

- 1981:
1. Ingvar Lundberg: Serumenzymnivåer hos plantabesvärutare exponerade för styren.
 2. Ingvar Lundberg: Medicinell undersökning av tungmetall- och blyexponering. Experimentell för- och bländning av organiska lösningsmedel.
 3. Mats Berlin och Anders Tunek: Kriteriedokument för gransvården. Ben- sen.
 4. P. C. Elmqvist och J. C. Wagner: Criteria document for Swedish occupa- tional standards. Man Made Mineral Fib- res.
 5. Alf Askergren: Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.
 6. Lars Ehrenberg, Tore Hållström och Siv Osterman Gökær: Kriteriedokument för gransvården. Etylnoxid.
 7. Ann Sofie Ljungberg och Francesco Gambareale: Fysiologiska och psykolo- giska reaktioner.
 8. Eva Lydell, Bo Philipson, Mats Levin, Anders Glimsholm, Bengt Kræve och Björn Tengroth: Intraöga svårighet och grå starr.
 9. Bengt Sjogren: Arbetsmiljöproblemet vid svetsning. 14. Rättigheter mellan luft- och smältor av (kväve), krom- och nickel vid svets- ning.
 10. Nordiska expertgruppen för gransvårdens dokumentation. 19. Epiklorhydrin.
 11. Nordiska expertgruppen för gransvårdens dokumentation.
 12. 20. Benzen.
 13. 21. Metallkonformitet (1) tillerostat. Nordiska expertgruppen för gransvårdens dokumentation.
 14. 22. Zink. Nordiska expertgruppen för gransvårdens dokumentation.
 15. 23. MCPA (4 klor-2-metylfenoxymetyl)etyl- Sulfonat. Sverige sedan 1930. Axel Ahlmark och Lars Garthradsson.
 16. Francesco Gambareale, Jan Erik Hans- son, Bengt Jonsson, Asa Kilbom och Ann Sofie Ljungberg: Människans tolerans för ytt- och blivare.
 17. William J. Nicholson: Criteria document for Swedish occupa- tional standards. Asbestosis and inorga- nic illures.
 18. Christer Edling: Kriteriedokument för gransvården. Lustgas.
 19. Underlag för hygieniska gransvården.
- 1982:
1. 20. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptag- na på iselin över hygieniska gransvården.
 2. 21. Samvillig basis för Swedish occupational standards.
 3. 22. Nordiska expertgruppen för gransvårdens dokumentation.
 4. 23. Organisk arsenik (luton, arsenkväte). Bengt Sjogren, Marianne Håkansson, Ester Randma och Ake Swensson.
 5. 24. Arbetsmiljöproblemet vid svetsning. 18. Akuta effekter vid svetsning med MAG- lösnät och riktat stål och med bländgä- veströder i ömätstätt.
 6. 25. Mats Högberg: An evaluation of local muscular load and fatigue by electromyography.
 7. 26. Ulf Ulvmarsson, Björn Bergström, Bengt-Olov Halberg och Ulf Hållhe: Arbetsmiljöproblemet vid svetsning. 17. Luftföroreningar vid gasarkning i grund- lösnät droppstätt.
 8. 27. Nordiska expertgruppen för gransvårdens dokumentation.
 9. 28. Mineralull.
 10. 29. Bengt Sjogren, Goran Hedonsterna och Ester Randma: Undersökning av lungfunktion och hälsa av alla, antitypsin och UGE hos personer exponerade för pankrasonsvener.
 11. 20. Nickel. Nordiska expertgruppen för gransvårdens dokumentation.
 12. 27. Kadmium.
 13. 1. Ingvar Holmér och Jan Sundell: Arbete i kall klimat.
 14. 2. Francesco Gambareale, Mikael Gold- stein, Anders Kjellberg, Ludwig Liszka och Per Lotstedt: Upplevd svårighet och störningsgrad hos butler med lagretventilkomponenter.
 15. 3. Anders Carlsson: Uppläst distribution med eliminering of Gm1 Gustaf Elinder: Kriteriedokument för gransvården. Åtton- niu.
 16. 5. Ulf Ulvmarsson och Svante World: Gruppning med datorprogrammet Clas- fun av luftföroreningskoncentrationer från svetsning.
 17. 6. S. Lundberg: Nordiska expertgruppen för gransvårdens dokumentation. 28. Dixoxin.
 18. 7. Christer Hogstedt: Nordiska expertgruppen för gransvårdens dokumentation.
 19. 29. Etylnoxid.
 20. 8. Underlag för hygieniska gransvården. 2. Sentinellic Basis for Swedish Occupational Standards. II.

ARBETE OCH HALSA

Redaktör: Irma Åstrand
 Produktionskommitté: Francesco Gambareale, Bengt Jonsson,
 Gösta Lind, Ulf Ulvmarsson och Jan E. Wahlberg.
 Arbetsmarknadsstyrelsen, 17 64 sidor.

UNDERLAG
 FÖR
 HYGIENISKA GRANSVÅRDEN 3

ISBN 91-7464-142-5
 ISSN 0346-7821

Arbetsmarknadsstyrelsen
 Forskningsavdelningen
 Kriteriegruppen för hygieniska gransvården
 Solna

LiberTryck Stockholm 1982

FÖRORD

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden vid Arbetskyddsstyrelsens forskningsavdelning har till uppgift att ta fram och värdera tillgängligt vetenskapligt underlag för Arbetskyddsstyrelsens förslag om hygieniska gränsvärden. Kriteriegruppen skall inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden utan avge ett yttrande om det vetenskapliga underlaget till den vid Arbetskyddsstyrelsens tillsynsavdelning befintliga föreskriftsgruppen.

Litteratursökning och insamling av arbetsmaterial utförs dels av kriteriegruppens medlemmar dels av externa experter-specialister inom olika områden, vilka på kriteriegruppens uppdrag skriver sammanställningar -kriteriedokument. Dessa publiceras separat i Arbete och Hälsa, och används som underlag för kriteriegruppens yttranden. I fråga om många ämnen kan kriteriegruppen som huvudsakligt underlag för sitt yttrande utnyttja de utvärderingar från den nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation som ävenledes publiceras i Arbete och Hälsa.

Såväl kriteriedokument som yttranden diskuteras inom kriteriegruppen innan de godkänns.

Detta är den tredje omgången yttranden som publiceras och de har godkänts i kriteriegruppen under perioden juli 1981 till juni 1982. Tidigare omgångar yttranden finns publicerade i Arbete och Hälsa 1981:19 och 1982:8.

