

Arsen og dets toksicitet

I løbet af de seneste år er der set alvorlige forgiftninger af dyr og også alvorlige forgiftninger af mennesker på grund af indtagelse af – direkte eller indirekte – træaske fra CCA-træ. En dødelig dosis for mennesker er kun ca. 20 g aske

Af Anders Permin og Helle Buchardt Boyd, DHI, Center for Miljø og Toksikologi

Arsen er et halvmetal element i det periodiske system med atomnummer 33. Grundstoffet er naturligt forekommende og har en stålgrå metallignende farve. I miljøet findes arsen i forbindelse med andre grundstoffer, f.eks. ilt, klor og svovl. I forbindelse med disse grundstoffer kaldes arsen uorganisk arsen. Arsenforbindelser med kul kaldes for organisk arsen. Fra en toksikologisk vinkel er det vigtigt, at man forstår forskellen mellem uorganisk og organisk arsen, fordi nogle af de organiske arsenforbindelser er mindre skadelige end de uorganiske. De fleste uorganiske og organiske stoffer med arsen er hvide eller farveløse pulvere. Stofferne har ingen lugt, og de fleste har ingen særlig smag.

Uorganisk arsen findes naturligt i jorden og i mange former for bjergarter, specielt i mineraler og i malmarter, som indeholder kobber eller bly. Arsen findes i mere end 200 forskellige mineraler, det mest almindelige af dem er arsenpyrit. Når disse mineraler opvarmes i malmovne, forsvinder de op i skorstenen som fint støv. Opsamles dette støv i skorstenen, kan det udvindes som arsentrioxid (As_2O_3). Arsen finder vej til drikkevandet via naturlige aflejringer i jorden eller fra landbrug og industri.

WHO har sat drikkevandsstandarden for arsen til 0,010 ppm (10 ppb). Denne grænse er sat for at beskytte forbrugere imod effekterne af en langvarig eksponering til arsen.

Anvendelse i industrien

Ca. 90% af alle producerede arsenforbindelser anvendes som træbeskyttelse imod svamp og råd. Det beskyttende stof er kobberkromeret arsen (CCA). Det behandlede træ kaldes »trykbehandlet«. I mange lande er der stadig en udbredt anvendelse af CCA-træ. Især i sidste halvdel af det 20. århundrede blev det anvendt til udendørs byggemateriale, hvor der var risiko for infektion med svamp eller angreb af insekter i ubehandlet træ. Selvom der i vidt omfang blev nedlagt forbud imod anvendelse af træet efter offentliggørelsen af studier, som viste en lav afgivelse fra *in situ* træ til den omgivende jord, består den mest alvorlig risiko sandsynligvis i afbrænding af CCA-træ. I løbet af de seneste år er der set meget alvorlige forgiftninger af dyr og også alvorlige forgiftninger af mennesker pga. indtagelse af – direkte eller indirekte – træaske fra CCA-træ. En dødelig dosis for mennesker er kun ca. 20 g aske.

I løbet af det 18., 19. og 20. århundrede har man anvendt arsenforbindelser i medicin, herunder arsphenamin og arsen-trioxid. Såvel arsphenamin som neosalvasan blev brugt til behandling af syfilis og trypanosomiasis (sovesyge). Arsen-trioxid har bl.a. været anvendt til behandling af kræft. Det har også været anvendt i Fowlers opløsning til behandling af psoriasis. I 2000 godkendte The Food and Drug Administration arsen-trioxid til behandling af patienter med akut promyelocytisk leukemi.

Blyarsenat har indtil for nylig været anvendt som et insektmiddel til frugttræer. Midlet har forårsaget hjerneskade på frugtplantagearbejdere. Et kobberarsenat (Scheele's Green) har

i det 19. århundrede været anvendt som farvestof i slik. I det sidste halve århundrede har mononatriummethylarsenat (MSMA), en mindre toksisk organisk form af arsen, erstattet blyarsenats rolle i landbruget. Kobberacetoarsenit blev anvendt som et grønt pigment, der er kendt under mange forskellige navne, heriblandt »Paris Green« og »Emerald Green«.

Dette stof var årsag til adskillige arsenforgiftninger i kunstnerkredse. Emerald Green-pigmentet var et ofte anvendt pigment blandt de impressionistiske malere. Cezanne udviklede alvorlig diabetes, som er et symptom på kronisk arsenforgiftning. Monets blindhed og Van Goghs psykiske sygdom kan delvis have været forårsaget af, at de brugte Emerald Green. Forgiftning via andre almindeligt brugte stoffer, inkl. likør og absint, blypigmenter, kviksølvbaseret Vermilion og opløsningsmidler, som f.eks. terpentiner kunne dog også være en medvirkende faktor i de nævnte tilfælde.

