

- 1980:
1. Gösta Lindstedt och Jan Sollenberg: Polymerer i arbetsmiljön.
  2. L. M. Odqvist, I. Åstrand, B. Larsby och C. Käll: Ger styren störningar i människans balansapparat?
  3. Per Höjerdal och Sven Alenius: Bestämning av oljedrivskyllares avskiljningsförmåga — II. Proverresultat för sex ton avskyllare.
  4. Karl Gunnar Lövstrand och Sven Bergström: Exposition för elektriska fält. En kartläggning av den elektrofysikaliska arbetsmiljön i ställverk.
  5. Rolf Alexandersson, Birgitta Kolmodin-Hedman, Göran Hedenstierna och Moje Magnusson: Disocyanater — HDI. Lungfysiologiska undersökningar av billackare.
  6. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
    11. Klor-Kloridoxid.
  7. Samuel W. Glass and Sten Sundin: Factors affecting vibration levels in impact drills.
  8. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
    12. Kolmonoxid.
  9. Rolf Alexandersson och Jan Henrik Återhög: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VII. Hjärtflektler av exposition i svensk hårdmetallindustri.
  10. Birgitta Kolmodin-Hedman, Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna: Disocyanater — MDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i plastindustrin.
  11. Ewa Wigaeus, Stina Holm och Irma Åstrand: Exposition för aceton. Uppdrag och etnination hos människor.
  12. Göran Blomquist, Erik Johansson, Bengt Söderström och Svante Wold: Karaktärisering och identifiering av mögel svamp med pyrrolys-gaskromatografi — Pattern-Recognition i Py-Gc-Prl.
  13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 13. Borsyra och Borax.
  14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 14. Etylenglykol.
  15. Sven Carlsoo: Vibratorers inverkan på skelett, leder och muskler. Litteraturstudie.
- 1981:
16. Per Höjerdal och Sven Alenius: Stoftavskyllare med renspart mikrofilter. Prov med kvartsdamm, svetsrök och oljedimma.
  17. Lars Friberg: Kriteriedokument för gränsvärden. Kadmium.
  18. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
    15. Isopropanol.
  19. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
    16. Hexan.
  20. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
    17. 1-Butanol.
  21. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
    18. Koppar.
  1. Ingvar Lundberg: Serumenzymnivåer hos plastbåtshyttare exponerade för styren.
  2. Ingvar Lundberg: Medicinsk undersökning av färgindustriarbetare långvarigt exponerade för en blandning av organiska lösningsmedel.
  3. Maths Berlin och Anders Tunek: Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen.
  4. P. C. Elmes and J. C. Wagner: Criteria document for Swedish occupational standards: Man Made Mineral Fibres.
  5. Alf Askergren: Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.
  6. Lars Ehrenberg, Tore Hallström och Siv Osterman-Golkar: Kriteriedokument för gränsvärden. Etylenoxid.
  7. Ann-Sofie Ljungberg och Francesco Gamberrale: Lyft i sidled — Fysiologiska och psykologiska reaktioner.
  8. Eva Lydahl, Bo Philipson, Mats Lewin, Anders Glansholm, Bengt Knave och Björn Tengroth: Infraröd strålning och grå starr.
  9. Bengt Sjögren: Arbetsmiljöproblem vid svetsning.
  14. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.
  19. Epiklorhydrin.

UNDERLAG  
FÖR  
HYGIENISKA GRÄNSVÄRDEN

Arbetsarkivstyrelsen  
Arbetsmedicinska avdelningen  
Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden  
Solna

ISBN 91-7464-109-3

ISSN 0346-7821

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand  
Redaktionskommitté: Francesco Gamberrale, Bengt Jonsson,  
Gösta Lindstedt, Ulf Utväsön och Jan E Wahlberg.

### Förord

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden vid arbetarskyddsstyrelsens arbetsmedicinska avdelning, som startade sin verksamhet 1978, har till uppgift att ta fram och värdera tillgängligt vetenskapligt underlag för arbetarskyddsstyrelsens förslag om hygieniska gränsvärden. Kriteriegruppen skall inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden utan eviga ett utlåtande om det vetenskapliga underlaget till den vid arbetarskyddsstyrelsens tillsynsavdelning befintliga föreskriftsgruppen.

Litteratursökning och insamling av arbetsmaterial utförs dels av kriteriegruppens medlemmar och dels av externa experter - specialister - inom olika områden. Sådana sammanställningar - kriteriedokument - publiceras separat i Arbete och Hälsa. Ifråga om många ämnen kan kriteriegruppen som huvudsakligt underlag för sitt utlåtande utnyttja de utvärderingar från den nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation som ävenledes publiceras i Arbete och Hälsa.

Såväl kriteriedokument som utlåtanden diskuteras inom kriteriegruppen innan de godkänns.

Detta är den första omgången utlåtanden som publiceras och de har godkänts i kriteriegruppen under perioden från dess start t.o.m. juni 1980.

Kriteriegruppen har följande sammansättning (november 1980):

NILS Lundgren	ordf	Arbetsmedicinska avdelningen, ASS
ULF Ulvvarsson	v ordf	Arbetsmedicinska avdelningen, ASS Tekniska enheten
Olof Axelsson		Yrkessmedicinska kliniken, Linköping
Birgitta Baltzar	observatör	Tillsynsavdelningen, ASS Medicinska sektionen
Harald Frostling	suppl	Svenska Arbetsgivareföreningen
Francesco Gamberole		Arbetsmedicinska avdelningen, ASS Arbetspsykiologiska enheten
Gideon Gerhardsson		Svenska Arbetsgivareföreningen
Lennart Holm	observatör	Tillsynsavdelningen, ASS Kembyrån
Bo Holmberg		Arbetsmedicinska avdelningen, ASS Yrkestoxikologiska enheten
Stig Holmquist		SACD/SR
Bengt Krøve		Arbetsmedicinska avdelningen, ASS Medicinska enheten
Gosta Lindstedt		Arbetsmedicinska avdelningen, ASS Kemiska enheten
Per Lundberg	sekr	Arbetsmedicinska avdelningen, ASS
Egon Magnusson	suppl	LO
Marcello Malentocchi		Sv. Metallindustriarbetareförb.
Nils Muralioz	suppl	Svenska Arbetsgivareföreningen
Gunnar Nerell		TCO
Stoffan Skerfving		Yrkessmedicinska kliniken, Lund
Jon Wahlberg		Arbetsmedicinska avdelningen, ASS Medicinska enheten
Ullrik Wallström		Svenska Mölareförbundet
Arne Wennberg		Arbetsmedicinska avdelningen, ASS Medicinska enheten
Olof Westerber		Arbetsmedicinska avdelningen, ASS Kemiska enheten
Peter Westerholm		LO
Sven Yllner		Svenska AB Phillips Svenska Arbetsgivareföreningen

#### INNEHÅLLSFÖRTECKNING

	sid
DBCP (1,2-Dibrom-3-Klorpropan)	6
Metyl jodid	7
Formaldehyd	8
Krom	10
Tetrakloretylen	12
Kodalin	15
p-Aminoazobensen	18
1,2-Diklorben	20
Metylenklorid (Diklorometan)	22
Styren	27
Tetrakloretylen	31
Toluen	36
Xylen	41
Organiskt bly	46
Sammantotalning	55
Summary	55

UNDERLAG FÖR ANVÄSNING 100, DBCP.  
(1979-05-30)

1,2-Dibrom-3-klorpropen (DBCP) resorberas via hud, lungor och mag-tarmkanal. Biotransformationen är inte utredd.

DBCP är mutationsframkallande på *Salmonella typhimurium* och *Escherichia coli*. Metabolisk aktivering ökar den mutogena effekten.

Vid administration av DBCP via munnen på råtta erhålles skivpitelcancer i magsäck samt membranarcinom (hos honor). Vid administration via munnen på mus erhålles också skivpitelcancer i magsäck. DBCP är fertilitetsnedsättande på råtta.

Någon fallstudie eller epidemiologisk studie över tumörer vid yrkesmässig exposition finns inte publicerad. Sterilitet och skänkning av spermatolet har konstaterats hos yrkesmässigt exponerade män.

DBCP anses som tumörframkallande på försöksdjur. Uppgifter om cancer vid human exposition sökas.

#### Litteraturhänvisning.

- Powers, M.B., Voelker, R.W., Poge, N.P., Weisburger, E.K. och Kroybill, H.F.: Carcinogenicity of ethylene dibromide (EDB) and 1,2-dibromo-3-klorpropene (DBCP) after oral administration in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33 (1975) 171-172.
- Privval, M.J., McCoy, E.C., Gutter, B. och Rosenkranz, H.S.: Triis (2,3-dibromopropyl) phosphate-mutagenicity of a widely used flame retardant. *Science* 195 (1977) 76-78.
- Rosenkranz, H.S.: Genetic activity of 1,2-dibromo-3-klorpropene, a widely used fumigant. *Bull. Environ. Cont. Toxicol.* 14 (1975) 8-12.
- Whorton, D., Krauss, R.H., Marshall, S. och Melby, T.H.: Infertility in male pesticide workers. *Lancet* No 8051 (1977) 1259-1261.
- Winell, M.: Underlag för utvärdering av carcinogena effekter. II. Några alkylterande ämnen. Undersökningsrapport 1978:20, Arbetsarkivstyrelsen, Stockholm, 1978, pp 3-8.

UNDERLAG FÖR ANVÄSNING 100, METYLJODID.  
(1979-05-30)

Metyljodid kan resorberas via hud, mag-tarmkanal och lungor. Retentionen vid inhalerad metyljodid var 72 % hos människor. Metyljodid biotransformeras hos råtta och utsöndras som olika metylkonjugat.

Metyljodid äro alkylterande och mutagen för *Salmonella typhimurium*. Intrapertitoneal injektion av metyljodid ger dosrelaterad ökning i frekvensen lungtumörer hos möss och ger lokala tumörer med dotterulster i lunga efter injektion under hud på råtta.

Inga fallrapporter eller epidemiologiska studier över cancer hos metyljodid-exponerade människor har påträffats.

Metyljodid anses som tumörframkallande på försöksdjur. Uppgifter om cancer vid human exposition sökas.

#### Litteraturhänvisning.

- Druckrey, H., Kruse, H., Preussmann, R., Ivankovic, S. och Landschultz, C.: Carcinogene alkylierende Substanzen III. Alkylthiolgenide, -sulfate, -sulfonate und ringgespannte Heterocyclen. *Z. Krebsforsch.* 74 (1979) 241-270.
- McGinn, J., Choi, E., Yamasaki, E. och Ames, B.N.: Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella/microsome* test: assay of 300 chemicals. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72 (1975) 5135-5139.
- Poirier, L.A., Stoner, G.D. och Shinkin, M.B.: Bioassay of alkyl halides and nucleotide analogs by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res.* 35 (1975) 1411-1415.
- Winell, M.: Underlag för utvärdering av carcinogena effekter. II. Några alkylterande ämnen. Undersökningsrapport 1978:20, Arbetsarkivstyrelsen, 1978, pp 28-33.

UNDERLAG FÖR ANVISNING 100, FORMALDEHYD,  
(1979-11-20)

Formaldehyd är vid rumstemperatur en färglös, irriterande gas, löslig i vatten. Formalin är en mättad, 37 %, vattenlösning av formaldehyd varnigen stabiliserad med upp till 15 % metanol.

I arbetsmiljösammanhang är den väsentliga upptagsvägen via Lungorna. Man kan få effekter på hud och slemhinnor vid direktkontakt.

Formaldehyd är mycket reaktiv och reagerar med äggviteämnen som denatureras vid höga formaldehydkoncentrationer.

Vid 0,06 mg/m<sup>3</sup> (0,05 ppm) uppger sig hälften av personerna i en försöksgrupp känna lukten av formaldehyd.

Lätt irritation i näsa och ögats bindhinnor inträder hos många människor vid exponering för lufthalter om 0,4 - 1,2 mg/m<sup>3</sup> (0,3 - 1,0 ppm) och irritationen blir påtaglig vid halter om 2,4 mg/m<sup>3</sup> (2 ppm), då 7 % av en grupp engav kraftig och 10 % en måttlig irritation i bindhinnan.