Bo Holmberg
Ordförande
Kriteriegruppen

Per Lundberg
Sekreterare
Kriteriegruppen

Kriteriegruppen har följande sammansättning (september 1982):

Olov Axelsson		Yrkessmedicinska kliniken, Linköping
Ricardo Edström	observatör	Tillsynsavdelningen, ASS, Enheten för medicinska och sociala frågor
Harald Frostling	suppl.	Svenska Arbetstillsynareföreningen
Francisco Comberolo		Forskningsavdelningen, ASS, Arbetspsykologiska enheten
Gideon Gerhardsson		Svenska Arbetstillsynareföreningen
Christler Hogstedt		Forskningsavdelningen, ASS, Medicinska enheten
Lennart Holm	observatör	Tillsynsavdelningen, ASS, Kamalbyrån
Bo Holmberg	ordförande	Forskningsavdelningen, ASS, Yrkestoxikologiska enheten
Stig Holmquist		SACD/SR
Johan Högberg		Forskningsavdelningen, ASS, Yrkestoxikologiska enheten
Bengt Krøve		Forskningsavdelningen, ASS, Medicinska enheten
Gosta Lindstedt		Forskningsavdelningen, ASS, Kemiska enheten
Per Lundberg	sekr.	Forskningsavdelningen, ASS.
Egon Magnusson	suppl.	L O
Stoffan Skerfving		Yrkessmedicinska kliniken, Lund
ULF Ulvarsson	v. ordf.	Forskningsavdelningen, ASS, Tekniska enheten
Jan Wahlberg		Forskningsavdelningen, ASS, Medicinska enheten
Ullrik Wallström		Svenska Möjlarförbundet
Arne Wennberg		Forskningsavdelningen, ASS, Medicinska enheten
Olof Westerberg		Forskningsavdelningen, ASS, Kemiska enheten
Peter Westerholm		L O
Sven Yllner		Svenska Arbetstillsynareföreningen
Rolf Ahlberg		Sv. Metallindustriforbund
Olov Östberg		T C O

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Underlag för föreskrift om gränsvärden:

Asbest	sid
1-Butanol	6
Etylenglykol	14
Koppar	19
Dikväveoxid (Luftgas)	25
Kalmonoxid	33
Isopropanol	41
Etylenoxid	50
Hexan	55
Cyklohexanon	59
Nickel	65
Aluminium	69
Zink	78
Kvnen (Isopropylbensen)	85
Freoner	91
Sammanfattning	95
Summary	105
	105

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: ASBEST
(1981-10-21)

Definitioner, förekomst i arbetsmiljö

Asbest är ett ike-vetenskapligt samlingsnamn för en del fibrösa silikat-mineral som bryts och används kommersiellt. Asbestmaterial är motståndskraftiga mot värme och syror och kan vävas som textil. Asbest har således haft utbredd användning som byggnads- och isoleringsmaterial, skyddskläder, bromsbackor mm.

Med fibrösa mineral menas mineral som består av parallella eller korsande fiberaggat från vilka fibrerna vanligen går att separera. Asbestformna mineral är en speciell typ av fibrösa mineral där fibrerna har extrema längd/breddförhållanden och är lätt separerbara och flexibla samt har hög hållfasthet. Asbest är en kommersiell term vilken innefattar ett par grupper (amfiboler och serpentinler) asbestformna varianter av några olika silikatmaterial (tabell 1). Exempel på mineral som kan förekomma som asbestformna material (tabell 1). Exempel på mineral som kan förekomma som asbestformna material (tabell 1). Exempel på mineral som kan förekomma som asbestformna material (tabell 1). Exempel på mineral som kan förekomma som asbestformna material (tabell 1).

CAS nr för Asbestfiber: 1332-21-4

Tabell 1. Olika former av asbest. (För ytterligare information se ref 1.)

Mineral	Asbest	Formel	CAS nr
<u>Amfibolgruppen</u>			
Aktinolit	Aktinolit	$Ca_2Mg_5Si_8O_{22}(OH)_2$	3768-00-8
Antofyllit	Antofyllit	$(Fe, Mg)_7Si_8O_{22}(OH, F)_2$	17068-78-9
Kuningtonit	Amosit ¹	$(Fe, Mg)_7Si_8O_{22}(OH)_2$	12172-73-5
Riebeckit	Krocidolit ²	$Na_2Fe_5Si_8O_{22}(OH, F)_2$	12001-28-4
Tremolit	Tremolit	$Ca_2Mg_5Si_8O_{22}(OH, F)_2$	14567-73-8
<u>Serpentingruppen</u>			
Serpentin	Krysotill ³	$Mg_3Si_2O_{10}(OH)_2$	12001-29-5

¹ = brun asbest; ² = blå asbest; ³ = vitt asbest

Anm. Av tabellen framgår att flera mineral förekommer under samma namn oavsett om det är den asbestform eller ike-asbestformna varianten som avses. Detta har lett till att många felaktligt uppfattar dessa mineral som om de alltid vore asbest.

Det är framför allt tre personalgrupper som i Sverige för närvarande kan utsättas för asbestfibrer i arbetsmiljö: byggnadsarbetare som håller på med rivning av gamla installationer, arbetstygare som arbetar med tillverkning av bronspann samt mekaniker som byter bromsband vid bilverkstäder.

Analysmetoder

Den huvudsakliga metoden när det gäller analys av luftprover är fiberräkning med hjälp av ljusmikroskop. Närvarande gränsvärde, liksom hittills publicerade epidemiologiska halt-data, baserar sig på denna metod. Faskontrollmikroskopi är den enda tekniken som används, men ljusmikroskopets (brikända) upplösningsförmåga gör det omöjligt att se fibrer mindre än 0,3 µm i diameter. Metodens teoretiska detektionsgräns är omvänt proportionell mot den provtagna luftvolymen, men i praktiken sätts detektionsgränsen till 0,1 fiber/cm³, pga att det alltid förekommer en bakgrundsnivå av ike-asbestfibrer och partikelfragment vilka inträffas i fiberhalten. Denna bakgrundshalt ligger i området 0,01 - 0,1 fiber/cm³.

Med röntgenröntgenmetri kan i pulverformigt material asbestinnehåll större än 1 - 5 % analyseras. Men kan dock ej särskilja mellan fibröst och ike fibröst material och det är mycket svårt att särskilja krocidolit från övriga amfiboler. För detta kan man använda faskontrollmikroskopi men fibrer med en diameter mindre än 1 µm går inte att identifiera. Det är dock sällsynt att materialprov innehåller enbart fibrer med diameter mindre än 1 µm.

Vid detektering av tunnare fibrer är elektronmikroskopi, innebärande större upplösningsförmåga, lämpligt för såväl fiberräkning som identifiering.