Forurening af grundvand

Grundvand forurenede med arsenforbindelser har ført til en alvorlig epidemi af arsenforgiftninger i Bangladesh og dets nabolande. Det estimeres, at ca. 57 millioner mennesker drikker grundvand med indhold af arsenforbindelser, der ligger over WHO's standard på 10 ppb. Arsenforbindelser i grundvandet er af naturlig herkomst og frigøres fra sediment til grundvand pga. de ilfrie betingelser, der er i sedimentet.

Man begyndte at bruge dette grundvand, efter at der blev iværksat en drikkevandsforsyning baseret på borede brønde i 1970'erne og 1980'erne. Grundvandsbaseret drikkevandsforsyning blev etableret for at hindre, at bakterielt forgiftet overfladevand blev drukket, men desværre blev man for sent opmærksom på faren for arsenindhold i grundvandet. Arsenforgiftninger er blevet rapporteret i mange andre lande og egne i Sydøstasien, f.eks. Vietnam, Cambodia, Thailand, Tibet og Kina. Disse landes geologiske miljø menes at have samme forudsætninger som Bangladesh for at generere grundvand med højt arsenindhold.

Styrke

LD_{50} for grundstoffet arsen er 763 mg/kg legemsvægt (ved optagelse) og 13 mg/kg (ved intraperitoneal injektion). For et menneske med en legemsvægt på 70 kg svarer dette til 53 g. Dog kan arsenholdige stoffer være betydeligt mere toksiske.

Toksicitet

Arsen og mange af dets forbindelser er yderst farlige giftstoffer. Arsen afbryder cellernes ATP-produktion via mange forskellige mekanismer. I citronsyrecyklus inhiberer arsen succinatdehydrogenase og ved at konkurrere med fosfat stoppes den oxidative fosforylering, hvorved reduktionen af NAD^+ inhiberes, mitochondrial respiration og ATP-syntese hæmmes ligeledes. Produktionen af hydrogenperoxid forøges, hvilket kan medføre oxidativt stress. Disse metaboliske forstyrrelser kan medføre

døden pga. generelt organsvigt sandsynligvis forårsaget af nekrotisk celledød. Ved obduktion ses mustensrøde slimhinder pga. alvorlige blødninger.

Ifølge det internationale kræftforskningscenter, IARC, er arsen og arsenforbindelser klassificeret som hørende til gruppe 1 carcinogener, og EU lister arsentrioxid, arsenpentoxid og arsensalte som kategori 1 carcinogener. Arsen og arsenforbindelser er klassificeret som »Giftig« og »Miljøfarlig« i listen over farlige stoffer.

Hvis mennesker eksponeres for arsen kan det forårsage både kort- og langvarige sundhedseffekter. Kortvarige eller akutte effekter kan forekomme ved eksponering i timer eller i dage. Langvarige effekter kan forekomme efter flere års eksponering. De fleste tilfælde af arsen-induceret toksicitet hos mennesker skyldes eksponering med uorganisk arsen.

Selvom der kan være forskel i styrken hos de forskellige kemiske forbindelser (f.eks. kan arsenitforbindelser være noget mere toksiske end arsenatforbindelser), er disse forskelle normalt ikke særligt store. Eksponering af mennesker, der befinder sig nær giftdepoter, kan finde sted ved indånding af arsenstøv i luften, indtagelse af arsen i vand, føde eller jord eller hudkontakt med forurenede jord eller vand. Ved indånding er den kritiske effekt af uorganisk arsen en øget risiko for lungekræft, men



Kronisk arsenforgiftning kan ske gennem indtagelse af arsenholdigt drikkevand over mange år. Billedet viser forandringer i hudpigmentering, dannelse af hårde områder i huden og hudkræft. En finger mangler pga. gangræn.
Foto: http://www.physics.harvard.edu/~wilson/arsenic/pictures/arsenic_project_pictures2.html

luftvejsirritation, kvalme og hudpåvirkninger kan også forekomme. Der er kun få kvantitative data på ikke-cancereffekter hos mennesker eksponeret for uorganisk arsen ved inhalation. Men det er usandsynligt at sådanne effekter ligger under en koncentration på ca. 0,1–1,0 mg As/m³.

Kliniske data fra dyr viser også effekter på luftvejene som den primære ikke-cancereffekt forårsaget af inhaleret uorganisk stof, skønt kun få undersøgelser er tilgængelige. Der findes kun begrænset mængde data på inhalerede organiske arsenforbindelser hos mennesker eller dyr; disse undersøgelser er generelt begrænset til kortvarig eksponering med høj dosis, som forårsager åbenlyse effekter.