Vid 1,1 - 1,9 mg/m<sup>3</sup> upplever en del människor sveda och torrhet i halsen, vid 4,8 mg/m<sup>3</sup> kraftiga irriterationsbesvär. Ökningen gör snabbt tillboka då exponeringen upphör. Med tilltagande exponeringsgrad ökar irriterationskänslan och blir alltid för de flesta vid lufthalter om 12-18 mg/m<sup>3</sup> (10-15 ppm). Känsla av andfärdighet och hostretning tillkommer.

Halter om 60 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) ger en kraftig retning i bronkerna och 240 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) kan ge allvarliga slemhinneskador i bronkerna.

Formaldehyd är allergiframkallande (sensibiliserande). Allergiska reaktioner är vanliga i huden, sällsynta men förekommer i bronkerna.

Endast ett fåtal studier över eventuella skador på arvsmassan och över eventuella tumörframkallande verkningar är utförda. Dessa studier tillåter inte några slutsatser.

#### Litteraturhänvisning.

1: Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 1. Formaldehyd. Arbete och Hälso 1978:21.

2. Morrill Jr, E.E.: Formaldehyde exposure from paper process solved by air sampling and current studies. Air conditioning, Heating and Ventilation 53 (1961) 94-95.
3. Weber-Tschopp, A., Fisher, T. och Grandjean, E.: Reizwirkungen des Formaldehyds (HCHO) auf den Menschen.
4. Schuck, E.A., Stephens, E.R. och Middleton, J.T.: Eye irritation response at low concentrations of irritants. Arch. Environ. Health 13 (1966) 570-575.
5. Andersen, I.: Formaldehyde in the indoor environment health implications and the setting of standards. Proc. 1st Int. Indoor Climate Symp. SBU, Copenhagen 1979.
6. Wohlberg, J.E.: Formalin - yrkesdermatologiska synpunkter. PM april 1978, Arbetsarkivstyrelsen.

UNDERLAG FÖR ANVISNING 100, KROM.  
(1979-12-14)

Användning av krom och kromföreningar har på kriteriegruppens uppdrag sammanfattats i en PM (1). Kromitmaln (trevärt krom) används bl a vid framställning av kromater och stål t ex rostfritt stål. Trevärt krom förekommer i kromgrönt (pigment) och vid kromgerkning. Sexvärd kromföreningar används vid litografiering och främst som kromsyra vid metalliserering och kromatering. Vattenlösliga sexvärd kromföreningar förekommer även i svetsstök vid användning av belagda elektroder vid svetsning i rostfria och höglegerade stål. Vid annan typ av svetsning ligger krom också i svårslöslig form. Det har dock inte säkerställts i vilken valens krom förekommer här. Kromexponering förekommer även vid slipning, skärning och svetsning i stål och i ytor belagda med kromhaltiga rostskydds- och pigmentfärger, samt vid sprutmålning med sådana färger. Dessa pigment är svårslösliga.

Yrkesmässig exposition för sexvärd kromföreningar kan medföra överkänslighetsreaktion (hudallergi), slemhinneirritation och perforation av näsans skiljevägg, speciellt kromsyra ( $CrO_3$ ) samt cancer i andningsvägarna (2,3). Cancer i andningsvägarna kan troligen initieras vid lägre exponeringsnivåer än vad som erfordras för att framkalla skador i näsans skiljevägg. Hudallergin är beroende av direkt hudkontakt och kan därför ej ligga till grund för ett hygieniskt gränsvärde som avser Lufthalter. Tumörframkallande effekt är visad för vissa sexvärd kromföreningar vid yrkesmässig kromexposition (2-6). Experimentella studier har dock inte helt klargjort mekanismen för denna effekt. Sexvärt krom reduceras i organismen till trevärt krom, vilken senare uppvisar stark bindning till makromolekyler, såsom proteiner och nukleinsyror (2,3). Det synes som om skillnader i löslighet för olika kromföreningar kan innebära olika grad av risk för uppkomst av slemhinneskador och tumörer (2,3). Hittills publicerade rapporter talar för ett cancerrisk som störst vid framställning av vissa krompigment (svårslösliga) och är mindre vid kromatering (vattenlösliga föreningar) (2,3,6). På basen av nuvarande kunskap vägar man ej friläsa någon typ av sexvärd kromföreningar från att ha tumörframkall-

ande egenskaper. Inga belägg finns hittills för cancerrisk vid framställning av ferrokrom och vid svetsning.

Trevärt krom kan inte tränga in i cellerna i någon nämnvärd grad. Exposition för tvåvärd kromföreningar innebär sannolikt inte någon ökad cancerrisk hos människor. Tillgängliga data talar för att metalliskt krom och trevärd kromföreningar har låg toxicitet (2,3).

Vid kromatering har Lufthalter över 0,1 mg kromsyra (troligen  $CrO_3$ ) per kubikmeter Luft givit upphov till skador på slemhinnan i näsan (4). Vid framställning av svårslösliga kromater (zinkkromat) har halter omkring och över 0,5 mg (Cr) per kubikmeter Luft givit en signifikant ökning av frekvensen lungcancer (5). Informationen om cancerfrekvens vid lägre doser är mycket bristfällig. Detektionsgränsen för mätning av krom som Luftförening ligger under 1 mikrogram per kubikmeter Luft (7). Det är möjligt att särskilja sexvärd kromföreningar från trevärd kromföreningar vid kemiska analyser om föreningarna är vattenlösliga.

#### Litteratur.

1. Ulfvarsson, U.: PM om krom, 1979-02-19.
2. Longård, S.: Litteraturgrunder för bedömelse av TLV-värden för krom og krom-förbindelser. Skriftligt dokument. Yrkesmedicinsk avdelning, Telernark Sentralsjukhus, 3900 Forsgrunn. 1978-08-21.
3. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 0. Krom. Arbete och Hälsa 1979:33.
4. Bloomfield, J.J. och Blum, M.W.: Health hazards in chromium plating. Publ. Health Rep. 43 (1928) 2330-2351.
5. Longård, S. och Nørseth, T.: A cohort study of bronchial carcinoma in workers producing chromate pigments. Brit. J. Ind. Med. 32 (1975) 62-65.
6. RoyLe, H. Environ. Res. 10 (1975) 39-51.
7. Lindstedt, G.: Analysetoder för krom i Luft och damm. Skriftligt dokument, kemiska enheten, arbetarskyddsstyrelsens arbetsmedicinska avdelning, Stockholm, 1978-12-08.

UNDERLAG FÖR ANVISNING 100, TRIKLORETYLEN,  
(1979-12-14)

Synonymer: Trichloroethylene (TRI), Ethene, Trichloro-

Kokpunkt: 87 °C vid 760 mm Hg.

1 ppm = 5,35 mg/m<sup>3</sup>, 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,19 ppm

I det följande ges en sammanfattning som i huvudsak är baserad på en ny-  
ligen publicerad översikt (1).

TRI används i stora kvantiteter som rengörings- och avfettningsmedel för  
t ex metalldelar, varvid många företag använder speciala avfettnings-  
anläggningar. Huvud blir exponeringen i regel ej över 160 mg/m<sup>3</sup>. Vid  
öppen användning, vilket förekommer t ex vid vulkanisering och limning  
av gummi och plastprodukter och tekniskt laboratoriarbete, kan expo-  
neringen t o m överskrida 500 mg/m<sup>3</sup>. Under senare år har användning av  
TRI minskat kraftigt genom övergång till andra ämnen t ex 1,1,1-trikloro-  
etan. Vid upphotning till 300-600 °C kan TRI ge fogen, som är kraftigt  
lungirriterande. Tekniska kvaliteter av TRI innehåller i regel stabili-  
satorer, vilka ibland kan förklara t ex genetiska effekter (2).

Vid inandning upptages 50-70 % av den inhaleda mängden. Ökande koncen-  
tration i luften liksom ökande arbetsbelastning minskar det relativa upp-  
taget. Den upptagna mängden lagras delvis i fettvävnad, och inom löpset  
av några dygn biotransformeras 35-70 % av den absorberade mängden, var-  
vid produkterna huvudsakligen utsöndras i urinen. Resten elimineras med  
utandningsluften. Biotransformationen kan påverkas av vissa ämnen så att  
den går snabbare (induktion) eller långsammare (t ex av alkoholer).

Tabellen ger en översikt över effekter vid olika TRI-nivåer.  
För övrigt kan nämnas att nedsett nervledningshastighet (3) eller säker  
allergi ej har beskrivits.

Mutagen effekt har påvisats i korttidstest på mikroorganismer (1). Också  
celltransformationstest uppvisar effekter av trikloretylen. I en studie  
över mus och råttor vid långtidsexponering för trikloretylen per os er-  
håller mus, men inte råttor, en dosrelaterad ökning av den spontana fre-

kvensen av hepatocellulära carcinom (4). Dessa studier ger dock ej under-  
lag för bedömning av eventuell cancerrisk för människor. I en epidemio-  
logisk studie över tiorfattare med flerårig exponering omkring och över  
160 mg/m<sup>3</sup> har inte någon överfrekvens av cancer observerats (5).

Tabell.

Översikt över effekter av trikloretylen på människor vid olika dosnivåer.

16 000 mg/m<sup>3</sup> (3 000 ppm)

bedövningstillstånd, andningsförlamning och hjärtstillstånd.

2 700 mg/m<sup>3</sup> (500 ppm)

Skador på hjärnan, perifera nervsystemet, lever och njurar.

500 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm)

Lättare neurovegetativa symptom vid korttidsexponering. Lättare psyc-  
omotoriska symptom. Reversibla EEG-förändringar.

400-1100 mg/m<sup>3</sup> (75-206 ppm)

Kromosomförändringar i celler i blodet efter flerårig exponering.

250-500 mg/m<sup>3</sup> (50-100 ppm)

Lättare irriterattnsymptom från slemhinnor. Neurovegetativa symptom vid  
långtidsexponering.

100-500 mg/m<sup>3</sup> (20-100 ppm)

Luktgräns.

Litteratur.

1. Trikloretylen. Arbete och hälsa 1979:13.
2. Henschler, D., Eder, E., Neudecker, T. och Metzler, M.: Carcinogeni-  
city of trichloroethylene: fact or artifact? Arch. Toxicol. 37 (1977)  
233-236.
3. Kotwica, S. och Szulc-Kuberska, J.: Undersökning av impulsledningens  
hastighet i de motoriska nerverna under en kronisk påverkan av tri-  
kloretylen. (översättning från polska) Ann. Acad. Med. Lodz. Tom XIV,  
Zeszyt 1, 1973.

4. NCI Technical Report Series No 2, February 1976: Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. US Dept. Health, Education and Welfare Publ. (NIH) 76-802, Washington, 1976.
5. Axelsson, O., Andersson, K., Hogstedt, C., Holmberg, B., Molino, G. och de Verdier, A.: A cohort study on trichloroethylene exposure and cancer mortality. J. Occup. Med. 20 (1978) 194-196.

UNDERLAG FÖR ANVISNING 100, KADMIIUM.  
(1980-01-18)

På kriteriegruppens uppdrag har nyligen sammanställts en promemoria (1). Kadmium och dess föreningar användes som färgpigment, stabilisator i plaster, i legeringar, t ex kadmiumsilverlod, och i alkaliska ackumulatorer. Vid inandning resorberas 10-40 % av tillförd mängd, varvid den högre respirationsgraden gäller för små partiklar (< 5  $\mu\text{m}$ ) såsom rök. Förutom genom yrkesmässig exponering kan kadmium tillföras kroppen med vissa födoämnen bl a härrörande från konstgödningstämmen. Det dagliga genomsnittliga intaget i Sverige ligger omkring 40  $\mu\text{g}/\text{dag}$ , varav dock endast ca 5 % resorberas. Snusning och rökning kan ge visst bidrag, varvid man uppskattat att vid rökning av 20 st cigaretter omkring 1  $\mu\text{g}$  totalt tas upp i kroppen. Speciellt storrökare kan uppvisa en kroppsörda som är 30 % förhöjd.

