. Andre danske synonymer for arsenik/arsenitrioxid er: giftmel, rottekrudt og arsensyringanhidrid (Biokemisk Leksikon på www.biosite.dk).

far med arsenik. Hendes (i øvrigt til anden side gifte) kæreste havde sendt det hvide pulver til hende med besked om, at det ville få hendes fader til at acceptere kærlighedsforholdet. Mary var muligvis uvidende om, at pulveret var arsenik – og om at kæresten var ude på at få fingre i hendes arv. Retssagen mod Mary Blandy er den første retssag, hvor der føres overbevisende videnskabelige beviser for forsætlig arsenikforgiftning. Mary Blandy blev dømt til døden ved hængning for sin udåd. Manglen på beviser til trods antages arsenik at have været overordentligt populært i den fremtrædende italienske Borgia-familie og ved solkongens hof i Frankrig. Arsenik nød derfor tilnavnet »the powder of succession«, fordi det var så bekvemt et middel til at reducere antallet af foranstående i tronfølgen (10).

Nutidens videnskabsfolk begiver sig gerne ud i undersøgelser af mistænkelige historiske dødsfald. Årsagen til Napoleons (figur 7) død har været diskuteret siden første halvdel af 1800-tallet. Bølgerne går højt, når estimerede forskere i Nature og New Scientist diskuterer, hvordan Napoleon kom af dage. Nogle mener, at mavekræft befordrede krigsheltens sidste rejse, mens andre videnskabsfolk er sikre på, at han blev forgiftet med arsenik. Sidstnævnte skyldes, at der (posthumt) er målt høje koncentrationer af arsen i hår fra Napoleon. Forgiftningen behøver ikke at være forsætlig. Væggene i Napoleons hus på Sct. Helene var dekoreret med smukke grønmønstrede tapeter, og Sct. Helenes fugtige klima giver ideelle vækstforhold for *S. brevicaulis*... (10;11).

Arsen i arbejdsmiljøet

Brugen af arsen(ik) er faldet væsentligt siden 1800-tallets orgie af arsenikbaserede farvestoffer (ramme 1), men arsen(ik) er stadig til stede i arbejdsmiljøet. Arsen(ik) frigives ved raffinering af ikke-jernholdige metaller som guld, kobber og bly og optræder derfor ved minedrift og metallurgiske processer (8). Arsen

Figur 6. Arsenik i film og litteratur
Arsenik er en populær gift blandt forfattere – i mere end en fjerdedel af Agatha Christies romaner bruges arsenik som giftmiddel (eller mistænkes herfor), eller der refereres til eller fortælles vittigheder om arsenik (15).

Arsenik er måske allerbedst kendt fra filmen »Arsenik og gamle kniplinger«, en respektløs komedie fra 1944. To nadelige gamle damer åbner gerne deres hjem for andre, men nevøen Mortimer (Cary Grant) opdager til sin rædsel, at hans tilforladelige tanter barmhertighed rækker langt ud over det sædvanlige. Tanterne hjælper ensomme ældre herrer af med deres triste liv ved at byde dem på hyldebærvin tilsat arsenik, hvorefter de, med hjælp fra Mortimers sindssyge bror Teddy, skaffer ligene af vejen.... (www.dr.dk).



indgår desuden i vækstfremmere til fjerkræ i visse dele af USA, hvor arsen også benyttes til træbeskyttelse (16.000 tons årligt), i visse pesticider og ved produktion af glas (900 tons årligt). Arsen indgår desuden i flere ikke-jernholdige legeringer, der benyttes ved fremstilling af halvledere. Voksende krystaller af f. eks. germanium og silicium dopes med arsen, i form af den giftige gas arsin (AsH_3). Galliumarsenid (GaAs) og indiumarsenid (InAs) indgår i produktionen af dioder, lasere og transistorer.

I sundhedens tegn

Men – arsen har også været benyttet i sundhedens tegn, og der findes næsten ikke den sygdom, arsen ikke har været brugt imod gennem tiderne. Dr. Thomas Fowler ordinerede i slutningen af 1700-tallet arsen mod bl.a. psoriasis og astma, og brugen af Fowlers opløsning ophørte først midt i sidste århundrede. Arsen var også vigtigt i behandlingen af syfilis (8). Arsenik (arsentrioxid) har de senere år fået ny bevågenhed inden for medicinsk behandling, idet stoffet i 2001 blev godkendt af den amerikanske lægemiddelstyrelse til behandling af en speciel form for leukæmi, under navnet Trisenox (11).