Der findes relativt begrænset information om effekter forårsaget af direkte hudkontakt med uorganisk arsen, men adskillige studier viser, at hovedeffekten er lokal irritation og dermatitis med en lille risiko for andre skadelige effekter.

Indtagelse

Viden om organisk arsens giftighed ved indtagelse er omfattende, også for mennesker. Undersøgelser har vist effekter på

næsten alle organer og væv. Hud synes at være det mest kritiske organ ved længevarende indtagelse af arsenforbindelser. Typiske effekter er hyperkeratose af huden (specielt på håndfladerne og under fødderne), dannelse af mange ligtorne og vorter og overpigmentering af huden med spredte pletter med underpigmentering.

Dette begynder typisk at vise sig ved eksponeringsniveauer på ca. 0,002–0,02 mg As/kg/dag. De yderste blodkar kan beskadiges, hvilket kan give iltmangel i vævene og medføre koldbrand. Hjertekarproblemer ses også i forbindelse med uorganisk arseneksponering i form af øget forekomst af tilfælde af højt blodtryk og kredsløbsforstyrrelser. Kvalme, opkastninger og diarre er meget almindeligt forekommende symptomer hos mennesker efter indtagelse af uorganisk arsen, både efter akut eksponering med høje doser og efter gentagen eksponering med lave doser; disse effekter skyldes højst sandsynligt en direkte irritation af mave-tarmkanalens slimhinde.

Enkelte eksponeringer med høje doser kan føre til påvirkning af hjernen med kliniske symptomer såsom forvirring, hallucinationer, svækket hørelse, emotionel labilitet, mens længerevarende eksponering for mindre doser kan føre til udvikling af perifer neuropati, der er karakteriseret som følelsesløshed i hænder og fødder, som kan udvikle sig til en smertefuld følelse som stikkende nåle. En nyere undersøgelse har desuden vist en reduktion i intelligens-scoren hos børn, der var eksponeret for arsen.

Der findes ikke studier om virkning på reproduktionsevnen i forbindelse med indtagelse af uorganisk arsen hos mennesker. Undersøgelser på dyr viser dog, at arsen kan forårsage ændringer i de reproduktive organer hos begge køn, herunder vægtreduktion og øget inflammation i reproduktive væv, skønt disse ændringer kan være sekundære virkninger. Disse ændringer medfører dog ikke betydelig skade på reproduktionsevnen.

Kronisk eksponering for uorganisk arsen i drikkevand har været sat i forbindelse med en udtalt forekomst af aborter, fosterdød, for tidlig fødsel og børn med lav fødselsvægt, selvom dosis-respons data ikke for nuværende er tilgængelige for disse virkninger. Uorganisk arseneksponering af dyr har vist effekter på fosterudviklingen, men generelt kun i koncentrationer, som også resulterede i effekter på moderdyrene.

Cancer

Arsen er et kendt humant carcinogen (kræftfremkaldende) både i forbindelse med inhalation og oral eksponering. Ved inhalation er de primære tumortyper cancer i luftvejene. Dog har nogle få undersøgelser vist en øget forekomst af tumorer i andre organer, såsom lever, hud, og mave-tarmkanal. Hos mennesker, der bliver kronisk oralt eksponeret, er hudtumorer den mest almindelige type af kræft. Ud over hudkræft findes der indikationer for, at indtagelse af arsen også øger risikoen for tumorer i hovedsagelig blære og lunger og i mindre grad lever, nyrer, og prostata. ▶

Repræsentativ
Formaling og Sigtning

SKANLAB

Retsch
Solutions in Milling & Sieving

www.skanlab.com
retsch@skanlab.com

Ikke-cancereffekter kan omfatte fortykkelse og misfarvning af hud, mavepine, kvalme, opkastning, diarrhoea, følelseløshed i hænder og fødder, delvis lammelse og blindhed.

Minimum risikoniveauer

US Department of Health and Human Services har regnet sig frem til et »minimal risk level« (MRL) (svare stort set til begrebet tolerabel daglig indtagelse) ved oral eksponering:

- For eksponering med uorganisk arsen af akut-varighed (14 dage eller mindre) er der udledt en midlertidig MRL på 0,005 mg/kg/dag.
- For eksponering med uorganisk arsen af længere varighed (365 dage eller mere) er der udledt en MRL på 0,0003 mg/kg/dag.

