

Ausgabe: Januar 2006**zuletzt geändert und ergänzt: März 2007**

Stand: Mai 2006

Arsin**(CAS-Nummer: 7784-42-1)**

Arbeitsplatzgrenzwert:	16 µg/m ³ 5 µl/m ³ (ppb)
Überschreitungskategorie:	II Faktor 8

Stoffcharakterisierung

Synonyme:	Arsenwasserstoff, Arsentrihydrid
CAS-Nr.:	7784-42-1
Summenformel:	AsH ₃
Relative Molekülmasse:	77,93 (HSDB, 1992)
Schmelzpunkt:	-117 °C (Römpf, 2004)
Siedepunkt:	-62 °C (Römpf, 2004)
Dichte:	1,64 g/ml (- 64 °C) (Santodonato, 1985)
Wasserlöslichkeit:	200 ml/kg (20 °C) (HSDB, 1992)
Umrechnungsfaktor:	1 ml/m ³ (ppm) = 3,24 mg/m ³

Einstufungen (Anhang I der EU-Richtlinie 67/548/EWG, gesundheitliche Wirkungen):

- R 12 (hochentzündlich, Kennzeichnung: F+)
- R 26 (sehr giftig beim Einatmen, Kennzeichnung: T+)
- R 48/20 (Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Kennzeichnung: Xn).

Die toxikologischen Eigenschaften des Arsin wurden von verschiedenen Institutionen bewertet (z.B. FoBiG, 1993; US-EPA, 1994; MAK, 1999; WHO, 2002). Die nachstehenden Ausführungen basieren neben der Auswertung der Schlüsselstudien (Blair et al, 1990a, b; Hong et al., 1989 und Rosenthal et al., 1989) vornehmlich auf FoBiG, 1993 und WHO, 2002.

Vorkommen, Verwendung, Eigenschaften

Arsenwasserstoff (Arsin) entsteht unter Einwirkung von naszierendem Wasserstoff auf Arsenverbindungen, z.B. durch Mineralsäuren auf Metalle mit Arsenverunreinigungen, in der Galvanik und anderen Metallverarbeitungen.

Arsin wurde früher als militärischer Kampfstoff verwendet, heute kommt es hauptsächlich in der Akkumulatorenherstellung, in der Elektronikindustrie (z.B. zur Herstellung von Galliumarsenid und als Dotierungsgas in der Halbleiterherstellung) und für organische Synthesen zum Einsatz.

Es ist ein farbloses, nichtreizendes Gas von knoblauchartigem Geruch.

Aufnahme, Verteilung, Metabolismus, Elimination

Arsin wird inhalativ und oral schnell resorbiert, auch eine dermale Aufnahme ist möglich.

Arsin bindet gut an Hämoglobin. Eine Verteilung erfolgt über das Blut in alle Organe und perfundierten Gewebe. Plazenta und vermutlich auch die Blut-/Hirnschranke werden durchschritten. Es wird im Körper zu drei- und vermutlich auch zu fünfwertigem Arsen oxidiert.

Die Ausscheidung erfolgt mit Halbwertszeiten in der Größenordnung von 24 Stunden (h) überwiegend mit dem Urin, vermutlich als As (III)- oder As (V)-Verbindungen in methylierter Form. Spuren werden in Haaren und Nägeln abgelagert.

Allgemeiner Wirkcharakter

Typisch für eine Arsin-Exposition ist eine ausgeprägte intravaskuläre hämolytische Wirkung. Hierdurch kann es in der Folge zu Nierenschädigung bis hin zu akutem Nierenversagen kommen. Weiterhin wurden Neuropathien und Schädigungen weiterer innerer Organe beobachtet.

Toxizität bei Kurzzeitexposition

Erfahrungen am Menschen

Bei Akutexposition des Menschen sind unspezifische Beschwerden wie Kopfschmerz, Schwindel und gastrointestinale Effekte (Übelkeit, Erbrechen) zuerst zu beobachten. Die hämolytische Wirkung führt zur Anämie, durch die resultierenden Abbauprodukte kommt es zu Nierenschädigung (Dilatation und Vakuolisierung der Tubuli), bei massiver Einwirkung bis zum akuten Nierenversagen mit Anurie. Es wurden periphere Neuropathien, Lungenödeme, Leberschäden und Hautverfärbungen beobachtet. Vereinzelt wurde ein zeitlich verzögertes Auftreten von arsentypischen Mees-Linien auf den Nägeln berichtet (Fowler und Weissberg, 1974).

Detaillierte Daten zur Höhe und Dauer der Exposition, speziell im Niedrigdosisbereich, liegen nicht vor. 800 mg/m³ sollen sofort letal wirken, 80 - 160 mg/m³ nach 30 Minuten. RTECS (1987) berichten eine 30 Minuten-LC₁₀ von 25 ppm (~ 80 mg/m³) und eine 5 Minuten-LC₁₀ von 300 ppm (~ 970 mg/m³). Auch bei Exposition mit Konzentrationen von 32 mg/m³ über "längere" Dauer (vermutlich mehrerer Stunden) wurden Todesfälle beobachtet (NIOSH, 1979). Konzentrationen von 3 ppm (9,6 mg/m³) führten nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden zu den typischen Vergiftungssymptomen. Intoxikationen wurde in Einzelfällen noch bei 0,3 - 0,5 mg/m³ beobachtet (ACGIH, 1991).