Kadmium utsöndras långsamt ur kroppen, normalt omkring 1  $\mu\text{g}/\text{dygn}$  (ca 0,01 % av kroppsördan), huvudsakligen via urinen. Vid njurskada kan denna utsöndring öka och bli betydande. Den normala biologiska halveringstiden är mycket lång, omkring 15-30 år. Huvuddelen av upptagen mängd upplagras i lever och njurar. Den kritiska nivån, vid vilken påverkan på njurernas funktion kunnat observeras, är omkring 200  $\mu\text{g}/\text{g}$  njurbark (2): motsvarande 100-200 mg totalt i kroppen. Överskrids denna nivå ökar halten i urinen av framför allt lågmolekylära proteiner, t ex  $\beta_2$ -mikroglobulin (3). Det har gjorts omfattande teoretiska beräkningar (1) av vilken exponering, som ger den nämnda kritiska koncentrationen i njurbarken. Med 19 års biologisk halveringstid och 25 % absorption vid inhalation erhålls 13  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Därvid förutsattes 25 års exponering, 8 tim per dag, 225 dagar per år.

Vid mångårig (20-40 år) exponering för respirabelt kadmium (omkring 20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) har i en studie rapporterats förhöjd proteinutsöndring hos över hälften av de exponerade. Det är f n ej klarlagt vad en måttligt förhöjd proteinutsöndring av denna typ innebär för hälsoställandet på längre sikt.



Efter mångårig exponering vid 50-100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  respirabelt Cd har 10-50 % prevalens av proteinuri rapporterats (1). Det bör påpekas att i de undersökningar där förhöjd proteinutskrivning konstaterats råder relativt stor osäkerhet i uppskattning av de kadmiumpåverkan som enskilda individer exponerats för. Ofta är osäkerheten också stor avseende halten av respirabelt damm. Det senare är ju mycket viktigt eftersom respirationsgraden är högst för denna fraktion.

Vid kraftig njurskada påverkas även kalciummetabolismen, och ökad frekvens av njursten har tidigare observerats vid exponeringsnivåer visserligen högre än de nuvarande gränsvärdena i Sverige.

Hög halt av små partiklar ( $< 5 \mu\text{m}$ ) av kadmiun i inandningsluften ( $> 0,25 \text{ mg Cd}/\text{m}^3$ ) kan vid korttidsexponering ge lungförändringar (pneumoni). Förgiftning, även med dödlig utgång, kan inträffa efter inandning av 1-5  $\text{mg}/\text{m}^3$  under åtta timmar. Vid löngtidsexponering för lågre luftkoncentrationer ( $< 0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) är njuren det kritiska organet.

Det finns några epidemiologiska undersökningar, som kan tala för att löngvarig exponering för höga kadmiumpåverkan kan medföra ökad frekvens av prostatacancer. En expertgrupp sammankallad av WHO har emellertid nyss konstaterat att dessa data inte är konklusiva. Här föreligger inga säkra uppgifter om exponeringsnivåer, men de har sannolikt varit flera gånger högre än nuvarande gränsvärden.

De kadmiumpåverkan, som uppmätts i människofoster är mycket låga, varför risken för fosterkada torde vara ringa.

Förutom partikelstorleken betydelse för upptaget kan det vara svårt att bedöma den andel som på arbetsplatsen upptas från kontaminerade födoämnen och tobak.

Uptag av kadmiun kan bedömas med en biologisk exponeringskontroll varvid kadmiumpåverkan i blod och urin mäts. Mätning i urin av totalprotein och  $\beta_2$ -mikroglobulin ger upplysningar om eventuella förändringar av njurarna. Föreskrifter angående sådana mätningar samt om luftanalyser finns i Arbetsskyddsstyrelsens Anvisningar "Kadmiun" nr 123 (1978).

#### Litteraturkällor.

1. Promemoria över metabolism och dos-responsfrågor för kadmiun, sammankallad av Lars Friberg för kräftergruppen (1979).
2. Reels, H., et al., *Lancet* (8109) (1979) 221.
3. Hansén, L., Kjellström, T. och Westberg, O., *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 40 (1977) 273-282.
4. Laneris, R.R., et al.: Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. *Arch. Environ. Health* 28 (1974) 145-148.

UNDERLAG FÖR ANVISNING 100, p-AMINOAZOBENSEN,  
(1980-02-29)

p-Aminoazobensen (omilingult, AAB, 4-(fenzylazo)bensenamin, Colour Index No 11000, CAS No 60-09-3) utgörs av brun-guln närlar med blåaktig yta och har en smältpunkt på 124-126 °C. AAB är lösligt i organiska lösningsmedel och något lösligt i vatten. AAB kan användas som färgämne i lacker, vax- produkter och styrenharter, samt kan förekomma som intermedjär vid viss färgämnesstillverkning (t ex diazofärgämnen). I Sverige förekommer AAB i viss plastindustri (9).

Ämnet har vid injektion i bukhålan på råtta orsakat methemoglobinbildning med återföljande främmande kroppscitet för syretransport hos de röda blod- kropparna (6). I likhet med andra arenatiska aminer användas AAB i orgo- nismen till N-hydroxylerade produkter före utsköningen (8). Ämnet har prövats med avseende på mutagen och carcinogen aktivitet. Mutagen aktivitet har kunnat påvisas på bakterier efter metabolsk aktivering (1,2,7,11), men däremot ej på bananflugor (Demarc et al., 1949, citerad i 4). Förhöjd frekvens levertumörer (carcinom 2/16; hepatom 5/16) har observerats hos råtta efter tillförelse via födan av 2000-10000 ppm under upp till 104 veckor (5). Hudtumörer (100 %) har förekommit på råtta efter hudpensling 2ggr/vecka under hela livstiden (3). På groda har överfrekvens av njur- tumörer (adenocarcinom) påvisats efter injektion i njuren av 0,3-0,5 mg AAB (10). Andra experiment gjorda på försöksdjur är bristfälligt utförda och kan därför inte utvärderas (4). AAB måste på basis av föreliggande information betraktas som ett carcinogent ämne.

#### Litteraturreferenser.

1. Ames, B.N. et al: Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 70 (1973) 2281-2285.
2. Andersen, D.P. och Styles, J.A.: The bacterial mutation test. *Britt. J. Cancer* 37 (1978) 924-930.
3. Fore, G.: Rat skin carcinogenesis by topical applications of some azo dyes. *Cancer Res.* 26 (1966) 2406-2408.

4. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Vol 8. Int. Agency for Research on Cancer, Lyon, 1975.
5. Kirby, A.H.M. och Peacock, P.R.: The induction of liver tumours by 4-aminoazobenzene and its N,N-dimethyl derivative in rats on a restricted diet. *J. Path. Bact.* 59 (1947) 1-18.
6. Lin, J.K. et al: Methemoglobin-induced by carcinogenic aminoazo dyes in rats. *Biochem. Pharmacol.* 21 (1972) 2147-2150.
7. Mc Carrn, J. et al: Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72 (1975) 5135-5139.
8. Sato, K. et al: Studies on the N-hydroxylation and carcinogenicity of 4-aminoazobenzene and related compounds. *Cancer Res.* 26 (1966) 1678-1687.
9. Sjöström, B. och Holmberg, B.: Kemikalier i svensk plastindustri - en inventering och en toxikologisk översikt. Undersökningsrapport 1979:4. Arbetsarkivstyrelsen, Solna, 1979.
10. Strauss, E. och Miteyko, G.M.: Chemical induction of neoplasms in the kidney of Rano Pipiens. *Cancer Res.* 24 (1964) 1969-1977.
11. Yoshigi, T. et al: Mutagenicity of carcinogenic azo dyes and their derivatives. *Cancer Letters* 1 (1975) 91-96.

UNDERLAG FÖR ANVISNING 100, 1,2-DIKLORETAN,  
(1980-02-29)

1,2-dikloreten (etylenklorid, CAS No 107-06-2) förekommer som intermedlar i syntesen av vinylklorid och används i tillverkningen av metylkloroform, trikloretylen, perkloretylen, vinyldiklorid och etylenomimer (1) och kan förekomma som bensintillsats i blyad bensin. Ämnet kan också förekomma som extraktionsmedel, avfettningsmedel och som skummedel.

1,2-dikloreten kan ge irritation i slemhinnor och andningsvägar, lever-skador och neurologiska skador (2). Dikloreten är starkt hudpenetrerande.

Ämnet är mutationsframkallande (3) på kern och på Salmonella med och utan mikrosomal aktivering. Även på bonamflyga induceras mutationer. 1,2-dikloreten biotransformeras till kloroacetaldehyd, som är mutagen på Salmonella.

1,2-dikloreten, som administreras peroralt till mus och råtta (3,4), ger upphov till dos-relaterad tumörbildning. Involjade möss administrerades med tidsvägda medeldoser på 195 mg/kg/dag för honor och 290 mg/kg/dag för honor i högsta dosgrupperna och 97 mg/kg/dag för honor och 149 mg/kg/dag för honor i lägsta dosgrupperna. De i realiteten administrerade mängderna fick justeras ett par gånger under studiens gång. Administration skedde 5 ggr/vecka under 78 veckor. Ökade tumörincidenser observerades för bl o bröst-körtel, magsäck (forestomach), mjälte (hemangiosarkom) och lever (hepatocellulär carcinom).

Råttor administrerades också peroralt med tidsvägda medeldoser på 95 mg/kg/dag och 47 mg/kg/dag för både honor och honor, 5 dagar/vecka under 78 veckor. Ökade tumörincidenser observerades för magsäck (forestomach) och bröstkörtel för båda könen och hemangiosarkom (olika organ) för honor.

Inga epidemiologiska studier över human exposition i relation till cancer föreligger.

1,2-dikloreten anses som carcinogen. Ämnet verkar vara mera potent carcinogen vid peroral administration både på mus och råtta än andra av KCI studerade kolvatten som kloroform, koltetroklorid, perkloretylen och trikloretylen.

Litteraturreferenser.

1. NIOSH Current Intelligence Bulletin 25, April, 19, 1978. US Department of Health, Education and Welfare, Washington, 1978.
2. IARC: Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human. Vol 20. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1979.
3. NIOSH: Criteria for a recommended standard. DHEW Publication No (NIOSH) 76-139, Washington, 1976.
4. NCI Technical Report Series No 55: Bioassay of 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity. DHEW Publication No (NIH) 78-1361, Washington, 1978.

UNDERLAG FÖR AMVISNING 100, METYLENKLORID (DIKLORETAN).  
(1980-02-29)

CAS No 75092. 1 ppm = 3,48 mg/m<sup>3</sup>.

Luktkräskeln har angivits till ca 730 mg/m<sup>3</sup> (210 ppm).

Att observera: om metylenklorid kommer i kontakt med öppen löga eller upphettas starkt på annat sätt bildas fosgen.

Den föreliggande sammanställningen grundar sig med vissa tillägg på ett av den nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation publicerat kriteriedokument (1).

#### Uppbyggnad.

Vid yrkesmässig exposition för metylenklorid sker kroppens uppbyggnad väsentligen via andningsorganen. Upptaget av metylenklorid åren är ca 55 % av den till lungorna tillförda mängden i vila, ca 40 % vid lätt och ca 25 % vid tungt fysiskt arbete. I jämförelse med många andra lösningsmedel resorberas metylenklorid omkärningsvärt bra genom huden (2). För metylenklorid i vätskeform kan hudupptaget under vissa förhållanden vara så stort att det märkbart kan medverka till uppkomsten av toxiska effekter.