Kliniske symptomer

Symptomer på arsenforgiftning starter med mild hovedpine og kan udvikle sig til svimmelhed, og vil normalt, hvis den forbliver ubehandlet, have dødelig udgang. Symptomer omfatter mavesmerter, ømhed og tryksmerter, kvalme, opkastninger med grønligt eller gulligt opkast, undertiden med blod, fornemmelse af tørhed og lukkethed i halsen, tørst, hæshed og vanskelighed ved at tale, diarrhoea, tenesmus, undertiden sårskorper i tarmåbningen, voldsomme brændende smerter i urinorganer, krampekrænkninger, koldsved, blå/røde pletter på hænder og fødder, bevidstløshed, røde og skinnende øjne, delirium, død. Nogle af disse symptomer er muligvis ikke til stede, hvis forgiftningen er sket via indånding.

Arsenicosis – kronisk arsenforgiftning via drikkevand

Kronisk arsenforgiftning kan ske ved indtagelse af drikkevand med højt arsenindhold over en lang periode. Effekterne omfatter forandringer i hudfarve, dannelse af hårde pletter på huden, hudkræft, lungekræft, nyrekræft og kan også udvikle sig til koldbrand. Ikke-kræftfremkaldende kroniske effekter omfatter leverskader – gulsot og skrumpeliver – perifere karsygdomme, der giver blå hænder og fødder, Raynaud's syndrom, blackfoot disease (en type koldbrand), anæmi og hyperkeratose i huden.



Kroniske skader forårsaget af arsen i drikkevand. På billedet ses hyperkeratose og hudneoplasier.

Foto: http://www.physics.harvard.edu/~wilson/arsenic/pictures/arsenic_project_pictures2.html

Arsen i fisk og skaldyr

Betænkelighederne vedrørende skadelige effekter ved langvarig eksponering med arsen koncentrerer sig om forurenede drikkevand og luftbåren arbejdspladseksponering, mens risikoen ved naturlig forekomst af arsen i fødevarer har fået mindre opmærksomhed. Størstedelen af arsen i mad kommer fra fisk og skaldyr, og heraf er kun en lille del i uorganisk form. Størstedelen består af komplekse organiske forbindelser, der generelt betragtes som værende ikke-toksiske. Nye studier om fisk og skaldyr har imidlertid dokumenteret dannelse af metabolitter, der er kræftfremkaldende hos nogle gnavere.

Behandling og testning

Kemiske og syntetiske metoder bruges nu til at behandle arsenforgiftning. Dimercaprol og succimer kompleksbinder arsen fra

blodproteiner og bruges til behandling af akut arsenforgiftning. Testning for arsenforgiftning kan foretages ved at undersøge hårsække for deres indhold af arsen. Hvis arsen findes i blodbanen, vil det gå ind i håret og blive der i mange år.

Konklusion

Arsen og mange af dets forbindelser er yderst stærke giftstoffer og kan forårsage alvorlige sundhedseffekter hos mennesker, også dødelige. Der er fornyet opmærksomhed omkring arsen i drikkevand. For nylig har undersøgelser vist, at grundvand i Danmark kan have for høje niveauer af arsen. Også lande som Tyrkiet og Bangladesh rapporterer om for høje forekomster af arsen i drikkevand.

E-mail-adresser:

Anders Permin: ape@dhigroup.com

Helle Buchardt Boyd: hbb@dhigroup.com

Kilder

Anonymous. Arsenic and arsenic compounds. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. 224 vol., 2001:1-501.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Draft Toxicological Profile For Arsenic. 2005.

Anonymous. Arsenic fact sheet. www.atsdr.cdc.gov/tfacts2.html. 2007.

Anonymous. Arsenic. www.wikipedia.org. 2007.

Anonymous. Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. 2004. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.

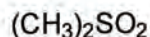
Borak J, Hosgood HD. Seafood arsenic: implications for human risk assessment. Reg. Toxicol Pharmacol. 2007; 47:204-212.

Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic neurotoxicity--a review. Hum Exp Toxicol. 2007. 26(10):823-32.

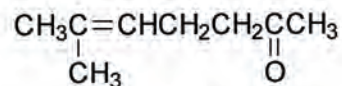
Nyt om...

... Hudcancers "lugt"

Ved at undersøge luft indsamlet over sund hud og hud med hudcancer fra 11 patienter med sund hud og 11 med



1



2

hudcancer er det vha. kombineret gaskromatografi/massespektrometri påvist, at koncentrationen af dimethylsulfon 1 er betragtelig højere over hudcancer og koncentrationen af 6-methyl-hept-5-en-2-on betydelig lavere end over sund hud. Forskerne var blevet inspireret til undersøgelsen af den iagttagelse, at hunde kan trænes op til at lugte hudcancer.

Carl Th.

Analyses of volatile organic compounds from human skin *British Journal of Dermatology* 159 2008, side 780.