Nach einem Fallbericht (Parish et al., 1979) traten bei zwei Arbeitern, die gegenüber 325 µg Arsin/m³ exponiert waren, nach einer Latenzzeit von 3 h akute hämolytische Anämie, gastrointestinale Beschwerden und Nierenfunktionsstörungen mit Hämaturie sowie ZNS-Effekte auf. Die ursächlichen Arsin-Konzentrationen lagen allerdings möglicherweise höher als gemessen. Zusätzlich wurde eine Mischexposition mit Stibin (Antimonwasserstoff, SbH₃; < 10% der Arsinmenge) vermutet, das eine dem Arsin vergleichbare hämolytische Wirkung zeigt (Peterson und Bhattacharyya, 1985).

Diese Daten werden durch weitere Fallberichte mit massiven Effekten bei ähnlichen Konzentrationen ($0,5 \text{ mg/m}^3$) gestützt (HSDB, 1992).

Tierexperimentelle Befunde

Die LC_{50} -Werte liegen in Ratten bei 390 und in Mäusen bei 250 mg/m^3 für 10 Minuten Exposition (NIOSH, 1993), 83 mg/m^3 über eine Stunde verursachten bei Mäusen bereits 100% Letalität (Peterson und Bhattacharyya, 1985). Kensler et al. (1946, zitiert in S-AEGL, 2000) exponierten 15 Minuten drei Affen (Art nicht spezifiziert) gegenüber 450 mg Arsin/m^3 . Innerhalb von 24 h starb eines der Tiere, es zeigte intravaskuläre Hämolyse und Hämaturie.

In Tierstudien an Mäusen bzw. Ratten wurden hämolytische Wirkung und Effekte an Milz und Leber bei akuter Exposition mit Konzentrationen von $2,5 \text{ ppm}$ (8 mg/m^3) beobachtet.

Eine Exposition gegenüber 10 ppm ($32,4 \text{ mg/m}^3$) Arsin über 6 h pro Tag (d) führten innerhalb von 4 d zum Tod aller Versuchstiere (Fowler et al., 1989).

Wurden B6C3F₁-Mäuse nach fünf oder 15 Tage inhalativer Exposition gegenüber $0,025$, $0,5$ oder $2,5 \text{ ppm}$ Arsin (6 h/d) hinsichtlich verschiedener Blutparameter untersucht (10 Tiere pro Dosisgruppe und Geschlecht; Blair et al., 1990a), so zeigten sich die meisten davon bei $2,5 \text{ ppm}$ signifikant gegenüber der Kontrolle verändert (Leukozyten-, Erythrozyten- und absolute Retikulozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, mittlerer Hämoglobingehalt und mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten).

In einer weiteren Studie von Blair et al. (1990b) wurden B6C3F₁-Mäuse, F344-Ratten und Hamster untersucht. Die B6C3F₁-Mäuse (35 Weibchen [w] je Dosisgruppe, 5 w für die Kontrolle) wurden inhalativ über sechs Stunden gegenüber $0,5$, $2,5$ und 5 ppm Arsin exponiert. Es wurden hämatologische Parameter, Organgewichte und histologische Veränderungen verschiedener Organe an jeweils 5 Tieren u.a. vom Tag 1 bis 7 nach Exposition untersucht. Mit $0,5 \text{ ppm}$ wurden keine Effekte beobachtet, mit $2,5 \text{ ppm}$ zeigte sich tendenziell am Tag 1 nach Exposition, signifikant ab 2 Tagen nach Exposition ein erniedrigtes Volumen gepackter Zellen (in %) und, bei 5 ppm , ein erhöhtes relatives Milzgewicht. In der höchsten Dosis zeigte sich zudem Hämosiderose, extramedulläre Hämatopoese und eine Dunkelfärbung der Milz, dies auch 7 d nach Expositionsende. Nach 14tägiger Exposition (6 h/d, n = 5-6 pro Dosisgruppe) und ein oder zwei Tagen Erholung war das relative Milzgewicht und die Aminolevulin säure-Dehydratase-Aktivität (ALAD-Aktivität) ab $0,5 \text{ ppm}$ dosisabhängig signifikant erhöht, das Volumen gepackter Zellen der Männchen (m) ab $2,5 \text{ ppm}$ erniedrigt.

In F 344-Ratten (5-6 m und w je Dosisgruppe und für die Kontrolle), die 6 h/d über 14 d oder an 5 d/w für 28 oder 90 d inhalativ gegenüber $0,025$ (nur in der 90-Tage-Studie), $0,5$, $2,5$ oder 5 ppm (nicht in der 90-Tage-Studie) exponiert waren, wurden hämatologische Parameter, Organgewichte und histologische Veränderungen verschiedener Organe, zum Teil nach Regenerationspausen, untersucht (Blair et al., 1990b). In der „90 Tage-Gruppe“ wurden detaillierte hämatologische Profile nach 7-8 und 22-23 Tagen Expositionsdauer erstellt. Signifikant vermindert zeigten sich die Blutparameter Hämatokrit, Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl nach 7-8 Tagen bei $2,5 \text{ ppm}$ und nach 22-23 Tagen bei $0,5 \text{ ppm}$. Nach 22-23 Tagen zeigten sich bei den gegenüber $0,025 \text{ ppm}$ Exponierten keine Effekte auf die Blutparameter. In der 14-Tage-Gruppe (Messung ein Tag nach Expositionsende) und in der 28-Tage-Gruppe (Messung drei Tage nach Expositionsende) war die ALAD-Aktivität ab $2,5 \text{ ppm}$ signifikant erhöht, bei den Männchen der 28-Tage-Gruppe schon ab $0,5 \text{ ppm}$.