#### Omverklning.

Metylenklorid omvandlas i kroppen till kloroxid (3), och den därav betingade kloroxidkoncentrationen i organismen är den kritiska faktorn, varpå gränsvärdesdiskussionen kan baseras. Det bör dock framhållas, att kloroxid bildad från metylenklorid kan tänkas ha en annan effekt på cellnivå än den som uppstår vid kloroxidinhålning. Vidare kan summationseffekter av metylenklorid och kloroxid tänkas ha betydelse, varöver dock inga data finns. En uppfattning om kloroxidbildningens betydelse får man indirekt - med de nys anförda reservationerna - genom jämförelse med effekter av inandad kloroxid. De kritiska verkningar av kloroxidinhålning i lögsömsområdet man har sett räkna med utgörs dels av kardiovaskulära och dels av beteendetoxicologiska effekter. I en av NIOSH företagen utvärdering av kloroxid (4) har man kommit fram till att expositionen för undvikande av dessa effekter bör hållas under den nivå, som resulterar i 5 % mättnad av blodets hämo-

globin med kloroxid (5 % COHb).

Den mättnadsgrad svarar vid jämvikt mot en kloroxidhalt i inandningsluften på ca 35 ppm hos icke rökare. Rökning kan bidra med upp till ca 10 % COHb hos storrökare och ca 5 % vid mera måttlig rökning. Den mättnadsgrad ödderar sig till den som betingas av kloroxid i den omgivande luften och/eller metylenkloridens biotransformation.

Av individuella faktorer som ökar känsligheten för kloroxid bör nämnas tillstånd med en sänkt halt av hemoglobin i blodet d v s oemalar av olika slag. Av omgivningsfaktorer med motsvarande effekt spelar bl a starkt syrehalt i inandningsluften en roll, t ex vid vistelse på hög höjd.

#### Akuta och kroniska effekter.

Metylenkloridexposition för 350 mg/m<sup>3</sup> 7½ timmar per dag fem dagar i följd har visats leda till maximalt 5,7 % COHb hos icke rökare. Vid motsvarande exponering för 175 mg/m<sup>3</sup> har COHb-värdena maximalt nått 2,9 %. Halveringstiden för COHb är oavsett längre om kloroxiden härrör från metylenklorid än om det varit frågan om inandning av kloroxid. Detta beror till stor del på att metylenklorid upptagas i fettvävnad och successivt omfördelas därifrån. I detta sammanhang kan nämnas, att halveringstiden för metylenklorid i underhudsfett är ca 8 timmar (5). Somnolikt sker ingen ackumulering av metylenklorid i fettväv från dag till dag om exponeringsnivån under arbetsskiftet ligger vid 250 mg/m<sup>3</sup> eller därunder.

Liksom ifråga om andra lösningsmedel måste man vid bedömning av effekter av luftens halt av metylenklorid överväga vilken roll fysiskt arbete av olika tyngd eventuellt spelar. Vid exposition för samma luftkoncentration erhålls både i vila och under arbete ett tillskott i COHb på ca 0,5 g per 100 ml blod, motsvarande 3,2 % COHb vid en normal hemoglobinhalt om 15,4 g/100 ml (6). Av intresse är att COHb-halten stegras både under och efter exposition och att stegringsstakten är lägre under arbete än i vila. Skälet här till är förmodligen, att den bildade kloroxiden snabbare vädras ut ur kroppen i samband med arbete än under vila. Dessa resultat visar, att man inte behöver beakta den ökade produktjonen av kloroxid till följd av större upptagen absolut mängd metylenklorid under arbete jämfört med i vila, när man diskuterar vilken COHb-halt som svarar mot en given metylenkloridkoncentration i inandningsluften. Däremot kommer effekterna på centrala

nervsystemet tidigare om expositionen sker under arbete än i vila. Dessa effekter uppträder dock först vid halter i inandningsluften som är betydligt högre än de som orsakar en COHb-koncentration om 5 %.

Utöver den här anförda indirekta bevisföringen om metylenkloridens toxicitet finns vissa direkta iakttagelser över effekter, som kan tänkas ha samband med koloxidbildningen. Det finns sålunda fallbeskrivningar av hjärtinfarkt och EKG-förändringar i samband med hög metylenkloridexposition. Vid långvarig exposition för lågre halter (ca 100-420 mg/m<sup>3</sup>) har man inte kunnat konstatera någon överdödighet i hjärtsjukdom (7).

Ifråga om andra organsystem har man vid lufthalter från ca 300 mg/m<sup>3</sup> och uppåt ett observerat olika akuta och eventuellt kroniska effekter på nervsystemet.

#### Speciella kroniska effekter.

Metylenklorid har visat sig vara mutogent i Ames-test och har dessutom befunnits orsaka malign celltransformation i ett omot experimentalt biologiskt modellsystem.

I fråga om cancerogenicitet har den nyskrivna kohortstudien av arbetare, som under lång tid exponerats för lufthalter mellan ca 100 och 420 mg/m<sup>3</sup>, inte givit vid handen någon överdödighet i någon form av cancer (7).

I fråga om fosterskador finns vissa iakttagelser av rubbningar i föreningen av bröstbenet hos röttor och råss, där modern under graviditeten exponerats för en relativt hög metylenkloriddos.

Några allergiska effekter av metylenklorid finns inte beskrivna.

De av metylenklorid orsakade effekterna kan sammanfattas på följande sätt (1):

Ca 3 500 mg/m<sup>3</sup> (1000 ppm)

Kontinuerlig exponering under 4 veckor gav leverpåverkan hos hundar ochapor. Kontinuerlig exponering under 14 veckor gav njurförändringar hos röttor. Huvudvärk hos 2 av 3 försökspersoner efter en timme.

Ca 1 000 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm)

Den lägsta koncentration vid vilken man sett påverkan på psyko-fysiologiska test. Vid alla motstillfallen mellan två till fyra timmars exponering finns påverkan i Critical Flicker Fusion-testet. Sammantaget över 4 timmar finns också påverkan i ett vislänstest.

Ca 350 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm)

Exponering 7,5 timmar/dag under 5 dagar i följd kan ge COHb-värden över 5 %. COHb-värdet återgår till det normala efter ett veckosluts exponeringsuppehåll.

Ca 175 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm)

Exponering under 7,5 timmar/dag under 5 dagar i följd har ej givit COHb-värden över 3 %. COHb-värdet återgår till det normala efter en natts exponeringsuppehåll.

#### Litteraturhänvisningar.

1. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 5. Metylenklorid. Arbete och Hälsa 1979:15.
2. Stewart, R.D. och Dodd, H.C.: Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. Am. Ind. Hyg. J. (1964) 441-446.
3. Stewart, R.D., Fisher, T.N., Hosko, M.J., Peterson, J.E., Barrett, E.D. och Dodd, H.C.: Experimental human exposure to methylene chloride. Arch. Environ. Health 25 (1972) 342-348.
4. NIOSH: Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to carbon monoxide. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Washington 1972.
5. Engström, J. och Bjurström, R.: Exposition för metylenklorid. Hält i underhudsfett. Arbete och Hälsa 1977:9.
6. Astrand, I., Övrum, P. och Carlsson, A.: Exposition för metylenklorid. Koncentration i alveolarluft och blod under vila och arbete samt metabolism. Arbete och Hälsa 1974:9.

7. Friedlander, B., Heurne, T. och Hall, S.: Epidemiologic investigation of employees chronically exposed to methylene chloride. Mortality analysis. *J. Occup. Med.* 20 (1978) 657-666.

UNDERLAG FÖR ANVISNING 100, STYREN.  
(1980-02-29)

CAS No 100425. 1 ppm = 4,25 mg/m<sup>3</sup>

Den föreliggande sammanställningen bygger med vissa tillägg på ett av den nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation publicerat kriteriedokument (1).

#### Uppslag.

Kroppens upptag av styrenämngd sker i dominerande grad via inandning. Ca 65 % av inandad mängd styren tas upp oavsett om personen exponeras i vila eller under fysiskt arbete och oavsett om det gäller första eller andra halvan av ett arbetsskift. Hudupptaget av styrenämngd kan förbises vid värdering av hälsorisken. Däremot kan ett icke försurbart hudupptag under vissa förhållanden ske av styren i vätskeform (2).

#### Akuta effekter.

Akuta subjektiva symptom som omutlig trötthet och berusningskänsla i avslutning till arbetet har uppgivits vid exponeringsnivåer på 85-420 mg/m<sup>3</sup> (20-100 ppm). Förutom dessa besvär påvisades prestationsförsämring i perceptiöns-psykomotorik-vigilans- och reaktionstidstest (3,4). Ökad frekvens av abnorma EEG-fynd har rapporterats hos arbetstagare efter yrkesmässig långtidsexponering för 210-420 mg/m<sup>3</sup> (3,5). Vid korttidsexponering (30 minuter) har prestationsförsämringar i psyko-fysiologiska funktioner observerats först vid halter överstigande 420 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) (6). Det är oklart om förändringar av här nämnda slag står kvar eller går över efter upphörd exposition. Undersökningar utförda vid plastbilställverken (7) har visat att en påverkan på reaktionstid sker redan vid halter kring det hygieniska gränsvärdet. Denna påverkan kunde observeras även 16 timmar efter avslutad exposition. En viss restitution kunde emellertid konstateras efter längre exponeringsfria perioder (8).

Av vilket är att uppmärksamma det ökade styrenupptaget under arbete, vilket innebär att man under arbete kan vänta sig effekter vid lägre lufthalter

ov styren ün i vilja. Vid ökad exposition i vilja har en signifikant för-  
sämring av reaktionstiden påvisats vid ett sammanlagt styrenupptag på  
600 mg (9), något som uppnås efter ca 2 timmar vid en styrenkoncentration  
i inandningsluften på 200 ppm. Vid ett fysiskt arbete med en tyngd som  
inte är ovanlig i industrin (lungventilation ca 20 liter per minut) nås  
samma nivå efter ca 4 timmar vid en styrenkoncentration i inandningsluften  
på 0,21 mg/l (50 ppm).

#### Kroniska effekter.

Ökad frekvens av kromosom aberrationer har påvisats såväl vid styrenexpo-  
nering i djurförsök som i styrenexponerade arbetsstagargrupper. I det  
senare fallet kunde en ökning konstateras ned i området 20-40 ppm. Efter  
den nordiska expertgruppens publikation (1) har nytt underlag kommit fram  
för bedömning av styrens cancerogenitet. I en nyligen offentliggjord  
studie (10) över peroral administration av råttor och mus med maximalt to-  
lerabel dos fem gånger/vecka under 78 veckor sågs ingen överfrekvens av  
tumörer i något organ. I en epidemiologisk studie över styrenexponerade  
ÅP-arbetare (11) har ingen översjuktighet i tumörsjukdomar observerats.  
Man kan inte dra några mera definitiva slutsatser om styrenets cancer-  
genitet från denna studie då exponerings- och observationstider är  
tänligen korta.

Allergiriskerna vid styrenexposition synes vara ringa.

Iakttagelser i området under 500 ppm kan sammanfattas på följande sätt (1):

420 - 2 100 mg/m<sup>3</sup> (100-500 ppm)

Irritation i ögon och näsa inom 20 minuter vid 918 mg styren/m<sup>3</sup> luft  
(216 ppm) och i andningsvägarna; prestationsförsämring i psyko-fysiologiska  
funktioner såsom reaktionstid, koordination och finmotorik; perifera nerv-  
funktionseffekter (oklart definierad exponeringsnivå).

210 - 420 mg/m<sup>3</sup> (50-100 ppm)

Prestationsförsämring i tester, som mäter visuell perceptionsförmåga,  
psymotorik och vaktlans; större frekvens av abnorma EEG-fynd.

85 - 294 mg/m<sup>3</sup> (20-70 ppm)

Större frekvens av kromosom aberrationer i Lymfocyter hos arbetare; prester-

tionsförsämring i visuell perceptionsförmåga, psykomotorik och vaktlans;  
onormal trykthet och berusningssymtom i avslutning till arbetet uppgavs  
oftare än i kontrollgruppen.

Under 85 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm)

Enklorala effekter hos råttor vid en exponeringsnivå på 1,5 - 5 mg styren  
per m<sup>3</sup> luft.