Med svepелеktronmikroskopiering (SEM) med röntgenluminosens kan man särskilja de vanligaste asbestsorterna när till ca 0,3 µm:s fibrerdiameter. Man erhåller dock enbart fibersammansättning, vilket inte alltid räcker för identifiering, då även kristallstrukturen måste kunna bestämmas.

Med transmissionselektronmikroskopi (TEM) och elektронröntgenstrålning kan fibrer analyseras med avseende på kristallstruktur, vilket möjliggör särskiljande av asbest från andra silikatminer. TEM har större upplösningsförmåga än SEM.

En nackdel med TEM är att luftprovtagningsfiltren inte kan användas direkt utan måste förbehandlas för att undvika mekanisk nedbrytning till mindre fibrer. Därför måste resultaten anges i $\mu\text{g}/\text{m}^3$ och inte i fibrer/ cm^3 . En utveckling av preparationsstekniken för TEM har dock skett och genom försiktig behandling av provet anses man sig vid vissa laboratorier kunna få en representativ bild av de fibrer som varit luftburna.

TEM används av några länder, bl a EPA i USA, för kvantitativ analys av låga asbestkoncentrationer i luft, vatten och biologisk vävnad.

Den bästa instrumentlösningen för fullständiga asbestanalyser utgörs av TEM. Med detta kan man utföra både röntgenfluorescensanalys och elektrodifferenstillansanalys utan någon medre gräns för fiberstorlek. TEM är nödvändigt när man skall bestämma lösa partiklar av asbest från provtagningar där andra organiska eller organiska partiklar finns närvarande. TEM-metodiken är relativt ny och det saknas standardiserade metoder för provpreparering.

För ytterligare tekniska aspekter hänvisas till Kriteriegruppens nyligen utgivna underlag över Synetiska oorganiska fibrer (1981-03-04).

Medicinska effekter

Bedömningen av medicinska effekter och därmed sammanhängande dos-respons-förhållanden är i huvudsak baserad på två för Kriteriegruppens räkning framtagna dokument av Dr W. Nicholson i USA (2) respektive Dr P.C. Elmes och Dr J.C. Wagner i England (3).

Medicinska effekter är huvudsakligen orsakade av asbestfibrer som inandats och därmed stannat kvar i kroppen. Vanligast är pleuroploack (förkalkade, fibrösa förändringar i lungvävet), som kan ha en latensid på 10 år men i de flesta fall saknar medicinsk betydelse. Det saknas dos-responsdata för pleuroploack. Vidare förekommer asbestos, efter massiva exponeringar. Mera ovonliga effekter är upprepade lungstöcksinflammationer (pleurit). Ställigen förekommer bronkialcancer (en form av lungcancer) och mesotheliom. Trots att finns en cancerrisk även utanför andningsvägarna.

Asbestos

Med asbestos menas en av asbest orsakad fibros i lungvävnaden. Asbestos har påvisats hos arbetare med lång tids exponering för asbest (4, 5). Elmes och Wagner anser (3) att asbestos troligen inte uppkommer hos arbetare med mindre än en livslång exponering för 2 fibrer/ cm^3 , vilket är det gränsvärde som förekommer i flera länder. Asbestos kan framträda även flera år efter exponeringens upphörande. Räkning ökar risken för asbestos (3).

Nicholson (2) drömt anser att 1% prevalens för asbestos efter 40 - 50 års exponering för 0,1 fibrer/ cm^3 inte kan uteslutas.

Uppkomsten av asbestos tycks vara relaterad till fiberformen. De fibrer vilka är för stora att "sväljas" av makrofager (en typ av försvarsceller) stannar kvar i lungorna tills de eventuellt bryts ner kemiskt eller mekaniskt. Asbest tillhörande omfibrogruppen (se Tabell 1) tycks inte kunna brytas ner, medan krysolll successivt verkar förlora sina metalljoner (3). Orsaken är inte helt klarlagt.

Lungcancer

Lungcancer (bronkialcancer) har varit den främsta orsaken till förhöjd dödlighet hos asbestarbetare (4, 5). Latensiden är ca 30 år. Nicholson (2) hävdar att risken för lungcancer kan vara fördubblad redan vid så låg exponeringskoncentration som 0,5 fibrer/ cm^3 . Något skärt treskelvärde har inte visats och Nicholson anser att en linear extrapolering från högre doser innebär en underskötning av riskerna vid låga doser.

Elmes och Wagner (3) bedömer inkludensen för lungcancer bland asbestarbetare till 5 ggr den hos icke-asbestarbetare och hävdar att risken är dosrelaterad men svår att särskilja från bakgrundsnivån vid låga doser (under 2 fibrer/ cm^3).

Såväl exponering för asbest som cigarettökning ökar, var för sig, risken för lungcancer. Risken för lungcancer hos en icke-rökare efter kraftig exponering för asbest är ca hälften så stor som för en genomtillig cigarett-rökare utan asbestexponering. Exponering för både asbest och cigarettökning har en starkt synergistisk effekt med mycket påtaglig riskökning (6).

Oversett fibertyp innebär exponering för asbest en ökad risk för lungcancer (7). Det finns dock några bebygg för att risken skulle vara mindre vid krysotil-exponering än vid exponering för amfiboler, men några definitiva slutsatser kan inte dras från dessa (3).

Mesothelion

Denna typ av tumor som förekommer i lungströcken och även i bukblåsan, anses framför allt orsakad av kromidolitt och amosit (se Tabell 1) medan det råder delade meningar om hurvida exponering för krysotil kan leda till mesothelion (3). Latensitiden för mesothelion är mer än 30 år.

Mesothelion kan uppstå i populationer som exponerats endast några månader för metilliga ("socially acceptable") damkonditioner (3). De fibrer, som kan tränga ut ur lungan och in i lungströcken har en storlek som ligger inom den lägre delen av det respirerbara området och kan inte detekteras med standardiserade optiska metoder. Fibrerna är mindre än 15 µm långa och 0,2 µm tunna. Resultatet av gjorda djurstudier antyder att fibrer som är längre än 5 µm orsakar mesothelion (3).

Djurförsök har visat att samtliga asbestformer är lika potenta när det gäller att framkalla mesothelion (3). Storlek och form på fibrerna tycks vara den avgörande faktorn.

Något samband mellan cigarettökning och mesothelion har inte visats (7).