Zusätzlich zeigten sich bei diesem Expositionsschema (2,5 ppm, 14 d Exposition) signifikant erhöhte relative Leber- und Milzgewichte und, bei 28 d Exposition, eine Dunkelfärbung der Milz. Das Volumen gepackter Zellen war nach 14 Tagen Exposition ab 2,5 ppm bei den Weibchen und ab 0,5 ppm bei den Männchen sowie nach 28 Tagen Exposition ab 0,5 ppm bei beiden Geschlechtern signifikant erniedrigt.

In parallel durchgeführte Studien an Hamstern (28-Tage-Studie, Messungen nach 3 Tagen Erholung) zeigten sich vergleichbare Effekte (Blair et al., 1990b).

Bei gleichem Expositionsschema (0, 0,5, 2,5 und 5,0 ppm 6 h/d, 14 d) wurde in B6C3F₁-Mäusen neben den genannten Effekten (Splenomegalie und Abnahme der Erythrozytenzahl ab 2,5 ppm, des Hämatokritwertes und des Hämoglobingehalts bei 5,0 ppm) auch eine Zunahme der Leukozytenzahl beobachtet (ab 0,5 ppm; Hong et al., 1989), was von den Autoren als Sekundäreffekt der hämolytischen Wirkung gewertet wurde.

Reizung, Sensibilisierung

Arsin wirkt nicht oder nur gering reizend. Berichte über Sensibilisierung liegen nicht vor.

Toxizität bei Langzeitexposition

Erfahrungen am Menschen

Nach Messungen im Urin von Arbeitern aus der Akkumulatorenproduktion wurden mittlere Arsinkonzentrationen von 0,06 - 20,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (max. 49 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) mit erhöhten Arsenwerten korreliert (linear, $n = 47$, $r = 0,84$, $P = 0,0001$). Es lag eine Mischexposition mit bis zu 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Arsen und Arsentrioxid vor (Landrigan et al., 1982).

Fowler und Weissberg (1974) beobachteten nach chronischer Exposition kumulative hämolytische Wirkung mit begleitender schwerer Anämie.

Ein Fallbericht dokumentiert bei chronischer Exposition mit Arsin Vergiftungssymptome wie Neuropathien, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Mees-Linien, aber keine Hämaturie (Risk und Fuortes, 1991).

Es ist zu beachten, dass chronische Exposition gegenüber Arsin meist unter Bedingungen erfolgten, die auch Exposition mit weiteren anorganischen Arsenverbindungen erwarten lassen (NIOSH, 1979).

Tierexperimentelle Befunde

Verlässliche Daten zu chronischer Exposition liegen nicht vor.

Die oben besprochenen Inhalationsstudien von Hong et al. (1989) und Blair et al. (1990a, b) beinhalteten auch subchronische Expositionszeiten.

Hong et al. (1989) exponierten B6C3F₁-Mäuse über 12 w (6 h/d, 5 d/w) gegenüber 0,025, 0,5 und 2,5 ppm Arsin. Es zeigte sich eine erhöhte Zahl an Leukozyten (drei Tage nach Expositionsende ab 0,5 ppm statistisch signifikant), ein erhöhtes relatives und absolutes Milzgewicht (Milzgewicht/Körpergewicht $\times 10^{-3}$ vier Tage nach Expositionsende: $n = 12$, Kontrolle: $3,2 \text{ SD} \pm 0,1$, 0,025 ppm: $4,0 \pm 0,1$; bei $p < 0,05$ signifikant, 0,5 ppm: $4,8 \pm 0,1$ und 2,5 ppm: $8,7 \pm 0,2$; bei $p < 0,01$ signifikant) und eine Zunahme des mittleren korpuskulären Volumens ($n = 12$, Kontrolle: $47,3 \text{ fl SD} \pm 0,1$,

0,025 ppm: $48,2 \pm 0,2$; bei $p < 0,01$ signifikant, 0,5 ppm: $49,0 \pm 0,3$, 2,5 ppm: $49,5 \pm 0,3$).

In der Studie von Blair et al. (1990a) zeigten sich nach 90 d inhalativer Exposition gegenüber 0,025, 0,5 und 2,5 ppm Arsin (10 B6C3F₁-Mäuse pro Dosisgruppe und Geschlecht, 6 h/d, 5 d/w) bei der höchsten Dosis die meisten Blutparameter signifikant verändert, das Hämoglobin der Männchen bereits bei 0,5 ppm. Die Zahl der Retikulozyten stieg in beiden Geschlechtern mit der höchsten Dosis signifikant an (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einige Blutparameter nach 90 d inhalativer Arsin-Exposition (B6C3F₁-Mäuse, n = 10 pro Geschlecht) (aus: Blair et al., 1990a)