#### Litteraturreferenser.

1. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 4. Styren, Arbete  
och Hälsa 1979:14.
2. Dutkiewicz, T. och Tyras, H.: Skin absorption of toluene, styrene and  
xylene by man. Br. J. Ind. Med. 25 (1968) 243.
3. Hårkönen, H., Lindström, K., Seppäläinen, A.M., Asp, S. och Herrberg, S.  
Exposure-response relationship between styrene exposure and central  
nervous functions. Scand. J. Work Environ. Health 4 (1978) 53-59.
4. Lindström, K., Hårkönen, H. och Herrberg, S.: Disturbances in psycho-  
logical functions of workers occupational exposed to styrene. Scand. J.  
Work Environ. Health 3 (1976) 129-139.
5. Hårkönen, H.: Relationship of symptoms to occupational styrene exposure  
and to findings electrocephalographic and psychological examinations.  
Int. Arch. Occup. Environ. Health 40 (1977) 231-239.
6. Gamberale, F. och Hultengren, M.: Exposition för styren. Psyko-fysio-  
logiska funktioner. Arbete och Hälsa 1973:3, 43-61.
7. Gamberale, F., Lisper, H.O. och Anshelm-Olsson, B.: Styrengasers effekt  
på reaktionsförmåga hos arbetare i plastbåtindustri. Arbete och Hälsa  
1975:8.
8. Kjellberg, A., Wiggeus, E., Engström, J., Åstrand, I. och Lungqvist,  
E.: Långtidseffekter av styrenexposition vid en plastbåtindustri.  
Arbete och Hälsa 1979:18.
9. Åstrand, I. och Gamberale, F.: Effects on humans of solvents in the  
inspiratory air: A method for estimation of uptake. Environ. Res. 15  
(1978) 1-4.

10. Bioassay of styrene for possible carcinogenicity. CAS No 100 425. National Cancer Institute Carcinogenesis. Technical Report Series No 185. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Washington 1979.
11. Ahlmark, A.: Styrenundersökning, epidemiologisk rapport. Sveriges Plastförbund, Stockholm 1978.

UNDERLAG FÖR ANVÄSNING 100, TETRAKLORETYLEN.  
(1980-02-29)

Synonymer: Etylentetraklorid, per, perc, perkloretylen, tetrakloreten.

1 ppm = 6,89 mg/m<sup>3</sup>                      1 mg/m<sup>3</sup> = 0,145 ppm

I det följande ges en översiktlig sammantfattning, som i huvudsak är baserad på den redovisning, som nyligen utgavs av Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation (1).

Tetrakloretylen är en i rumstemperatur färglös, klar, icke brännbar vätska, som i huvudsak används som tvättvätska vid kemtvätt samt i liten utsträckning som avfettningsmedel i industrin. Den kan också användas som intermedier vid fransställning av fluorerade kolvitnen och för extraktion av fettlösliga ämnen.

Resorption kan ske genom lungor, mag-tarmkanal och hud. Ref 1 anger (sid 9) att retentionsen vid exponering för 100 ppm under 8 timmar kan beräknas sjunka från initialt 91 % till 36 % med ett medelupptag av 48 %. Vid långre tids exposition minskar alltså retentionsen successivt.

Biokransformationen är obetydlig. Endast några få procent av upptaget tetrakloretylen metaboliseras, bl a till trichloroättiksyra, som kan påvisas i urin.

Eliminationen går långsamt, främst beroende på att tetrakloretylen i likhet med övriga fettlösliga organiska lösningsmedel deponeras i fettväv, varifrån det successivt avges under flera dagar efter avslutad exposition. Eliminationen sker efter ett bifasiskt förlopp, vilket innebär att det går snabbt under en kort (några timmar) initial fas för att därefter gå långsamt under den andra fasen, som sträcker sig över flera dygn. Större delen av eliminationen går genom lungorna. Endast en liten del utsöndras genom njurarna, bl a i form av trichloroättiksyra.

Akuta effekter är beskrivna från hud, ögon, luftvägar och centrala nervsystemet (se tabell 1).

Effekter av långvarig exposition är av stort intresse framför allt då det gäller relativt låg koncentration, d v s i nivåer omkring hygieniskt



gränsvärde. Systematiska (epidemiologiska) undersökningar med relevans för denna fråga är tyvärr fåtaliga. En studie från USA (2) gäller kemtvättare, bland vilka man sökte kortligga förekomst av psykiska besvär och tecken till funktionsrubning i perifera nerver. Expositionsnivåerna var relativt låga (tidsvägt medelvärde i den mest exponerade gruppen: 37 ppm med peakvärdet på 1 medeltal 215 ppm). Några signifikanta skillnader mellan exponerad grupp och kontrollgrupp som skulle kunna tillskrivas exposition för tetrakloretylen framkom inte i denna studie, men tyvärr finns det en del brister i metodiken, som gör att man inte kan uttala sig om eventuella skadeeffekter på nervsystemet.

Det är välkänt (3) att psykiska symptom av den typ, som ingår i det s k neurosteniska syndromet (trötthet, initiativlöshet, dåligt minne, huvudvärk, irritabilitet) är ett tidigt tecken på kronisk eller i varje fall subkronisk lösningsmedelseffekt på centralt nervsystemet.

Ref 1 uppger (sid 17) med stöd av 3 tidigare publicerade arbeten, att sådana symptom påvisats hos tetrakloretylenexponerade arbetare, dock utan att närmare gå in på exponeringsförhållandena.

Det första av dessa arbeten (4) är från 1953 och redovisar en studie utförd enskilt på exponerade. Expositionsnivåerna var höga, 232 - 385 ppm. Akuta effekter på centralt nervsystemet redovisas men författarna anför inga kroniska eller subkroniska effekter. Det finns skäl att förmoda, att denna fråga inte närmare penetrerats i den undersökningen.

Det andra arbetet (5) är från Tyskland. Det redovisar en mycket grundlig epidemiologisk studie av 112 järnvägsfabriksarbetare och 101 kontrollfall. Studien avsåg att belysa effekter på lever och njurar och de psykiska besvärerna förbigående relativt yttligt. Expositionsnivåerna var måttliga: i 75 % av måtningarna låg koncentrationen under 50 ppm och endast i 3 % över 150 ppm. Då det gäller de psykiska besvärerna nämner författarna inget om den påvisade skillnaden mellan grupperna är statistiskt signifikant men av redovisade diagramm att denna är troligen så icke fallet. Däremot är skillnaderna större och sannolikt statistiskt signifikanta beträffande akuta effekter, d v s besvär, som uppträder under pågående arbete. I ex uppger 45 % av de exponerade yrsl under arbetet mot endast 3 % i kontrollgruppen.

Det tredje arbetet (2) är omdämt ovan och ger, av samma skäl som tidigare anförts, inte tillräckligt underlag för bedömning av frågan om uppkomst av neurosteniskt syndrom.

Det finns skäl att förmoda att tetrakloretylen i likhet med övriga organiska lösningsmedel kan ge upphov till kroniskt eller subkroniskt neurosteniskt syndrom, men det finns tyvärr inga undersökningar, som kan vara vägledande för ett avgörande vid vilken exponeringsnivå detta kan inträffa. Fortsatta studier för att fastställa detta är angelägna ur gränsvärdes-synpunkt.

Det är visat att tetrakloretylen ger en dosrelaterad skring av hepatocellulärt karciom hos mus av båda könen vid peroral administrering (6). Även beträffande människor har exposition för tetrakloretylen visat sig kunna medföra ökad risk för maligna sjukdomar, främst leverkancer och leukemi (7). Sannolikt krävs höga doser för att uppnå denna risk, men den refererade rapporten ger inget närmare underlag för att bedöma frågan. Rapporten meddelar avslutningsvis att en kohortstudie pågår med avsikt att närmare utreda cancerrisken.

Rättta visar ingen ökad frekvens av levertumörer (6). Lever- och njurskador har noterats i djurexperiment och hos yrkesmässigt tetrakloretylenexponerade människor, men exponeringsnivåerna har dock som regel varit högre än dem som associeras med akuta effekter på nervsystemet.

Interaktion. Vid låg exposition (25 ppm) har man i en studie (8) visat att alkoholintag (till en alkoholkonc i blod på 0,3 - 1,0 mg%) ökade upptaget av tetrakloretylen så att dess konc i blod ökade med 75 %. Vid högre exponeringsnivå (100 ppm) uteblev denna effekt.

Expositionsnivåerna i Sverige i dag torde, vad gäller kemtvättare, i de flesta fall ligga omkring 10 ppm eller därunder. Det torde dock finnas en icke försurbar andel arbetsplatser inom denna bransch, där expositionen är upp till ca 40 ppm, medan nivåer däröver knoppost förekommer annat än undantagsvis (t ex i samband med ventilationsfel) (9).

Tabell 1. Akuta effekter av exposition för tetrachlorethylen.

Konc (ppm)	Effekt
5	Lukt kan uppfattas
100	Övergående slemhinneirritation näsö och svalg. Lätt störning het vid löngöring (7 tim) exp. Lätt huvudvärk, svag yrsel.
200	Ögonirritation, huvudvärk, sömnlighet, yrsel.
300	Brännande ögonsveda, berusningskänsla med minskade hörsningar svårt att koordinera rörelser. Övergående illamående.
500	Ökad sällivavsöndring, söt metallsmak i munnen. Illamående.
600	Yrsel, svårighet att koordinera rörelser. Stelhet och domningskänsla i läppar.
900	Kälthet, mental ovtvubning. Brännande ögonsveda. Sänkt blodtryck, bedovningskänsla i nässpets och läppar.

Litteraturförteckning.

1. Tetrachlorethylen. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1979:25.
2. Tuttle, T., Wood, C.D., Grether, C.B., Johnson, B.L. och Xintaros, C.: A behavioral and neurological evaluation of dry cleaners exposed to perchloroethylene. DHEW (NIOSH) Publication No 77-214, Washington 1977.
3. Forskning beträffande lösningsmedel i arbetsmiljön. Preliminär rapport från arbetarskyddsfondens och medicinska forskningsrådets gemensamma programkommitté. Stockholm 1979.
4. Coler, H.R. och Rosswaller, H.R.: Tetrachloroethylene exposure in a small industry. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 8 (1953) 227-233.
5. Essing, H-G.: Feldstudie zur Frage der Hepato- und Nephrotoxizität des Perchloroethylens nach langjähriger beruflicher Exposition. In: Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin (Borenskam, R-D. ed) Band 59, A.W. Gentner Verlag, Stuttgart 1975.
6. NCI Technical Report Series No 13: Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity. CAS No 127-18-4. National Cancer Institute, Bethesda 1977.

7. Blair, A., Decoufle, P. och Gorman, D.: Mortality among laundry and dry cleaning workers. (Meeting abstract) Am. J. Epidemiol. 108:238 (1978).
8. Stewart, R.D., Hake, C.L., Wu, A., Kolbfleisch, J., Newton, P.E., Marlow, S.K. och Vucelja-Salomo, M.: Effects of perchloroethylene/dry cleaning on behavior and neurological function. DHEW (NIOSH) Publication No 77-191, Washington 1977.
9. Lindberg, Erik (pers. comm.) Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm 1980.

UNDERLAG FÖR AVVÄRNING 100, TOLUEN,  
(1980-02-29)

CAS No 108883. 1 ppm = 3,75 mg/m<sup>3</sup> vid 20 °C och 760 mm Hg.  
Explosionsgränsen anges till 1,2 - 7,1 volymprocent.

Lukttöskeln har under olika förhållanden fastställts till mellan ca 1 och 10 mg per m<sup>3</sup> Luft.

Den föreliggande sammanställningen bygger med vissa tillägg på ett kriteriedokument, som den nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation publicerat (1).