Andra medicinska effekter

Epidemiologiska undersökningar har visat förhöjd förekomst av cancer i andra organ än lunga i samband med exponering för asbest (4, 5). Det gäller framför allt cancer i mag-tarmkanalen. Från analys av litteratordata har fjärde slutats dragits (11): Ökad exponering, genom inhalation, för asbestpartiklar leder till ökad mag-tarmkanal-cancer. Risken sågs dock vara relativt sett mindre än för lungcancer. Några studier har också visat på förhöjd frekvens av struphuvudcancer hos asbestarbetare.

Från en engelsk studie (10) kan noteras att, frutom cancer i lunga och mag-tarmkanal, mesothelion och asbestos, även livmoders- och bröstcancer hos kvinnor, som exponerats för asbest, tycks förekomma i förhöjt antal.

Dos-respons-undersökningar

Mortalitetsdata har redovisats från 820 arbetare i en amerikansk fabrik för framställning av isoleringsmaterial, där amosit var den förekommande asbesttypen (8). Kohorten studerades för perioden 1946 - 1977. Fiberkoncentrationen i damm mättes 1967, 1970 och 1971. Medelvärdet var ca 35 fibrer/cm³ utan större skillnader mellan de olika mätningarna. De undersökta fallen indelades i lungcancer och "alla asbestsjukdomar" (lungcancer, mesothelion, mag-tarmcancer och asbestos). Förhållandet mellan observerade och förväntade dödsfall i lungcancer för dem som arbetat 6 - 11 månader var 3,5, 1 års arbete 5,5 och mer än 2 år 6,5. För "alla asbestsjukdomar" var motsvarande förhållandesiffror 2,5, 3,8 och 4,8 för dem som arbetat 6 - 11 månader, 1 år resp mer än 2 år. Vid beräkningarna har dödsfall som inträffat mellan 5 och 35 år efter inlåtalexponeringen medräknats. Detta innebär dock en underskattning av risken för mesothelion. Doserelationerna kan emellertid vara skenbara pga av bestående ålderskardinalsering, vilket innebär en ökad osäkerhet.

En stor studie av 17 800 isoleringsarbetare har genomförts i USA (9). Arbetarna exponerades för krysotil före 1940 samt krysotil och/eller amosit därefter. Förhållandet mellan observerade och förväntade dödsorsaker noterades till 3,1 för "total-cancer", 4,6 för lungcancer, 2,5 för cancer i magsstrupen, 2,4 för njurcancer och 2,3 för cancer i struphuvudet. Förhållandet gäller de som exponerats mer än 20 år. Även andra cancerformer förekommer i en frekvens som något överstiger den förväntade. En ytterligare analys visar, att hos dem som ovärdigt 20 år eller senare efter första exponering, lungtumörer svarar för 23 % av dödsfallen, mesothelion för 9 % och asbestos för 8 %.

Mätningar av asbestfibrerkoncentrationen vid isoleringsarbetsplatser visar nivåer på mellan 3 och 6 fibrer/cm³ under perioden 1968 - 1971. Med hänsyn till ändrade arbetsförhållanden (t ex större mängd asbest i isoleringsmaterialen) har medelxponeringen för isoleringsarbetare i USA under tidigare år beräknats till 10 - 15 fibrer/cm³ (2).

Från en studie i England finns goda mortalitetsdata men bristfällig information om exponeringsförhållanden (10). Vid fabriken förekom krysotil, kromidolitt och amosit. Låg till moderat exponering är beräknad till 5 - 10 fibrer/cm³ och hög exponering till 20 fibrer/cm³ eller mera. Observerade och förväntade fall vid exponering mindre resp mer än 2 år presenteras. För dem

som expererats för låga eller moderata halter längre tid än 2 år är förhåll-
landet observerade/förväntade lungcancerfall 16/9 ($p < 0,05$). Vid hög expo-
nering under kortare tid än 2 år är förhållandet för lungcancer 31/13 ($p <$
0,001), cancer i mag-tarmkanalen 20/10 ($p < 0,01$) och för andra cancerformer
16/8 ($p < 0,01$). Samma dödsorsaker var också signifikant förhöjda vid längre
exponeringstid än 2 år (hög exponering).

Slutsatser

Inför bedömningen av ett hygieniskt gränsvärde för asbestfibrer bör hänsyn
tas till typen av fibrer, storleken på fibrerna och halten av asbestfibrer.
I experimentella djurförsök, där fibrer injicerats direkt i lungsdelen, ver-
kar det inte föreligga någon skillnad i risk för uppkomst av mesotheliom
mellan de olika fibertyperna, utan fiberstorleken tycks vara avgörande. Om
förhållandet är detsamma vid inhalation av fibrer är oklart. Det råder även
delade meningar om huruvida en exponering för luftburen ren krysofill kan ge
upphov till mesotheliom hos människor. Tillgängliga data ger inte belegg för
någon tvivelaktighet för asbestexponering med avseende på lungtubler.

Nicholson (2) har beräknat att risken för lungcancer kan vara fördubblad
redan vid en exponering för $0,5 \text{ fibrer/cm}^3$, och Elmes och Wegner (3) anser
att risken vid halter under 2 fibrer/cm^3 är svår att särskilja från bak-
grundsnivån. Således råder osäkerhet. Vid bedömning av dessa koncentrationer
har hänsyn inte tagits till fibrer som inte syns i optiska mikroskop.

Referenser

1. CAMPBELL, W.J.: Selected silicate minerals and their asbestosiform varie-
ties: mineralogical definitions and identification-characterization.
US Dept. of the Interior, Bureau of Mines, Washington 1977.
2. NICHOLSON, W.J.: Criteria document for Swedish occupational standards:
Asbestos and inorganic fibers. Arbete och Hälso 1981:17.
3. ELMES, P.C. and WAGNER, J.C.: Criteria document for Swedish occupational
standards: Man made mineral fibres. Arbete och Hälso 1981:4.
4. NIOSH: Revised recommended asbestos standard. CHEM Publication No 77-169,
Washington 1976.
5. IARC: Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to
man, Vol 14, Asbestos. IARC, Lyon 1977.
6. ELMES, P.C.: Relative importance of cigarette smoking in occupational
Lung-disease. Br. J. Ind. Med. 38 (1981) 1-13.