Parameter	Geschlecht	Luft-Kontrolle	0,025 ppm	0,5 ppm	2,5 ppm
Hämoglobin g/dl [\pm SD]	m	15,9 [0,5]	15,5 [0,9]	14,7 [0,2]*	14,1 [0,5]*
	w	15,0 [0,4]	15,5 [0,4]	14,8 [0,4]	13,6 [0,4]*
Retikulozyten $\times 10^6/\mu\text{g}$ [\pm SD]	m	0,32 [0,04]	0,35 [0,04]	0,44 [0,12]	1,12 [0,14]*
	w	0,34 [0,08]	0,32 [0,08]	0,41 [0,04]	1,05 [0,40]*

* Signifikanz-Niveau bei $p < 0,01$

In einer weiteren 90-Tage-Studie (Blair et al., 1990b) wurden B6C3F₁-Mäuse und F344-Ratten bezüglich hämatologische Parameter, Organgewichte und histologische Veränderungen verschiedener Organe drei (10 Tiere pro Dosis und Geschlecht) oder vier (6 Tiere pro Dosis und Geschlecht) Tage nach der Exposition (0,025, 0,5 und 2,5 ppm, 6 h/d, 5 d/w) untersucht. Bei den Männchen der B6C3F₁-Mäuse war das relative Lebergewicht, bei den Weibchen das relative Milzgewicht in der höchsten Dosis signifikant erhöht, letzteres bei den Männchen bereits bei der mittleren Dosis. Die ALAD-Aktivität (Messung drei Tage nach Expositionsende) war mit der höchsten Dosis in beiden Geschlechtern signifikant erhöht.

Für die F344-Ratten zeigten sich mit 2,5 ppm erhöhte relative Lebergewichte, die drei Tage nach Expositionsende bei den weiblichen Tieren signifikant waren. Das relative Milzgewicht war für beide Geschlechter mit der Dosis von 0,5 ppm signifikant erhöht. Hämatologische Parameter wurden nach 80-81 Tagen Exposition gemessen. Die Erythrozytenzahl, der Hämoglobingehalt und der Hämatokritwert waren in den weiblichen Ratten bereits ab 0,025 ppm signifikant verändert, in den Männchen ab 0,5 ppm (Tabelle 2). Bei 0,5 ppm zeigten sich erhöhte Arsenkonzentrationen in der Leber.

Tabelle 2: Einige Blutparameter nach 80 oder 81 d inhalativer Arsin-Exposition
(F344-Ratten, n = 16 pro Geschlecht) (aus: Blair et al., 1990b)

Parameter	Ge- schlecht	Luft- Kontrolle	0,025 ppm	0,5 ppm	2,5 ppm
Erythrozyten x 10 ⁶ /µg [± SD]	m	9,3 [0,3]	9,1 [0,2]	8,2 [0,2]*	7,1 [0,2]*
	w	8,7 [0,3]	8,3 [0,3]*	7,5 [0,2]*	6,5 [0,3]*
Hämoglobin g/dl [± SD]	m	15,2 [0,4]	15,0 [0,2]	14,2 [0,3]*	12,8 [0,7]*
	w	15,1 [0,5]	14,5 [0,4]*	13,7 [0,3]*	12,4 [0,5]*
Hämatokrit % [± SD]	m	46,7 [1,1]	45,8 [1,0]	44,0 [1,2]*	40,1 [1,9]*
	w	46,6 [1,3]	44,5 [1,7]*	42,8 [1,1]*	38,7 [1,6]*

* Signifikanz-Niveau bei p < 0,05

Eine im Vergleich zur Maus leicht höhere Suszeptibilität der Ratte für Hämatotoxizität ist möglicherweise auf eine höhere Kapazität der Maus für Erythrozytenregeneration zurückzuführen (Blair et al., 1990b).

Eine ältere Studie an Meerschweinchen berichtet bei subchronischer Exposition mit 0,5 - 2 ppm Arsin (3 h/d, bis zu 48 d) ebenfalls hämatotoxische Effekte (Nau, 1948).

Eine ungenügend berichtete Studie (Fowler et al., 1989) mit F344-Ratten und B6C3F₁-Mäusen, die gegenüber 0,01 – 50 ppm Arsin 6 h/d an 5 d/w über zwei, vier oder 13 w exponiert waren, zeigte ebenfalls Dosis-abhängig hämatotoxische Effekte (verschiedene Parameter, u. A. erhöhter Hämatokrit und erhöhte ALAD-Aktivität) und erhöhte Milzgewichte. Die als Kongressbericht vorliegende Veröffentlichung zu dieser Studie benennt die einzelnen Dosis-schritte nicht vollständig und stellt die relevanten Effekte nur qualitativ und nicht auf die jeweilige Dosis bezogen dar. Die Veröffentlichung ist daher als Grundlage für eine AGW-Ableitung nicht geeignet.

Reproduktionstoxizität und Fruchtschädigung

Humandaten liegen nicht vor.