#### Upplog och distribution.

Kroppens upptag av toluenånga vid yrkesarbete sker i allt väsentligt via inandning. En snabb och hög retention sker i kroppen under den första halvtimmern, följt av en gradvis sänkning av upptaget mot ett jämviktsläge motsvarande ca 50 % retention av den inandade ångan. Denna proportion bibehålls under hela arbetsskiftet, något som återspelar ett jämviktstillstånd mellan upptag och eliminering. Ifråga om toluen i vätskeform måste man under vissa förhållanden räkna med ett hudupptag (2). Toluén har hög fettlöslighet, och toluenansamling i fettrika vävnader bör därför uppmärksammas i den toxikologiska diskussionen. Den biologiska halveringstiden för toluen i sådana vävnader har teoretiskt beräknats till ca 3 dygn. Det kan med utgångspunkt härifrån inte uteslutas, att en viss ackumulering av toluen från dag till dag sker i kroppens fett, i varje fall i början av en exponeringsperiod.

#### Akuta effekter.

Gränsvärdesdiskussionen ifråga om toluen har i första hand ett grundat slag på dimmets verkningar på det centrala nervsystemet. Mest entydiga är härvid akuta depressiva effekter på psykomotoriska funktioner, påvisade vid humanexperimentell exposition. Sju timmars exposition för 750 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) resulterade i en förlängd reaktionstid (3). Vid korttidsexposition påvisas dels ett klart dos-effekt samband i olika psykofysiska test (4). Känsligast

var prov på reaktionstid, där en signifikant förlängning erhöles vid 300 ppm, medan ingen effekt iaktogs vid närmast lika studerade dos, d v s 100 ppm. Från 500 ppm och uppåt påverkades även perceptionsförmågan. Eftersom toluenkonzentrationen i organismen under den korta exponeringstiden, 20 minuter, säkert inte nått maximum, är det sannolikt att effekter av detta slag framkommer vid betydligt längre expositionstid.

Vid utvärdering av resultat från studier av det ovan nämnda slaget i vilka fysiskt inaktiva personer exponerats för toluen, måste man beakta att organismen i praktiskt förekommande arbetssituationer kan ta upp 2-3 gånger så mycket toluen som i vila vid samma toluenhalt i inandningsluften. Med utgångspunkt härifrån kan följande räkneexempel anföras: I korttidsförsök i vila har en signifikant förlängning av reaktionstiden påvisats vid ett sammanlagt toluenupptag på 170 mg (5), något som uppnås efter ca 1½ timme vid en toluenkonzentration i inandningsluften på 100 ppm. Vid ett fysiskt arbete med en tyngd som inte är ovanlig i industrin (Lungventilation 20 liter per minut) nås samma totala toluenupptag efter ca 1½ timme vid en toluenkonzentration i inandningsluften på ca 50 ppm. Även om det sålunda inte i den publicerade dokumentationen finns direkta bevis för en effekt vid så låga exponeringsnivåer, indikerar det här förda resonemanget behovet av en säkerhetsmarginal för att kompensera för det ökade upptaget under fysiskt arbete.

#### Effekter vid längre tids exposition.

Andra effekter på det centrala nervsystemet utöver de ovan nämnda som beskrivits i lögdosområdet är huvudvärk, trötthet och yrsel samt symptomkomplex av typen psykoorganiskt syndrom hos yrkesmässigt exponerade personer. Av särskilt intresse är härvid resultat från tryckerier, där toluen är en dominerande exponeringsfaktor för vissa personalgrupper även om vissa expositioner förekommer bl a för andra lösningsmedel. Hos 21 % av en grupp typografier exponerade för i genomsnitt 300 ppm i 33 år och hos 40 % av en grupp tryckeriarbeteare exponerade för i genomsnitt 430 ppm i 17 år, diagnosticerades "organiskt psykosyndrom" (6). Under senare år har ökade tecken framkommit på att effekter av mysnarant slag kan uppträda i personalgrupper, som under lång tid exponerats för låga halter av lösningsmedelsblandningar, där toluen ingått, i vissa fall i hög proportion (7,8).

Några säkra bevis ifråga om toluenets toxicitet separert lönar självalet inte dessa studier men å andra sidan utgör de ett starkt incitament till fortsatt forskning, inte minst om toluenets långtidseffekter i dosområdet 50 - 100 ppm och därunder. Frågan om i vilken grad det vid de nysända blöddepositionerna utöver akuta och subakuta verkningar även rör sig om verkligt kroniska, d v s bestående skador, kan tillslutare inte säkert avgöras.

Utöver effekterna på nervsystemet har man i gränsvärdesammanhang ett bäraktat visat andra iakttagelser, ifråga om vilka tolkningsmöjligheterna dock är mera osäkra. Skilda har menstruationsrubningar beskrivits. Vidare finns uppgifter om effekter på vissa blodceller och deras enzymer samt på leverceller och leverenzymet i blodserum. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är oklar.

#### Speciella kroniska effekter

Några säkra iakttagelser över fosterkodande, cancerogena eller allergifremkallande effekter av toluen finns inte. Inga rapporter torde finnas om toluenets ev placentalpassage. Artydnningar finns om att toluenexposition skulle kunna medföra kromosomförändringar ehuru dock uppgifterna härav är motstridande. Ifråga om ev immunologiska effekter kan omnämnas, att glomerulonefrit har setts i samband med exposition för lösningsmedel, dock ej specifikt för toluen, och att möjligheten härvid framförts att det skulle röra sig om en autoimmun reaktion.

Somnofattande är undersökningar av såväl akuta som kroniska tolueneffekter i exponitionsområdet under 375 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) sparsamma och svårtolkede. Detta gäller särskilt fallstudier, där dosdata är osäkra, varjämte blöddeposition ofta förekommit eller inte kan uteslutas. Några dos-respons-relationer har inte påvisats för överkon under 8-timmarsperioder i området under 100 ppm.

Följande sammanställning somnofaktor resultat av studier vid olika exponitionsnivåer för toluen (1):

1 875 - 2 625 mg/m<sup>3</sup> (500-700 ppm), korttidsexposition

Symtom på kraftig CNS-depression. Förlängd enkel reaktionstid och valreaktionstid. Nedsett perceptionshastighet.

1 125 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm), korttidsexposition

Förlängd enkel reaktionstid hos 8 av 12 exponerade.

1 125 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm), långtidsexposition

Begynnande reduktion i överordnade CNS-funktioner. Möjligens ses denna effekt vid ännu lägre exponitionsnivåer.

750 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm), 6-8 timmars exposition

Klara symtom på begynnande CNS-depression och eventuellt stimuleringsförlängd reaktionstid.

375 - 750 mg/m<sup>3</sup> (100-200 ppm), långtidsexposition

Vissa fynd talar för kromosoförändringar. Påverkan på leverenzymet men dock inte för angivna normalområden.

375 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm), långtidsexposition

Påverkan på leukocyternas morfologi. Menstruationsrubning. Somnolika symtom på begynnande CNS-depression hos enskilda exponerade.

161 - 375 mg/m<sup>3</sup> (43-100 ppm), långtidsexposition

Påverkan på lymfocytmorfologi samt leukocyt- och lymfocytenzymer.

#### Litteraturhuvudsakningar.

1. Nordiska experigruppen för gränsvärdesdokumentation: 2. Toluene. Arbete och Hälso 1979:5.
2. Dutkiewicz, T. och Tyros, H.: Skin absorption of toluene, styrene and xylene by man. Br. J. Ind. Med. 25 (1968) 243.
3. Ogata, M., Tomokuno, K. och Takatsuka, Y.: Urinary excretion of hippuric acid and m- or p-methyl hippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test of exposure. Br. J. Ind. Med. 27 (1979)
4. Gamberale, F. och Hultengren, M.: Toluene exposure. II. Psychophysiological functions. Work Environ. Health 2 (1972) 131-139.
5. Astrand, I. och Gamberale, F.: Effects on humans of solvents in the respiratory air: A method for estimation of uptake. Environ. Res. 15 (1978) 1-4.

6. Münchinger, R.: Der Nachweis zentralnervöser Störungen bei Lösungs- mittel-exponierteren Arbeitern. 14 Int. Congr. Occup. Health (Madríd), 2 (1963) 687-689.
7. Hänninen, H., Eskelinen, L., Husman, K. och Nurminen, M.: Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. J. Work Environ. Health 4 (1976) 240-255.
8. Elförsen, S.-A., Gamberale, F., Hindmarsh, T., Iregren, A., Isaksson, A., Jonsson, I., Knave, B., Lydahl, E., Mändus, P., Persson, H.E., Philipsson, B., Steby, M., Struwe, G., Söderman, E., Wennberg, A. och Widen, L.: En epidemiologisk undersökning av yrkesmässigt exponerade bil- och industriarbetare. Läkartidningen 46 (1979) 4127-4147.

UNDERLAG FÖR ANVÄNING 100, XYLEN.  
(1980-02-29)

Xylen (dimetylbensen) förekommer i form av tre isomerer, orto-, meta- och para-xylen. Teknisk (kommersiell) xylen är en blandning av dessa och en viss mängd etylbensen, vanligen 6-10 %. Smärre mängder av andra ämnen kan ingå, bl a bensen, varav halften dock numera brukar vara lägre än 0,001 %. Som lösningsmedel används xylen ofta i blandningar med andra lösningsmedel bl a toluen. Detta liksom tillblandningen av etylbensen innebär i stor utsträckning den epidemiologiska bedömningen av xylenets verkningsmaterial för kerot. Renna xylenisomerer används huvudsakligen som utgångsmaterial för kemisk produktion. Ca 70 % av tillverkat xylen torde användas för detta ändamål. De hygieniska problemen härmed är dock mindre än för xylen använt som lösningsmedel

CAS Nr för orto-xylen	95476
meta-xylen	108383
para-xylen	106423

1 ppm = 4,33 mg/m<sup>3</sup>.

Luktsväskel: anges till 0,14 resp 20 ppm i två undersökningar (anmärkningsvärt stor skillnad!). I båda fallen erhöles lägre värden än för toluen.

Den föreliggande sammanställningen grundar sig med vissa tillägg på ett av den nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation publicerat kriteriedokument (1).

Det nordiska dokumentet behandlar blandningen av xylenisomerer och etylbensen i ett sammanhang. Etylbensens specifika toxicitet berörs sålunda inte. Vissa djurexperimentella uppgifter härom refereras i NIOSHs kriteriedokument om xylen av år 1975 (2). Dessa talar möjligen för en något större toxicitet för etylbensen än för xylenisomerer. I detta sammanhang kan nämnas att ACGIH (3) 1979 i sin TLV-förteckning föreslagit något lägre STEL-värden (15 minuters short term exposure limits) för etylbensen än för xylen; någon officiell dokumentation härav torde dock ej finnas.

Ifråga om skillnader i toxicitet mellan olika xylennomerer föreligger o tillfredsställande bedömningsunderlag. Man torde i nuläget få avsluta sig till den nordiska expertgrupps uppfattning, nämligen att de toxiska egenskaperna hos de tre xylennomererna torde vara tämligen lika.

#### Upptag, fördelning och omvandling.

I arbetsmiljön tas xylén upp i kroppen i huvudsak via lungorna. Ca 65 % av till lungorna tillförd mängd tas upp i vila, 60-65 % under lätt och ca 50 % under tungt fysiskt arbete. Massiv exposition för xylén i vätskeform kan ge ett beaktansvärt hudupptag. Hudupptaget av xylén i ångform saknar med stor sannolikhet praktisk betydelse. Ett observerandum ifråga om hudupptaget är dock att xylén liksom andra lösningsmedel lättare tas upp vid vissa hudsjukdomar eller då huden på annat sätt är skadad.

Xylén är ett i blod och fettväv lättlösligt ämne. Ca 95 % av upptagen mängd metaboliseras, huvudsakligen till metylhippur syrorna, som kan bestämmas i urin, varvid ett mått på upptagen mängd kan erhållas. Metaboliseringen sker i levern och går snabbt. Man har beräknat att ett fullt utnyttjande av den metaboliska kapaciteten inträffar vid en xylénhalt i inandningsluften på ca 770 ppm och en aktivitet motsvarande en lungventilation på 10 l/min.

#### Akuta effekter.

I gränsvärdesdiskussionen om xylén är akuta effekter på nervsystemet samt vissa subjektiva obehag vad man säkert har att hålla sig till. Där emot finns knappast någon användbar information tillgänglig för bedömning av ev långtidseffekter i lögdosområdet.