7. WAGNER, J.C.: Asbestos carcinogenesis. In: SEARLE, S.E. (Ed.), Chemical
carcinogens. ACS Monograph 173, 1976, pp 729-736.
8. SEIDMAN, H., SELIKOFF, I.J. and HAMMOND, E.C.: Short-term asbestos work
exposure and long-term observation. Ann. N.Y. Acad. Sci. 330 (1979) 61-
89.
9. SELIKOFF, I.J., HAMMOND, E.C. and SEIDMAN, H.: Mortality experience of
insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976. Ann. N.Y.
Acad. Sci. 330 (1979) 91-116.
10. MENICUSE, M.L. and BERRY, G.: Patterns of mortality in asbestos factory
workers in London. Ann. N.Y. Acad. Sci. 330 (1979) 53-60.
11. SCNEIDERMAN, M.A.: Digestive system cancer among persons subjected to
occupational inhalation of asbestos particles: a literature review with
emphasis on dose response. Environ. Health Persp. 9 (1974) 307-311.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: 1-BUTANOL
(1981-06-17)

CAS nr 71-36-3

Andra förekommande beteckningar: n-butanol, n-byllylalkohol, butanol-1,
propylkarbinol.

1 ppm = $3,03 \text{ mg/m}^3$; $1 \text{ mg/m}^3 = 0,330 \text{ ppm}$

1-Butanol är en färglös vattenlöslig vätska, kokpunkt $117,66^\circ \text{C}$, med skarp lukt. 1-Butanol är den vanligast förekommande av fyra isomera butanoler (1-butanol, 2-butanol, 2-etyl-1-propanol, 2-metyl-2-propanol), och det är OH-gruppens placering i molekylän som är av avgörande betydelse för alkoholens kemiska och fysiologiska egenskaper.

Föreliggande sammanställning baserar sig i huvudsak på Nordiska expertgrup-
pens för gränsvärdesdokumentation kriteriedokument (1).

Förekomst

1-Butanol är utgångsämne vid framställning av 1-butylacetat. Den används som lösningsmedel, emulsion eller blandad med andra lösningsmedel, i målarfärgar och lacker samt för syntetiska och naturliga polymerer (plast, Gummi). Den används som extraktions- och dehydreringsmedel inom läkemedelsindustrin.

Metabolism

1-Butanol kan upptas via andningsvägarna, mag-tarmkanalen eller genom huden. Vid inandning upptas ca 50 %. På grund av ämnets stora vattenlöslighet tas en betydande del upp via slemhinorna i andningsvägarna (2). Att inte upp-
taget är större förklarats med att en del av den 1-butanol som löser sig i slemhinorna vid inandning utsöndras vid utandning.

Vid intag via munnen absorberas 1-butanol nästan helt i mag-tarmkanalen. Vid studier på hundar har hudupptaget beräknats ske med en hastighet av ca $9 \text{ } \mu\text{g}$ per minut och cm^2 (3).

1-Butanol, liksom andra 1-alkoholer, oxideras huvudsakligen via leverns alkoholdehydrogenasystem till motsvarande aldehyd, vilken vidare oxideras till slutprodukterna koldioxid och vatten. Oxidationen är nästan fullständig. Mindre mängder ger glukuronider, sulfoner och urinerne (2, 3). Samverkans-
effekter med andra ämnen, främst alkoholer, kan inte uteslutas, men det saknas undersökningar som belyser eventuella synergistiska effekter liksom 1-
butanols eventuellt enzyminducerande förmåga.

Ca 83 % av upptagen mängd 1-butanol utsöndras hos hundar som CO_2 inom 24 timmar. Hos personer som under lätt arbete exponerats för 600 mg/m^3 (200 ppm) upprettas den arteriella blodkoncentrationen av 1-butanol till ca 1 mg/kg . Efter 30 minuter hade koncentrationen sjunkit till ca $0,1 \text{ mg/kg}$ (2). Exponering för 300 mg/m^3 (100 ppm) vid medeltungt arbete gav en arteriell blodkoncentration av $0,9 \text{ mg/kg}$, medan den i venblod var $0,5 \text{ mg/kg}$.

Toxiska effekter

Hud och slemhinnor

Vid en studie angav över hälften av försökspersonerna (ca 10 st) att butanol gav ögonirritation vid koncentrationer över 150 mg/m^3 (50 ppm) och irritation i nasa och hals vid 75 mg/m^3 (25 ppm) (4). I en äldre rapport anges att ömhet kan orsaka kontakteleksem på händerna (5).

Förutom irritation i ögonen har hornhinneinflammation med blåsbildning beskrivits hos yrkesmässigt exponerade personer vid koncentrationer mellan 150 och 1800 mg/m^3 (50-600 ppm) (6, 7). Blåsorna försvinner några dagar efter exponeringens upphörande. Denna typ av blåsor har inte experimentellt kunnat framkallas hos djur.

Närvsystemet

Luktgränsen för 1-butanol har angetts till mellan 33 och 45 mg/m^3 (11-15 ppm) (8). Liksom andra lösningsmedel ger 1-butanol narkotiska effekter och den anses mer toxisk än övriga lågmolekylära homologa alkoholer (5). En ökad tendens till balansstörningar har kunnat iaktas, vilket antas bero på skador på hörselnerv och balansorgan (9).

Övriga effekter

Upprepade exponeringar för ca 300 mg/m³ (100 ppm) t-butanol har gett utpräglat till ockumulering av fett i leveren hos försöksdjur. t-butanol ger terotoxena effekt på kycklingfoster. Då 16 mg/dag sprutas in uppvisade kycklingarna skador på ögon, njurar och nerver (12). Ytterligare studier behövs för att öngöra om t-butanol är terotoxiskt för däggdjur. Litteraturen saknar uppgifter om studier över mutagenicitet och carcinogenicitet. Djurförsök tyder på att det kan förekomma en interaktion med metabolism av kroppsformande ämnen (10).

Doserings samband

De vanligaste symtomen vid akut exponering för t-butanol är ögon- och slenhirnirritation, huvudvärk och trötthet. 75 mg/m³ (25 ppm) anses förorsaka en mild irritation i ögon nsa och hals.

I en 10-årsstudie av arbetare som exponerats för ca 300 mg/m³ (100 ppm) kunde man inte visa på några systemiska effekter eller irritations effekter (11). Flera undersökningar rapporterar effekter på hornhinnan vid långvarig exponering för 150-1800 mg/m³ (50-600 ppm). Symtomen försvinner 5-7 dagar efter exponeringens upphörande men uppträder på nytt vid förnyad exponering.

Sammanfattning

Den kritiska effekten är ögon- och slenhirnirritation, som har påvisats vid 75 mg/m³ (25 ppm). Luktgränsen ligger vid ungefär halva detta värde.

Med dagens kunskaper kan man inte säga något om långtidsverkningar på nervsystemet eller eventuell interaktion med andra kroppsförämdande ämnen, inklusive andra lösningsmedel.