Morrissey et al. (1990) untersuchten an F344-Ratten (23 – 27 pro Dosisgruppe) und Swiss CD-1-Mäusen (24 – 25 pro Dosisgruppe) die Wirkung von Arsin auf die Nachkommen exponierter Muttertiere. Exposition mit Konzentrationen von 0,025, 0,5 und 2,5 ppm über 6 h jeweils an den Trächtigkeitstagen 6 - 15 verursachten keine Entwicklungsstörungen (Fetenzahl, Implantate, Resorptionen) oder Fehlbildungen. Die Untersuchung der Mäuse fand am 17. und die der Ratten am 20. Trächtigkeitstag statt. In den Ratten zeigte sich eine dosisabhängige in der höchsten Dosisgruppe signifikante Zunahme der Fetengewichte. Bei der höchsten Konzentration zeigte sich maternale Toxizität (Splénomegalie). In einer weiteren Untersuchung an F344-Ratten mit 5 ppm an den Trächtigkeitstagen 4 – 15 (6 h/d) wurden in den exponierten Muttertieren ebenfalls Splénomegalie sowie im Vergleich zur Luft-Kontrolle geänderte hämatologische Werte festgestellt, Entwicklungsstörungen wurden nicht gesehen. In den Lebern der Feten wurden erhöhte Arsenspiegel nachgewiesen (Morrissey et al., 1990).

Immuntoxizität

Humandaten zu immuntoxischer Wirkung liegen nicht vor.

Rosenthal et al. (1989) untersuchten die Immuntoxizität von Arsin in der weiblichen B6C3F₁-Maus (Anzahl der eingesetzten Tiere nicht angegeben) nach inhalativer Exposition über 14 Tage (6 h/d) mit 0,5, 2,5 und 5 ppm. Dosisabhängig zeigte sich eine Abnahme des Anteils der Lymphozyten (Luft-Kontrolle: 83,4 %, 0,5 ppm: 73,8 %, 2,5 ppm: 54,3 %, 5,0 ppm: 45,6 % pro Milz) und eine Erhöhung des Anteils der Rubrizytenzahl (kernhaltige Milzerythrozyten, Luft-Kontrolle: 9 %, 0,5 ppm: 15,9 %, 2,5 ppm: 31,8 %, 5,0 ppm: 37 % pro Milz). Bestimmte T-Zellsubpopulationen waren im Verhältnis zur gesamten Zellpopulation prozentual und über alle Konzentrationen signifikant vermindert, die B-Zellpopulation bei der höchsten Konzentration (5 ppm), nicht aber die Gesamtzellularität. Ab 2,5 ppm zeigte sich zusätzlich eine Zunahme des absoluten und relativen Milzgewichts, eine Abnahme der Aktivität der natürlichen Killerzellen (als Mittel \pm SEM von 6-7 Tieren pro Gruppe: Luft-Kontrolle: $21,7 \pm 2,5$; 0,5 ppm: $19,1 \pm 1,0$; 2,5 ppm: $15,8 \pm 1,2$, $p \leq 0,1$; 5,0 ppm: $12,5 \pm 1,2$) und der zytotoxischen T-Zellen sowie eine erhöhte Immunantwort auf Schaf-Erythrozyten („Antibody plaque forming cell assay“). Unbeeinflusst blieben die mitogeninduzierte Proliferation von Milzlymphozyten sowie die Wirtsresistenz auf Influenzavirus oder nach Inokulation von Melanomzellen. Funktionale Unterschiede wurden aber als verringerte Wirtsresistenz auf *Listeria monocytogenes* und *Plasmodium yoelii* nachgewiesen.

Gentoxizität

Studien zu gentoxischen Effekten von Arsin liegen nicht vor.

Kanzerogenität

Zu einer möglichen kanzerogenen Wirkung beim Menschen liegen keine als ausreichend abgesichert zu betrachtende Daten vor. Tierstudien zu kanzerogenen Effekten liegen nicht vor.

Da Arsin im Körper zu drei- und fünfwertigem Arsen oxidiert wird, ist jedoch eine mögliche kanzerogene Wirkung dieser sekundär entstehenden Verbindungen prinzipiell in Betracht zu ziehen. Ob aber kanzerogene Effekte bei Exposition mit Arsin auch tatsächlich auftreten können, ist nicht zu klären, da entsprechend konzipierte Untersuchungen fehlen.

Wirkungsmechanismus

Der Mechanismus der Arsin-Toxizität ist noch nicht vollständig geklärt.

Die Arsin-induzierte Hämolyse erfolgt in vitro nur unter aeroben Bedingungen, hieraus wurde auf die Notwendigkeit der Oxidation von As³⁺ geschlossen (Fowler und Weissberg, 1974). Aus einer Einzelfallbeschreibung gibt es ebenfalls Hinweise auf die Oxidation von Arsin zu As³⁺- und As⁵⁺-Verbindungen beim Menschen (Apostoli und Alessio, 1997).

Weiterhin wurde eine zum Grad der Hämolyse proportional verlaufende Absenkung des Glutathionspiegels beobachtet (HSDB, 1992). Die Abnahme des Glutathionspiegels innerhalb der Zellen wird mit der Oxidation von SH-Gruppen des Hämoglobins und von membranständigen SH-Gruppen korreliert. Bei der Oxidation des Hämoglobins entsteht Hämin, welches in der Folge in eine Oxidation membranständigen SH-Gruppen, eine Abspaltung von Membranprotein und eine Störung des Ionengradienten

ten der Membran mündet (Hattelid et al., 1996). Auch die beobachtete Methämoglobinbildung deutet auf eine oxidative Schädigung der Erythrozyten durch Arsin hin (Blair et al., 1990a). Zu bemerken ist jedoch, dass auch andere Arsen- oder Schwermetallverbindungen Thiolinhibitoren sind, ohne eine derartig ausgeprägte hämolytische Wirkung zu zeigen (Fowler und Weissberg, 1974).