Ifråga om akuta effekter har man den mest entydiga informationen i humanexperimentella undersökningar, där signifikanta effekter på bl a reaktions- tid påvisats vid korttidsexposition för lufthalter på 1300 mg/m<sup>3</sup> (300 ppm) (4). Det totala upptaget av xylén i kroppen bör inte överskrida 600-1000 mg för att akuta effekter på centrala nervsystemet skall undvikas. Irritationssymtom och andra effekter på välbefinnandet har påvisats i området 300-400 ppm och däröver.

Liksom då det gäller andra lösningsmedel har man ifråga om xylén att ta hänsyn till kroppens ökade upptag under fysiskt arbete i jämförelse med i vila. Vid exposition för 870 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) under 2 timmars omväxlande vila och arbete uppgick den upptagna xylénmängden till ca 1,4 g, motsvarande ca 60 % av tillförd mängd (5). Av vad som ovan framgått är en viss depressiv effekt på centrala nervsystemet sannolik vid detta upptag.

Xyléns höga fettlöslighet innebär, att xylénupptagningen i fettrika vävnader bör uppmärksammas i den toxikologiska bedömningen. Halveringstiden för *m*-xylén i subkutant fett varierar mellan ca 1 och 6 dygn (6). Berorande på en relativt lång eliminationstid från subkutan fettväv kommer en viss ackumulering av xylén att ske under de första veckorna av exposition vid normal färdigarsvecka. Till följd av kraftig metabolisering och relativt låg genomblödning av det subkutana fettet kommer den lagrade mängden att vara relativt liten eller högst 10 % av den till kroppen tillförda xylénmängden.

#### Långtidseffekter.

Även om det inte finns entydiga data över långtidseffekter av xylén, måste dock uppmärksammas, att man observerat centralnervösa förändringar som kan tolkas som kroniska eller under längre tid kvarstående hos arbetare som exponerats för blandningar av lösningsmedel, vari xylén ingått. Xylén kan därför inte avföras som en möjlig neurotoxisk faktor även vid långtids-exponering för låga koncentrationer.

Av övriga observeranda med o tillräcklig bevisstyrka i gränsvärdes Samband kan nämnas de iakttagelser som gjorts över samband mellan glomerulonefrit och lösningsmedelsexposition. Ifråga om xylén indikerar vissa djurförsök, att xylén skulle kunna framkalla njurskador. I detta samband kan även nämnas en viss biokemisk örtid på xylén toxicitet i lungor.

Vakvolar i hornhinnan av övergående natur har beskrivits hos en grupp sprutlackerare, som exponerades för en sannolikt tämligen hög koncentration av nästan ren xylén.

#### Speciella kroniska effekter.

Man vet mycket litet om xyléns eventuella teratogena och mutagena verkan. Enstaka djurexperiment ger anledning till viss misstanke om att xylén

skulle kunna påverka fostrets utveckling vid relativt låga halter i Luften. Ingenting synes ha publicerats om ev mutigena egenskaper hos xylen. Även ifråga om cancerogenitet saknas data.

Ett enskilda fall av misstänkt allergi finns beskrivet. I detta fall rörde det sig om en kontakturticaria, där en positiv lopptest erhöles med xylen. Det får bedömas som oklart om en allergimekanism låg bakom reaktionen.

De av xylen orsakade effekterna kan sammanfattas på följande sätt (1):

3 000 - 3 500 mg/m<sup>3</sup>  
(ca 700-800 ppm)

Djurförsök: 65 dagars exponering av råtta och hund framkallade inga effekter. 30 dagars exponering av råtta, marsvin och hund påverkade inte kroppstillväxt eller hematologi, ej heller observerades några patologiska förändringar i undersökta organ. 130 dagars exponering av råtta och kanin orsakade subakut (kronisk) glomerulonefrit. Lindrig irritation i ögon, näsa och svalg. Känsla av upprymdhet och lätt balansstörningar.

1 300 mg/m<sup>3</sup>  
(300 ppm)

Lätt förändring av högre nervösa funktioner hos personer i lätt arbete. Förlängd reaktionstid vid korttidsexposition.

1 000 mg/m<sup>3</sup>  
(230 ppm)

Lindriga embryotoxiska effekter på råttafoster.

870 mg/m<sup>3</sup>  
(200 ppm)

Förändring av balansenmet vid heldags-exponering med toppar upp till 400 ppm. Förlängning av reaktionstiden hos en av fem personer exponerade under en hel arbetsdag.

#### Litteraturreferenser.

1. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 10. Xylen. Arbete och Hälsa 1979:35.
2. NIOSH: Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to xylene. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Washington 1975.
3. ACGIH: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents in the Workroom Environment with Intended Changes for 1979. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio 1979.
4. Gamberole, F., Annwall, G. och Hultengren, M.: Exposition för xylen. III. Effekter på centralnervösa funktioner. Arbete och Hälsa 1978:3, 43-57.
5. Åstrand, I., Engström, J. och Övrum, P.: Exposition för xylen. I. Upptag, distribution och eliminering hos människa. Arbete och Hälsa 1978:3, 7-23.
6. Engström, J. och Bjurström, R.: Exposition för xylen. II. Koncentration i underhudsfett. Arbete och Hälsa 1978:3, 25-42.

UNDERLAG FÖR ANVÄSNING 103, ORGANISKT BLY,  
(1980-02-29)

Inledning

En rad översikter av risker vid exposition för organiskt bly i arbetsmiljö och yttre miljö har publicerats de senaste åren (9, 12, 14, 21, 24, 27). Denna sammanställning utgör en utvärdering och komplettering av informationen i dessa arbeten.

Exposition

Exposition för organiskt bly sker via föda, vatten och luft. I Sverige är denna bakgrundsexposition låg. Yrkesbetingad blyexposition förekommer i Sverige framför allt i följande sammanhang: Vid smältning, raffinering, gjutning och putsning av blyhaltiga legeringar, i blyackumulatortrafiker, vid framställning av kristallglas, vid framställning av blyglaserad keramik, i viss plastproduktion vid inblandning av blyhaltiga pigment och stabilisatorer (bl a i PVC), vid sprutmålning med färg innehållande blypigment samt vid skrotning/skräpbränning av blybelagt material.

Metabolism

I arbetsmiljön exponeras arbetstogare för organiskt bly framför allt genom inandning av blyhaltiga aerosoler. Uppåtgets storlek via lungorna beror på blyhalten i luften, arbetets fysiska tyngd (Lungventilation), partikelstorleken hos aerosolen och den aktuella blyföreningens löslighet. Vid inhalation av blyhaltiga aerosol med partikelstorlek under 5 µm absorberas 20-40 vikts-%. Bly, som nedsvälts, resorberas till 5-10 % i mag-tarmkanalen. Avsevärd blyexposition genom kontaminering av födoämnen eller tobak/snus i arbetsmiljön är i dag ovanlig.

Organiskt bly upptäcks i kroppens olika organ. Den största blydepån (ca 95 %) utgör skelettet. I blod är bly till mer än 95 % bundet till blodkropparna. Blyhalten i blod (B-Pb) hos icke-yrkesbetingat exponerade svenskar är omkring 0,5 µmol/liter.

Bly elimineras ur kroppen via urin (ca 80 %) och avföring. Utständningsförloppet är komplicerat. Efter oavbruten exponering sjunker B-Pb med en hastighet, som i början troligen reflekterar halvtidsförändringar i mjukvävnader. Halveringstiden för B-Pb i denna pool är ca en månad (20). Blydepån i skelettet omsätts mycket långsammare, halveringstiden är flera år. Blyhalten i blod återspeglar den pågående exponeringen och skelettdepåns storlek och därmed tidigare exponering.

Effekter

Organiskt bly kan ge en rad olika effekter i kroppen. Dessa effekter har i olika undersökningar mestadels relaterats till B-Pb. Data, som relaterar effekter till blyhalt i luft är ytterst bristfälliga. Vid bedömning av ohälsoriskerna vid olika halter bly i luft måste man därför först bedöma effekt/B-Pb och därefter relationen B-Pb/halt i luft. Speciellt den senare relationen är behäftad med betydande osäkerhet.

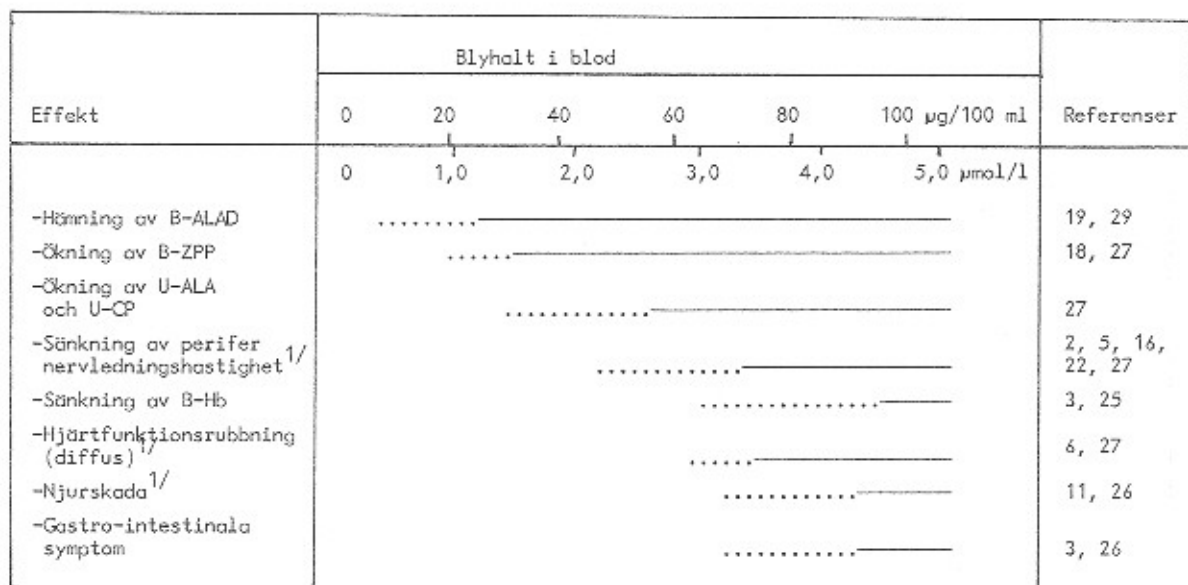
Effekter (utan på reproduktion och genetiskt material) av organiskt bly på vuxna individer vid olika blyhalter i blod har sammanfattats i Fig. 1.

Hemysntesen

Den mest välkända effekten av organiskt bly är dess störande inverkan på flera steg i den kedja av reaktioner, som leder till bildning av hem som utgör en del av det röda blodpigmentet hemoglobin, samt en rad enzymer i kroppen. Redan en mycket liten ökning av blyhalten i blod ger en mätbar hämning av aktiviteten hos enzymet δ-aminolevulinatdehydratas i blodkroppar (B-ALAD). Kraftigare exponering för bly medför en ökning av halten protoporfyrin (speciellt zinkprotoporfyrin, ZPP) i blodkropparna samt ökad utsöndring av δ-aminolevulinat (U-ALA) och koproporfyrin (U-Cp) i urin. Dessa förändringar har inte i sig själva vara hälsovådliga men kan användas som biologiska index på blyexponering. En måttlig ökning av U-ALA och U-Cp är i regel ej associerat med någon mätbar effekt i form av starkt hemoglobinhalt i blod. Vid högre exponeringsgrader (B-Pb ca 3-4 µmol/l) kan rubbningen av hemysntesen samt en förkortad livslängd hos blodkroppar ge sänkning av blodets hemoglobinhalt (B-Hb), resulterande i omei. Rubbning av hemysntesen sker även i andra organ än den blodbildande benmärgen. Därigenom påverkar bly även andra enzymer i kroppen. Det är



Figur 1. Blyinducerade effekter hos vuxna relaterade till blyhalt i blod. Lindriga förändringar hos låg andel exponerade = ..... Påtagliga förändringar hos ca hälften eller fler = —.