Referenser

1. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 17. t-butanol. Arbeta och Halsa 1980:20.
2. ASTRAND, I., ØYRUM, P., LINDQVIST, T. and HILLTENGREN, M.: Exposure to butyl alcohol. Uptake and distribution in man. Scand. J. Environ. Health 3 (1976) 165-175

3. DI VINCENZO, G.D. and HAMILTON, M.L.: Fate of n-butanol in rats after oral administration and its uptake after inhalation or skin application. Toxicol. Appl. Pharmacol. 48 (1979) 317-325.
4. NELSON, K.W., EGE, J.F., ROSS, M., WOODMAN, L.E. and SILVERMAN, L.: Sensory response to certain industrial solvent vapours. J. Ind. Hyg. Toxicol. 25 (1943) 282-285.
5. TUBESAW, I.R., FAHR, J.P. and SKINNER, J.B.: Industrial exposure to butanol. J. Ind. Hyg. Toxicol. 26 (1944) 328-330.
6. PETERS, T.: Augenschäden durch eine wasserlösliche, stark butanolhaltige Druckfarbe. Z. Arbeitsmed. Arbeitsschutz 8 (1958) 208.
7. COGAN, D.G. and GRANT, W.M.: An unusual type of keratitis associated with exposure to n-butyl alcohol (butanol). Arch. Ophthalmol. 33 (1945) 106-109.
8. ABY, J.: Gruchschwellen von Lösemitteln zur Bewertung von Lösemittelgerüchen in der Luft. Staub. Reinhalt. Luft 26 (1966) 385-389.
9. SEITZ, B.: Vertiges graves apparus après manipulation de butanol et d'isobutanol. Arch. Biol. Prof. Paris 33 (1972) 393-395.
10. VAN DEN BERG, A.P., NOORHOF, J. and KOORMAN-KOOL, E.: The use of competitive inhibition of substrate-binding to cytochrome P 450 in the determination of spectral dissociation constants of substrates with multiple types of binding as illustrated with 1-butanol. Biochem. Pharmacol. 28 (1979) 37-41.
11. STERNER, J.H., GRINCH, H.C., BROOKHAYRE, H.F. and CHSACK, M.: A ten-year study of butyl alcohol exposure. Am. Ind. Hyg. Assoc. Quart. 10 (1949) 53-59.
12. WELAUNCHLIN, J., MARTIN, J.P., VERRITT, M.L., MITCHELL, M.K. and FITZHUGH, O.G.: Toxicity of fourteen volatile chemicals as measured by the chick embryo method. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 31 (1964) 282-284.

Analysmetoder för 1-butanol

Den vanligaste provtagningsmetoden för 1-butanol i luft är uppsamling på kolvör med personburen provsamlare. Analysen göres med gaskromatografi efter utlösning av 1-butanol från kollet med koldisulfid innehållande 1 % 2-propanol eller med dimetylformamid (1). Desorptionsutbytet bör bestämmas experimentellt. Med 10 l provvolym uppskattas detekterbarhetsgränsen till 30 ng/m^3 under genomsnittliga betingelser.

Adsorption på silicogel, desorption med vatten och gaskromatografisk bestämning med head-space-metoden har också beskrivits (2).

Direktbestämning av 1-butanol i luft är också möjlig med gaskromatografi eller med direktläsande instrument (3). Den senare metoden är mindre specifik.

Bestämning av 1-butanol i blod har ej funnit användning för rutinkontroll men har utförts i samband med experimentella undersökningar. Med head-space-teknik och gaskromatografisk analys uppges lägsta detekterbara halten vara 0,08 mg 1-butanol/kg blod (3).

Referenser

1. NIOSH Manual of Analytical Methods, 2nd Ed, Vol. 2. Method 5 66-1. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio, USA (1977).
2. GWGE, J.C., LAGESSON, V. and TUNEK, A.: A method for the determination of low concentrations of organic solvents in air and exhaled breath. Am. Occup. Hyg. 20 (1977) 127-134.
3. ASTRAND, I., ÖRNBJ, P., LINDQVIST, T. and HILTEGREN, M.: Exposition för butanol. Upplog och distribution hos tekniska. Arbete och Hälso 1976:12.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: ETYLENKOL
(1981-10-21)

Den föreliggande sammanställningen bygger i huvudsak på ett av den Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation publicerat kriteriedokument (13).

Användning

Den etylenglykol som används i Sverige tillverkas vid en industri i landet eller importerar. I landet förbrukas omkring 15 000 ton per år. Denna konsumtion fördelar sig ungefärligt enligt följande:

Kylarvätskor	12 000 ton
Dynamitindustri	1 500 - 2 000 ton
Färgindustri	300 - 500 ton
Bruusvåtskor	50 ton
Elektronikindustri	10 ton

Fysikaliskt-kemiska egenskaper

CAS nr	107-21-1
Molekylvikt	62,07
Ångtryck (25 °C)	0,013 kPa motsvarande ca 330 ng/m^3
Omräkningsfaktorer för luftkoncentrationer, 25 °C	1 ppm = 2,54 mg/m^3 1 mg/m^3 = 0,394 ppm

Upplog

Etylenglykol tas lätt upp via mags-tarmkanalen. Substansen kan tas upp från eksemförendrad hud (19), men man vet inget om upptogs storlek via inläkt hud. Upplogst vid inandning av en aerosol är svårt att beräkna pga de biologiska analysmetodernas ospecificitet.

Biotransformation

Kunskaper om biotransformationen har nästan enbart erhållits från djurförsök. Omkring 70 - 90 % av tillförd etylenglykol biotransformerar. De kvantitativt mest betydelsefulla metaboliterna är oxalsyra, koldioxid och glycin (6, 11).

Toxicologiska mekanismer

Etylenglykol synes utöva sin toxiska effekt via sina biotransformationsprodukter på mitokondrienivå. Glyoxalsyra är den mest toxiska metaboliten (3, 8, 16) och denna har en höjmande inverkan på flera enzymer i citronsyra-cykeln (1, 2).

Organeffekter

De huvudsakliga målorganen för etylenglykols effekter är andningsvägarnas slemhinnor, det centrala nervsystemet och njurarna.

Vid praktiskt taget alla perorala förgifvningar hos människor har man beskrivit symptom från det centrala nervsystemet. Graden av påverkan har varierat från berusningskänsla till medvetslöshet och död (5, 12, 14, 15). Förgifvningar har ofta givit utskändning av äggviteämnen i urinen samt upphövd urinständring (amuri). Dessa störningar har lett till njurskador vilka beskrivits som degenerering av tubulusepiteliet (5, 12, 14, 15).

Allergi

Personer som i samband med slipning och skärning av glaslinser exponerats för etylenglykol, utvecklade allergiskt kontaktextem efter 3 resp 14 månader (4, 7).