Eine Inhibition der Erythrozyten-Katalase mit der Folge des Anstiegs der intrazellulären Peroxydkonzentration und Membranschädigung wird als mögliche Ursache der hämolytischen Wirkung diskutiert (HSDB, 1992).

Wurden Humanerythrozyten mit 1 mM Arsin in vitro inkubiert, zeigte sich früh ein vermindertes Zellvolumen, ein erhöhter Natrium-Kalium-Fluss und ein erhöhter Hämatokrit. Es folgte eine profunde Veränderung der Zellmembran (Befund nach Licht- und Elektronenmikroskopischer Untersuchung) und die Zahl verformter Zellen stieg mit der Zeit an. Der Adenosintriphosphat-(ATP-)Gehalt und die ATPase-Aktivität waren nicht beeinflusst. Der Methämoglobingehalt stieg früh bis zu 2-3 % des Gesamthämoglobingehalts an, blieb dann aber über 90 Minuten konstant (Winski et al., 1997). Die Autoren schließen aus ihren in vitro-Ergebnissen, dass die durch Arsin verursachte Hämolyse auf einer Störung der Erythrozytenmembran durch toxische Arsin-Hämoglobin-Metaboliten beruht.

Real et al. (2000) untersuchten den Effekt von Schwefel, Thiol enthaltende Verbindungen und Thiolinhibitoren auf die Arsin-induzierte Störungen des Membrantransportes und der Hämolyse an menschlichen Erythrozyten in vitro. Am erfolgreichsten konnte der Sulfhydrylinhibitor N-Ethylmaleimid die Hämolyse verzögern. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass die SH-Gruppen der Erythrozyten-Membran möglicherweise der Angriffsort für die Arsintoxizität sind. In einer späteren Arbeit dieser Gruppe (Real et al., 2006) zeigte Arsins in vitro eine direkte Interaktion mit humanem Hämoglobin. Arsin (0,88 µM) setzte in signifikantem Ausmaß Häm aus Oxy-Hämoglobin frei. Inwieweit Häm selbst die Zellmembran dann schädigen kann, mussten die Autoren offen lassen.

Die akut nephrotoxischen Effekte sind zum einen mit Sekundäreffekten der Hämolyse zu erklären, wobei eine Blockade der Nierentubuli durch zerstörte Erythrozyten erfolgt. Allerdings scheint auch eine direkte Wirkung auf die Niere möglich. Als mögliche Ursachen diskutiert werden zum einen die Störung der Zellatmung der Tubulizellen, weiterhin Hypoxie als Folge der Hämolyse sowie als weitere Hypothese eine toxische Wirkung auf die Nephronen durch langsame Freisetzung von Arsen aus in den Tubuli abgelagerten Arsen-Hämoglobinkomplexen (Fowler und Weissberg, 1974).

Die Auswirkungen auf die Milz (Vergrößerungen, Hämosiderose, extramedulläre Hämatopoese) sind ebenfalls als ein Sekundäreffekt der hämolytischen Wirkung von Arsin zu werten (Blair et al., 1990b).

Bewertung

Gesicherte Daten zur kanzerogenen oder mutagenen Wirkung von Arsin liegen nicht vor.

In der fetalen Leber wurden eine erhöhte Arsenkonzentrationen nachgewiesen. Entwicklungsstörungen scheinen bei der Exposition mit Arsin (wie auch bei anderen Arsenverbindungen) aber kein kritischer Endpunkt zu sein (Morrissey et al., 1990).

Blair et al. (1990b) postulieren einen möglichen immuntoxischen Effekt als Folge der nach Arsinexposition beobachtbaren Milzveränderungen (Vergrößerungen, Hämosiderose, extramedulläre Hämatopoese). Nach subchronischer Exposition wurde in Meerschweinchen Leukopenie beobachtet (Nau, 1948), was ebenfalls als Hinweis auf immuntoxische Effekte gewertet werden kann. Rosenthal et al. (1989) beobachteten Veränderungen immunologischer Parameter, die sie zum Teil als kompensatorische Sekundäreffekte auf Störungen der Hämatopoese bewerten. Bei subakuter Exposition wurde blutschädigende Wirkung mit Sekundäreffekten beobachtet (Blair et al., 1990a, b; Hong et al., 1989).

Fowler und Weissberg (1974) berichten bei chronischer Exposition des Menschen mit Arsin kumulative hämolytische Wirkungen mit begleitender schwerer Anämie. Ein weiterer Fallbericht dokumentiert bei chronischer Exposition mit Arsin (aber vermutlich auch anderen Arsenverbindungen) Vergiftungssymptome wie Neuropathien, Leber- und Nierenfunktionsstörungen und Mees-Linien (Risk und Fuortes, 1991).

Auch in subchronischen Tierstudien zeigte sich die Hämatotoxizität von Arsin. Blair et al. (1990a, b) beobachteten hämatotoxische Effekte bei Exposition von Ratten, Mäusen und Hamstern.

Die US-EPA (1994) bewertet die zunehmende Hämolyse, die abnormalen Erythrozyten und die morphologischen Änderungen und die Gewichtszunahme des Milz in der Zusammenschau der Studien von Blair et al. (1990a, b) und Hong et al. (1989) als die kritischen Effekte. Sie bewertet die bei der Expositionskonzentration von 0,025 ppm gesehene Hämolyse als kompensatorisch und regenerativ und setzt 0,025 ppm als NOAEL und daraus folgend 0,5 ppm als LOAEL.