<sup>1/</sup> Efter flerårig exposition

emellertid inte känt vid vilken exponeringsnivå hälsovådliga effekter av denna typ uppträder.

#### Nervsystemet

Exposition för oorganiskt bly kan ge skador på nervsystemet. I flera studier har visats att kronisk exposition ger sänkning av ledningshastigheten i perifera nerver. Irligen inträder diskreta sådana effekter redan vid B-Pb på ca 2,5  $\mu\text{mol}/\text{l}$  (22, 27), även om lika höga eller högre halter i några studier inte varit associerade med funktionsstörning (15, 23).

Skiltnoden sammanhänger nämligen med allkhetet i exponeringsmönster och/eller metodik. Betydelsen av rubbningsgrad är inte klar, möjligen är den reversibel (1). Vid högre exponeringsnivåer kan allvarliga nervförändringar uppstå.

Oorganiskt bly ger också effekter på hjärnan. Sådana effekter är svåra att mäta. I psykometriska testningar har man kunnat påvisa mindre effekter hos grupper, som haft B-Pb på ca 3,0  $\mu\text{mol}/\text{l}$  eller högre. Man har också noterat en förhöjd frekvens av subjektiva symptom (trötthet, minnesförsämring, oro etc) (7, 27).

#### Njurar och gastrointestinalkanal

Vid högre belastningar (B-Pb ca 3,5  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ) kan njurskador förekomma. Symptom från gastrointestinalkanalen är ett vanligt inslag i blyförgiftningsbildningen vid B-Pb över ca 3,5  $\mu\text{mol}/\text{l}$ . Både vad gäller njurskador och symptom från gastrointestinalkanalen är underlaget för bedömning av exposition/responskurvens utseende begränsat.

#### Reproduktion

Peroral experimentell högrödig exposition av djurhannar för oorganiskt bly har gett sänkt fertilitet och ökad perinatal dödlighet hos avkomman (17). Hos blyexponerade arbetslagare med B-Pb på 2-4  $\mu\text{mol}/\text{l}$  har rapporterats spermierubbningsgrad och ökad frekvens aborter hos den kvinnliga partnern (10). Metodologiska invändningar kan emellertid resas mot undersökningen.

Bly passerar över moderkakan till fostret. Halten i navelsträngsblod är ungefär densamma som hos den gravida kvinnan. Bly utsöndras i modersmjölk. I djurexperimentella studier i vilka höga doser oorganiskt bly tillförts drickliga gnagare har konstaterats fostersorption, minskad fostervikt, ökad perinatal dödlighet och utvecklingsstörningar (17).

Indikationer om abortinducerande och andra fosterskadande effekter hos människor finns i äldre studier men informationen är ofullständig.

Även om data således inte är konklusiva måste oorganiskt bly betraktas som potentiellt embryotoxiskt och fetotoxiskt för människor. Information på vilken bedömningar av samband mellan exposition och effekt respektive respons kan byggas finns ej. Det är dock rimligt att anta att fostrets nervsystem är minst lika känsligt som den vuxna individens. Expositionstiden är emellertid relativt kortvarig.

Om exposition för bly överbrytas då graviditet konstateras kan blyhalten i mjölkvävnaden (och sannolikt även i embryot) som regel förväntas halveras på 1-2 månader. Det betyder att höga halter av bly kan föreligga under en stor del av den tid inom vilken embryotoxiska effekter skulle förväntas uppkomma. Mot slutet av graviditeten - då toxiska effekter på fostrets nervsystem i första hand kan induceras - blir halten avsevärt lägre än före expositionsslippet.

#### Mutagenitet och carcinogenitet

Genotoxiska effekter i form av kromosomförändringar i lymfocyter från perifert blod har noterats i vissa studier av blyexponerade (13, 27). Den hälsomässiga betydelsen av detta är oklar. Även om vissa djurförsök kan tala för en cancerfrämjande effekt av oorganiskt bly stöder inte epidemiologiska studier av blyexponerade arbetstagare en sådan verkan hos människor (27).

#### Bly i Luft/B-Pb

Det bör rimligen finnas någon form av samband mellan blykoncentration i luft och B-Pb. I en rad studier har man försökt klarlägga denna relation (4, 9, 28). Resultaten har emellertid visat dålig korrelation eller ingen alls, vilket kan tänkas bero på en rad förhållanden, t ex blyerosolens partikelstorlek och löslighet, arbetsfysiska belastning och/faller ex-

position på andra vägar än via luft. Bedömningen av i kroppen upptagen blymängd utifrån blykoncentrationer i luft kan således vara missvisande. Detta talar starkt för biologisk övervakning av blyexponerade arbetstagare.

WHO (27) gjorde trots alla invändningar som kan resas en mycket grov skattning av sambandet mellan blyhalt i luft och B-Pb. Vid blyhalter i luft upp till ca 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  syntes varje ökning av en långvarig exposition med 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (partikelstorlek etc ej definierad) ge en genomsnittlig ökning av B-Pb på ca 0,25  $\mu\text{mol}/\text{l}$ . Hos en population som den svenska med ett basalt B-Pb på ca 0,5  $\mu\text{mol}/\text{l}$ , skulle således en exposition på 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  motsvara ett genomsnittligt B-Pb på ca 1,75  $\mu\text{mol}/\text{l}$ .

#### Referenser

1. Aroki, S., Hosima, T., Yanagihara, S. and Ushia, K.: Recovery of slowed nerve velocity in lead-exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46 (1980) 151-157.
2. Ashby, J.A.S.: A neurological and biochemical study of early lead poisoning. *Br. J. Ind. Med.* 37 (1980) 133-140.
3. Baker, E.L., Landrigan, P.J., Barbour, A.G., Cox, D.H., Folland, D.S., Ligo, R.N. and Throckmorton, J.: Occupational lead poisoning in the United States: Clinical and biochemical findings related to blood lead levels. *Br. J. Ind. Med.* 36 (1979) 314-322.
4. Brickford, K.: Occupational lead exposure in women. *Prev. Med.* 7 (1978) 311-321.
5. Buchthal, F. and Behse, F.: Electrophysiology and nerve biopsy in men exposed to lead. *Br. J. Ind. Med.* 36 (1979) 135-147.
6. Häminnen, H., Herrberg, S., Kontare, P., Vesanto, R. and Jolkonen, M.: Psychological performance of subjects with low exposure to lead. *J. Occup. Med.* 20 (1978) 680-683.
7. Häminnen, H., Kontare, P., Herrberg, S., Seppäläinen, A.M. and Kock, B.: Subjective symptoms in low-level exposure to lead. *Neurotoxicology* 1 (1979) 333-347.

8. IARC (International Agency for Research on Cancer): Evolution of carcinogenic risks of chemicals in man. IARC Monographs 1 (1972) 1-184.
9. King, E., Conchie, A., Hatt, D. and Milligan, B.: Industrial Lead absorption. *Ann. Occup. Hyg.* 22 (1979) 213-239.
10. Lanceronjan, I., Popescu, H.I., Govenescu, O., Klepsch, I. and Serbanescu, M.: Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch. Environ. Health* 30 (1975) 396-401.
11. Lillis, R., Govvilescu, N., Nestorescu, B., Durintiu, C. and Rowento, A.: Nephropathy in chronic lead poisoning. *Br. J. Ind. Med.* 25 (1968) 196-202.
12. NIOSH: Criteria for a recommended standard... Occupational exposure to inorganic lead. Revised criteria. National Institute of Occupational Safety and Health, 1978.
13. Nordenson, I., Beckman, L. and Nordström, S.: Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. IV. Chromosomal aberrations in workers exposed to lead. *Hereditas* 88 (1978) 263-267.
14. Nordiska Expertgruppen för Hygienisk Gränsvärdesdokumentation: Organiskt bly. Arbete och Hälsa 1979:24.
15. Persson, H.E., Knave, B., Goldberg, J.M., Johansson, B. och Holmqvist, I.: Långvarig exposition för bly. III. En neurologisk och neurofysiologisk undersökning av personal vid Rönnskärsvärken, Bolliden AB. Arbete och Hälsa 1979:1.
16. Repke, J.D., Corum, C.R., Jones, P.D. and Garcia, L.S.: The effects of inorganic lead on behavioural and neurologic function. NIOSH Publ. No 78-128, Ohio, 1978.
17. Rom, W.N.: Effects of lead on the female and reproduction: A review. *Mount Sinai J. Med.* 43 (1976) 542-552.
18. Schultz, A. och Hoeger-Aronsen, B.: Zinkprotoporfyrin i blod - En ny metod för bedömning av blypåverkan. *Läkartidningen* 75 (1978) 3427-3430.
19. Schultz, A. and Skerfving, S.: Effect of a short heavy exposure to lead dust on blood lead level, erythrocyte  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase activity and urinary excretion of lead,  $\delta$ -aminolevulinic acid and coproporphyrin. *Scand. J. Work Environ. Health* 3 (1976) 176-184.
20. Schultz, A., Skerfving, S. och Gullberg, B.: Halveringstid för bly-halten i blod hos blyarbetare vid avbruten exponering. 29. Nordiska Yrkeshygieniska löstet, Norge, 1980.
21. Second International Workshop on Permissible Levels for Occupational Exposure to Inorganic Lead. (Zielhuis, R.L. Ed.) *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 39 (1977) 59-72.
22. Seppäläinen, A.M., Herrberg, S. and Kock, B.: Relationship between blood lead levels and neurophysiological changes in peripheral nerves. *Neurotoxicology* 1 (1979) 313-332.
23. Spirey, G.H., Baloh, R.W., Brown, P., Browdy, B., Campion, D.S., Valentine, J.L., Horgan, D.E. and Culver, D.: Subclinical effects of chronic increased lead absorption - A prospective study. III. Neurologic findings at a follow-up examination. *J. Occup. Med.* 22 (1980) 607-612.
24. Task Group on Metal Toxicity: Effects and Dose-Response-Relationships of Toxic Metals. (Nordberg, G. Ed.) Elsevier, Amsterdam, 1976.
25. Tolo, S., Herrberg, S., Asp, S. and Nikkunen, J.: Parameters indicative of absorption and biological effect in new lead exposure: A prospective study. *Br. J. Ind. Med.* 30 (1973) 134-141.
26. WHO: Environmental Health Criteria.3. Lead. World Health Organization, Geneva 1977.
27. WHO: Study Group on Internationally Recommended Health-Based Permissible Levels in Occupational Exposure to Heavy Metals. World Health Organization, Geneva 1980.
28. Williams, M.K., King, E. and Wolford, J.: An investigation on lead absorption in an electric accumulator factory with the use of personal samplers. *Br. J. Ind. Med.* 26 (1969) 202-216.

29. Zielhuis, R.L.: Dose-response relations for inorganic lead.  
*Int. Arch. Occup. Health* 35 (1975) 1-18

#### Sammanfattning

Underlag för hygieniska gränsvärden. *Arbete och Hälsa* 1981:19, sid. 1-55.

En sammanställning baserad på en kritisk genomgång och värdering av de vetenskapliga fakta, vilka är relevanta som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Sammanställningen omfattar de uttalanden som Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden avgivit under perioden maj 1979 - juni 1980.

Nyckelord: 1,2-dibrom-3-klorpropan (DBCP), metyljodid, formaldehyd, krom, trikloretylen, kadmium, p-aminoazobensen, 1,2-dikloretan, metylenklorid, styren, tetrakloretylen, toluen, xylene, oorganiskt bly.

#### Summary

Scientific basis for Occupational Standards. *Arbete och Hälsa* 1981:19, pp 1 - 55.

Critical evaluations of those scientific data which are relevant as a background for discussion of Swedish occupational standards. These are the consensus reports given by the Criteria Group of the Swedish National Board of Occupational Safety and Health between May, 1979 and June, 1980.

Key words: 1,2-Dibrom-3-chloropropane, Methyl iodide, Formaldehyde, Chromium, Trichloroethylene, Cadmium, p-Aminoazobenzene, 1,2-Dichloroethane, Methylene chloride, Styrene, Tetrachloroethylene, Toluene, Xylene, Inorganic lead.