Generoga effekter

Rättor som exponerats subkutant för etylenglykol 2 ggr/vecka under ett års lld och observerats under ytterligare sex månader uppvisade ingen förhöjd tumrfrekvens (9).

Effekter av kortvarig exponering

244 mg/m ³	Försökspersoner besvärades av kraftiga irriterings-symptom från luftvägarna och tolererade exponeringen endast under 1 - 2 minuter (18).
188 mg/m ³	Tydlig irritation men tolererades under 15 min (18).
140 mg/m ³	Irritationssymptom från luftvägarna var vanliga hos försökspersonerna (18).
90 mg/m ³	Luktröskel (10).

Vid de talrika perorala förgifningsfall som rapporterats i litteraturen har man främst observerat effekter på det centrala nervsystemet och njurarna. Den dödliga dosen för människor har rapporterats vara omkring 100 g (100 ml) (14, 17).

Effekter av långvarig exponering

I ett laboratorieförsök exponerades 19 personer för 3 - 67 mg/m³ gasformig etylenglykol (doppliga medelkoncentrationer) 20 - 22 timmar per dag under en månads tid. Många personer besvärades av irritation från hals och svolg. Man fann ingen påverkan på psykologiska funktioner vid en jämförelse mellan den exponerade gruppen och en kontrollgrupp. Njurfunktionen visade inte heller tecken till påverkan (18).

Slutsats

Vid fastställande av ett gränsvärde för etylenglykol bör man i första hand beakta irriteringsymptom från slemhinorna, eftersom dessa symptom uppträder tidigare än symptom eller effekter från centrala nervsystemet och njurarna.

Referenser

1. ADINOLFI, A., MORATTI, R., OLEZZA, S. and RUFFO, A.: Control of the citric acid cycle by glyoxylate. *Biochem. J.* 114 (1969) 513-518.
2. BACHMANN, E. and CALBERG, L.: Reappraisal of the toxicology of ethylene glycol. III. Mitochondrial effects. *FD Cosmet. Toxicol.* 9 (1971) 39-55.
3. CHOU, J. Y. and RICHARDSON, K. E.: The effect of pyrazole on ethylene glycol toxicity and the metabolism in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43 (1978) 33-44.
4. DAWSON, T. A. J.: Ethylene glycol sensitivity. *Contact Dermatitis* 2 (1976) 233.
5. FRIEDMAN, E. A., GREENBERG, J. B., MERRILL, J. P. and DAMMIN, G. J.: Consequences of ethylene glycol poisoning. *Am. J. Med.* 32 (1962) 891-902.
6. GESSNER, P. K., PARK, D. V. and WILLIAMS, R. T.: Studies on detoxication. The metabolism of C-14-labelled ethylene glycol. *Biochem. J.* 79 (1961) 482-489.
7. HINDSON, C. and RATCLIFFE, G.: Ethylene glycol in glass lens cutting. *Contact Dermatitis* 1 (1975) 386-387.
8. LABORIT, H., BARON, C., LONCOM, A. et OLIVIERE, J.: Activité nerveuse centrale et pharmacologie générale comparée du glyoxylate, du glycolate et du glycolaldéhyde. *Aggressologie* 12 (1971) 187-212.

9. MASON, M.M., CAIE, C.C. and BAKER, J.: Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccines. *Clin. Toxicol.* 4 (1971) 185-204.
10. MWY, J.: Geruchsschwellen von Lösemitteln zur Bemerkung von Lösemittelgeruch in der Luft. *Staub-Reinhold*, Luft 26 (1966) 385-388.
11. MCGESNEY, E.W., OOLBERG, L., PAREKH, C.K., RUSSEL, J.C. and HIN, B.H.: Reappraisal of the toxicology of ethylene glycol. II. Metabolism studies in laboratory animals. *FD Cosmet. Toxicol.* 9 (1971) 21-38.
12. MORIARTY, R.W.: The spectrum of ethylene glycol poisoning. *Clin. Toxicol.* 7 (1974) 583-596.
13. Nordiska Expertgruppen för Giftsvårdsdokumentation. 14. Etylenglykol. Arbeta och hälsa 1980:14.
14. PARRY, H.F. and WALLACH, R.: Ethylene glycol poisoning. *Am. J. Med.* 57 (1974) 143-150.
15. POKS, C.A. and CUSTER, R.P.: Acute ethylene glycol poisoning. A clinical-pathologic report of eighteen fatal cases. *Am. J. Med. Sci.* 211 (1946) 544-552.
16. RICHARDSON, K.E.: The effect of partial hepatectomy on the toxicity of ethylene glycol, glycolic acid, glyoxylic acid and glycine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 24 (1973) 530-538.
17. ROME, V.K.: Glycols. In: *Industrial Hygiene and Toxicology* (PATTY, F.A. Ed.) Interscience, New York 1966, pp 1497-1502.
18. WILLS, J.H., COLESTON, F., HARRIS, E.S., MCGESNEY, E.W., RUSSEL, J.C. and SERONE, D.M.: Inhalation of aerosolized ethylene glycol by man. *Clin. Toxicol.* 7 (1974) 463-476.
19. VOLLMANN, E.: Über die Verwendung von Glycolen als Glycerin-Ersatzmittel in Schüttelinkturen. *Häpokr.* 21 (1950) 549-550.

BILAGA

Analys av etylenglykol (1)

Provtagning av etylenglykol i Luft kan enklast ske med gastvötflassko fylld med destillerat vatten (2). För bestämning av etylenglykol kommer två metoder i fråga: gaskromatografi och kolorimetri.

Gaskromatografisk bestämning av etylenglykol slydv stöter på stora svårigheter på grund av dess höga polaritet. Bättre resultat kan uppnås, om glykolen först förestros, t ex till diacetat (3). Denna reaktion kan ske i vattenlösning, medan t ex silylering fordrar vattenfritt medium. Detektionsgränsen uppskattas till ca 1 mg etylenglykol per liter absorptionslösning. Kolorimetriska metoder bygger på oxidation av glykolen till 2 molar formaldehyd med periodat. Formaldehyden kan sedan bestämmas med någon färgreaktion, t ex kromotropsyra (4). Detektionsgränsen är ca 0,5 mg etylenglykol per liter absorptionslösning.

Det finns exempel på bestämning av etylenglykol i biologiskt material. Gaskromatografi har använts för serum (5), blod, urin och organdelar (6). I dessa fall har etylenglykol först överfärs till diämsnot. Kolorimetriska metoder har också tillämpats på biologiskt material (7). Vid alla bestämningar av etylenglykol i biologiskt material måste provet upparbetas, så att störande ämnen avlägsnas. Uppgifterna om detektionsgränsen varierar mellan 10 och 200 mg/l.