Die WHO (2002) bezieht sich bei ihrer Bewertung auf die Studien von Hong et al. (1989), Rosenthal et al. (1989) und Blair et al. (1990a, b). Sie sieht die hämolytischen Effekte bei 0,025 ppm ebenfalls als kompensatorisch und regenerativ an und bewertet diese Konzentration daher „eher als NOAEL denn als LOAEL“ und 0,5 ppm als LOAEL. Die WHO (2002) macht ausdrücklich auf die unterschiedlichen nationalen Bewertungen bezüglich des NOAEL/LOAEL bei 0,025 ppm aufmerksam. In ähnlicher Weise wie die US-EPA und die WHO bewertet die „American Conference of Governmental Industrial Hygienists“ (ACGIH, 2006) die in Tabelle 2 dargestellten Blutparameter bei 0,025 ppm aus der Studie von Blair et al. (1990b) als zwar statistisch, nicht jedoch klinisch signifikant reduziert (und damit als NOAEL, LOAEL = 0,5 ppm). Die MAK-Kommission bewertet die bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 0,025 ppm nach 90 Tagen gefundene Anämie bei Ratten und erhöhten Milzgewichte bei der Maus als relevant und sieht damit keine Möglichkeit, ein „NOEL“ abzuleiten oder einen MAK-Wert festzusetzen (MAK, 1999).

Ableitung eines AGW

Die subchronischen Effekte bei 0,025 ppm Arsin auf verschiedene Blutparameter (Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt, Hämatokrit) der Ratte (Blair et al., 1990b) sowie auf das Milzgewicht der Maus (Hong et al., 1989) und werden als kompensatorisch und regenerativ und damit als NOAEL gewertet. Als *Point of Departure* (POD) wird damit dieser NOAEL in Höhe von 0,025 ppm (oder 25 ppb) gewählt, der LOAEL ist damit 0,5 ppm. Bei diesen Konzentrationen ist aus der Studie von Blair et al. (1990a) zwischen 22/23 d und 80/81 d und aus der Studie von Hong et al. (1989) zwischen 15 d und 12 w keine eindeutige Wirkungsverstärkung zu erkennen. Auf eine Zeitextrapolation kann daher verzichtet werden.

Entsprechend dem Konzept zur Ableitung eines AGW (Anonym, 1998; TRGS 901, 2004) ergibt sich mit

1. einem Faktor von 1 für die Interspeziesextrapolation (Inhalationsstudie) und
 2. einem Faktor von 5 für die Intraspeziesextrapolation
- ein

$$\text{AGW} = 5 \text{ ppb (16 } \mu\text{g/m}^3\text{)}.$$

Festsetzung eines Überschreitungsfaktors

Die akute Toxizität des Arsins wurde vom „Subcommittee on Acute Exposure Guideline Levels“ für die Ableitung eines „Acute Exposure Guideline Levels“ (AEG) ausführlich dargestellt (US-EPA, 2000). Der AEG zur Vermeidung irreversibler Effekte für eine 30minütige Exposition wurde auf 0,21 ppm (0,68 mg/m³) festgelegt.

Der Dosis-Wirkungsverlauf im Bereich des AGW verläuft zudem sehr flach, die Blutparameter ändern sich bei einer 20fach höheren Dosis um weniger als 10 %.

Vor diesem Hintergrund wird ein Überschreitungsfaktor von 8 festgesetzt.

Literatur

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1991): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 1991, Sixth Edition, Cincinnati, Ohio

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2006): Arsin: TLV[®] Chemical Substances Draft Documentation, Notice of Intended Change, <http://www.acgih.org/Store/ProductDetail.cfm?id=1684>

Anonym (1998): Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage, Bundesarbeitsblatt 19, S. 74-76

Apostoli, P., Alessio, L. (1997): Metabolism of arsenic after acute occupational arsine intoxication, Journal of Toxicology and Environmental Health 52, S. 331-342

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2004): Medical Management Guidelines (MMGs) for Arsine (AsH₃), <http://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg169.pdf>

Blair, P. C., Thompson, M. B., Bechtold, M., Wilson, R. E., Moorman, M. P., Fowler, B. A. (1990a): Evidence for oxidative damage to red blood cells in mice induced by arsine gas, Toxicology, Vol. 63, S. 25-34

Blair, P. C., Thompson, M. B., Morrissey, R. E., Moorman, M. P., Sloane, R. A., Fowler, B. A. (1990b): Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F1 mice, Fischer 344 rats, and Syrian golden hamsters: System organ studies and comparison of clinical indices of exposure, Fundamental and Applied Toxicology, Vol. 14, S. 776-787

FoBiG, Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG) (1993): Arsenwasserstoff (Arsin), Basisdaten Toxikologie für umweltrelevante Stoffe zur Gefahrenbeurteilung bei Rüstungsaltslasten, Forschungsbericht 103 40 111/01, Bearb.: Hassauer, M., Umweltforschungsplan des Bundesministers für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, im Auftrag des Umweltbundesamtes