Arsen forsvandt »af sig selv« fra maling, dvs. uden at det victorianske Storbritannien lovgav imod den farverige brug af metallet. Tilsyneladende blev forbrugerne trætte af, at leve med risikoen og afholdt sig fra at købe arsenholdige produkter. Så sent som i 1930'erne blev der dog registreret et malingsrelateret dødsfald, i et hvidløgssduftende, fugtigt rum med skimmelsvamp.

Et andet tungmetal var imidlertid med til at sætte kulør på hverdagen langt op i det 20. århundrede – blyholdig maling havde nemlig sådan nogle gode egenskaber!



Figur 7. »Napoleon in his study«
(J.L. David, 1812. The National Gallery of Art, Washington, D.C.).

E-mail-adresse

Karin Sørig Hougaard: ksh@ami.dk

Litteratur

Arbejdsmiljøinstituttets hjemmeside har links til og beskrivelser af gode, gratis toksikologiske databaser på internettet: www.ami.dk/tokslinks.

1. Anonymous (1956) Arsenic for the ambassador, Time Magazine, July 23, 11
2. Shadegg, S. Clare Booth Luce, Leslie Frewin Publishers Limited, 1973.
3. Pedersen, Carl Th. (2005), Tapeterne der dræbte, Dansk Kemi, 86, nr. 4, 36
4. Bartrip, P.W.J. (1994) How green was my valance? Environmental arsenic poisoning and the Victorian domestic ideal, Eng Hist Rev, 109, 891-913.
5. Bentley, R. and Chasteen, T.G. (2002b) Microbial methylation of metal-oids: arsenic, antimony, and bismuth, Microbiol Mol Biol Rev, 66, 250-271.
6. Goyer, R.A. Toxic effects of metals. I: Casarett and Doull's Toxicology. The basic science of poisons, red. Klaassen, C.D., Amdur, M.O. and Doull, J. New York: Macmillan Publishing Company, 1986, 582-635.
7. Hindmarsh, J.T. (2000) Arsenic, its clinical and environmental significance, J Trace Elem Exp Med, 13, 165-172.
8. Christophersen, C. (2002) Bangladesh oplever verdens værste miljøkatastrofe, Dansk Kemi, 83, nr. 3, 42.
9. Lokuge, K.M., Smith, W., Caldwell, B., Dear, K. and Milton, A.H. (2004) The effect of arsenic mitigation interventions on disease burden in bangladesh, Environ Health Perspect, 112, 1172-1177.
10. Watson, K. Poisoned lives, London: Hambledon and London, 2004.
11. Bentley, R. and Chasteen, T.G. (2002a) Arsenic curiosa and humanity, The Chemical Educator, 7, 1-9. <http://chemeducator.org/sbibs/s0007002/spapers/720051rb.htm>
12. Andersen, B. Fra jordslået til storslået - de seneste fire års indsats på Gammel Estrup. I: Herregården. Bygningkulturens Dag 2004, Anonym, København: Kulturarvsstyrelsen, 2004, 67-70. <http://www.kuas.dk/tjenester/publikationer/emneopdelt/bygninger/aarshefte/2004/herregrd.pdf>
13. Mossberg, B. and Stenberg, L. Den store nordiske flora, København: GEC Gads Forlag, 1994.
14. Reimers, H. Blumenfibel. Mit 304 farbigen nach der Natur gemalten Pflanzen von Elsa M. Felsko, Berlin: F.A. Herbig Verlagbuchhandlung, 1966.
15. Gerald, M.C. The Poisonous Pen Of Agatha Christie, Austin, Texas: University of Texas Press, 1993.



Specialister i

- Automatiseret Fastfaseoprensning Gilson ASPEC XL, ASPEC XLi, ASPEC XL4.
- Automatisering af væskehåndtering.
- HPLC, LC, SFC kromatografi.
- ERWEKA Dissolution systemer.
- Avancerede systemer til tabletkontrol.
- Salg og kalibrering af Gilson pipetter.



Biolab A/S · Sindalsvej 29 · DK-8240 Risskov
Telefon 8621 2866 · Telefax 8621 2301
E-mail: sales@biolab.dk