Fowler, B. A., Moorman, M. P., Adkins, B., Bakewell, W. E., Blair, P. C., Thompson, M. B. (1989): Arsine: Toxicity Data from Acute and Short-term Inhalation Exposures; in: American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Industrial Hygiene Science Series: Hazard Assessment and Control Technology in Semiconductor

- Manufacturing; Conference-Report, Cincinatti, USA, Oct 20.-22.87, S. 85-90, Lewis Publishers, Inc., Chelsea, Michigan, USA, 1989
- Fowler, B. A., Weissberg, J. B. (1974): Arsine poisoning, New England Journal of Medicine, Vol. 291, S. 1171-1174
- Hatlelid, H., M., Brailsford, C., Carter, D., E. (1996): Reactions of arsine with hemoglobin, Journal of Toxicology and Environmental Health 47, S. 145-157
- Hong, H. L., Fowler, B. A., Boorman, G. A. (1989): Hematopoietic effects in mice exposed to arsinegas, Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. 97, S. 173-182
- HSDB, Hazardous Substances Databank (1992): U.S. National Library of Medicine, CD-ROM-Datenbank, Silver Platter, USA
- Kensler, C.J., Abels, J.C., Rhoads, C.P. (1946): Arsine poisoning, mode of action and treatment. J. Pharmacol. Exp. Ther. 88, S. 99-108.
- Landrigan, P. J., Costello, R. J., Stringer, W. T. (1982): Occupational exposure to arsine: an epidemiological reappraisal of current standards, Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, Vol. 8, S. 169-177, zitiert nach Santodonato, 1985
- MAK, Senatskommission zur Prüfung Gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (1999): Arsenwasserstoff, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Greim, H. (Hrsg.), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 28. Lieferung
- Morrissey, R. E., Fowler, B. A., Harris, M. W., Moorman, M. P., Jameson, C. W., Schwetz, B. A. (1990): Arsine: absence of developmental toxicity in rats and mice, Fundamental and Applied Toxicology, Vol. 15, S. 350-356
- Nau, C. A. (1948): The accidental generation of arsine gas in an industry, Southern Medical Journal, Vol. 41, S. 341-344
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1979): Arsine (arsenic hydride) poisoning in the workplace, NIOSH Current Intelligence Bulletin 32, U.S. Department of Health, Education and Welfare
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1993): Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), CD-ROM-Datenbank, Silver Platter, USA
- Parish, G. G., Glass, R., Kimbrough, R. (1979): Acute arsine poisoning in two workers cleaning a clogged drain, Archives of Environmental Health, Vol. 34, S. 224-227
- Peterson, D. P. und Bhattacharyya, M. H. (1985): Hematological responses to arsine exposure: quantitation of exposure response in mice, Fundamental and Applied Toxicology, Vol. 5, S. 499-505
- Real, L. T., Ayala-Fierro, F., Carter, D. E. (2000): The Effects of sulfur, thiol, and thiol inhibitor compounds on arsine-induced toxicity in the human erythrocyte membrane, Toxicological Sciences 55, S. 468-477
- Real, L. T., Ayala-Fierro, F., Bar-Or, R. et al. (2006): Interaction of Arsine with Hemoglobin in Arsin-Induced Hemolysis, Toxicological Sciences 90 (1): S. 142-148
- Risk, M. und Fuortes L. (1991): Chronic arsenicalism suspected from arsine exposure: A case report and literature review. Vet. Hum. Toxicol. 33: S. 590-595.
- Römpf (2004): Römpf Lexikon online, <http://www.roempf.com/prod/index1.html>
- Rosenthal, G. J., Fort, M. M., Germolec, D. R., Ackermann, M. F., Lamm, K. R., Blair, P. C., Fowler, B. A., Luster, M. I., Thomas, P. T. (1989): Effect of subchronic arsine inhalation on immune function and host resistance, Inhalation Toxicology, Vol. 1, S. 113-127

RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (1987): Arsine. DHHS (NIOSH) Publ. No. 87-114, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati

S-AEGL, Subcommittee on Acute Exposure Guideline Levels (2000): Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals, Volume 1, National Academy Press, Washington, DC

Santodonato, J. (1985): Monograph on Human Exposure to Chemicals in the Workplace: Arsine, Syracuse Research Corp., NY, Center for Chemical Hazard Assessment

TRGS 901 (2004): Teil 1, Begründung und Erläuterung zu Grenzwerten in der Luft am Arbeitsplatz, Bundesarbeitsblatt 2/2004, Amtliche Bekanntmachung, S. 85 (<http://www.baua.de/prax/ags/trgs901.pdf>)

US-EPA, United States Environmental Protection Agency (1994): Arsine (CASRN 7784-42-1), Integrated Risk Information System, <http://www.epa.gov/IRIS/subst/0672.htm>

US-EPA, United States Environmental Protection Agency, Subcommittee on Acute Exposure Guideline Levels (2000): Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals, Volume 1, Arsine, S. 65-113, National Academy Press, Washington DC, <http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/tsd2.pdf>

Winski; S. L., Barber, D. S., Real, L. T., Carter, D. E. (1997): Sequence of toxic events in arsine-induced hemolysis in vitro: implications for the mechanism of toxicity in human erythrocytes, Fundamental and Applied Toxicology, Vol. 38, S. 123-128

WHO, World Health Organization (2002): Arsine: Human Health Aspects, Concise International Chemical Assessment Document 47, <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad47.htm>