Referenser

1. Nordiska Expertgruppen för Giftsvårdsdokumentation. 14. Etylenglykol. Arbeta och hälsa 1980:14.
2. PEREAD, E.A. and GERNET, E.V.: *Quantal analysis of the air of industrial enterprises*. 3ie uppl. Leningrad 1973. Orig. på ryska. Engelsk översättning genom EPA, USA, p 362.
3. MACKOWIAK, R. and CONNORS, K.A.: N-methylimidazole-catalyzed acetylation of hydroxy compounds prior to gas chromatography separation and detection. *Anal Chem.* 51 (1979) 27-30.
4. EVANS, W.E. and DENNIS, A.: Spectrophotometric determination of low levels of mono-, di- and triethylene glycols in surface waters. *Analyst* 98 (1973) 782-791.
5. PETERSON, R.L. and RODGERSON, D.O.: Gas chromatographic determination of ethylene glycol in serum. *Clin. Chem.* 20 (1974) 820-824.

6. WOODLICK, W.: Kurzmittellung zum Nachweis von Äthylenglykol in Biologischen Material. Bull. Gerichtl. Med. 36 (1978) 71-74.
7. RAJAGOPAL, G. and RAMAKRISHNAN, S.: A new method for estimation of ethylene glycol in biological material. Anal. Biochem. 65 (1975) 132-136.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: KOPPAR
(1981-10-21)

Koppar förekommer i organismen med oxidationstalen +2 eller +1 beroende på mikromiljöns redoxpotential i kroppen. Den största delen av fysiologiskt förekommande koppar är envärd. Koppar är essentiell för växter och djur. Hos däggdjur, inklusive människa, är den genomsnittliga normala nivån ca 2 mg/kg.

Kopparmetall används framför allt pga av sin goda elektriska ledningsförmåga inom elektroindustrin. Koppar används även som legeringsmetall tillsammans med bl a silver, kadmium, tenn och zink.

Kopparföreningar används som bl a bekämpningsmedel.

Föreliggande sammanställning baserar sig i huvudsak på Nordiska Expertgruppen för Giftsvårdsdokumentation kriteriedokument (1).

Metabolism

Upptag

Normalt sker intag via föda, som bidrar med i genomsnitt 1,6 mg koppar per dag. Cirka hälften absorberas oavsett om koppar ingår i ett enkelt eller komplext salt. Studier visar att i genomsnitt absorberas 49 - 65 % (2).

Absorptionen ökar i två steg. Första steget är ett snabbt upptag från tarm- innehåll till slemhinnecellerna, där koppar kan bindas reversibelt till protein. Det följs av ett långsammare steg då koppar aktivt transporteras från slemhinnecellerna till blodbanan (3).

Absorption genom oskadad hud förekommer men anses vara mycket liten. Däremot sker oreglerat upptag genom skadad hud (4). Hos kvinnor som använder kopparspiral har man visat att spiralen förlorar ca 0,05 mg koppar/dygn (5, 6), varav man antar att ungefär hälften absorberas in i cirkulationen.

Det saknas säkra data för absorptionsgrad via inandning, men en viss fraktion av inhaled koppar kan absorberas till cirkulationen (3).

Det normala intaget av koppar via mat och dryck är ca 2 mg/kg (22). Vid extrapolering från försök på rötta till människa skulle en risk för ocku- mulering av koppar i vävnader uppstå om det dagliga intaget ökade till 20

mg (1). Några rapporterar om ackumulering i samband med yrkesmässig exponering föreligger inte.

Distribution

Absorberad koppar transporteras till levern huvudsakligen bundet till albumin. I levern binds koppar initialt till ett protein i cellosoften varifrån den kan rögas och syntetiseras i andra metallproteiner.

Från levern transporteras koppar, bundet till ceruloplasmin i blodet, till övriga vävnader. Total kopparkoncentration i blod hos vuxna, friska råttor är 12 - 22 $\mu\text{mol/l}$. Förutom i levern återfinns de största kopparmängderna i hjärna, hjärta, njurar och muskler (7).

Utsöndring

Den kvantitativt största utsöndringen av koppar sker via gallen. Friska, exponerade personer utsöndrar ca 10 $\mu\text{mol/dag}$ (3) och totala mängden i feces är 30 $\mu\text{mol/dag}$, vilket motsvarar normalt intag av koppar. Utsöndringen ökar vid ökat intag (8).

Urin innehåller normalt små mängder koppar, ca 0,3 $\mu\text{mol/dag}$. Detta sammanhänger med att serumkoppar är proteinbundet och därför inte utskiljs via njurarna. Ett högt intag av molybden ökar utsöndringen av koppar (7). En relativt liten del av koppar (ca 1 $\mu\text{mol/dag}$) utsöndras i svett (9).

Biologisk halveringstid, vävnadslivör

Vid intravenös injektion av koppar var ca 10 % av dosen utsöndrad efter tre dygn (10), vilket skulle ge en halveringstid på flera veckor. Vid orala liknande försöksberäkningens halveringstiden till 4 veckor hos friska, vuxna personer (11).

En nyfödd lever har en kopparkoncentration av ca 30 mg/kg, men under de första levnadsåren sjunker halten till 5 - 10 mg/kg, en nivå som är relativt konstant under hela livet. Njurarna innehåller ca 3 mg/kg (7). Halvbiokoncentrationen av koppar är ca 1 mg/l, men halten i serum varierar, speciellt hos kvinnor. Under graviditet fördubblas halten i serum.

Toxiska effekter

I de vävnader där förhöjd kopparhalt kan ge toxiska effekter, är dessa vanligen beroende på membranador, antingen på grund av inaktivering av "membrankyddande" enzymer eller en reaktion med membramolekyler (12).

En annan verkningsmekanism, möjligen demotivering av proteiner i luftvägarna, ligger bakom den s k "metall-febern", vilken kan uppstå vid inhalation av metallföreningar (3).

Organeffekter

Exponering för koppardamn uppges ge irritation i övre luftvägarna (13) och förändringar i näslimningen (14). Hos välgödsorbetare som spröyat med koppar sulfatlösning har rapporterats patologiska förändringar i lungarna (fibros) (15). Förändringarna finns kvar flera år efter exponeringens upphörande, men det är oklart om det är koppar eller andra substanser i spröyvätskan (t ex arsenoler) som är orsaken (16).

Fint kopparoxiddamn anses vara mera riskabelt än andra koppardamnformer (3). Det är inte klart om koncentrationer under 1 mg/m^3 kan orsaka irreversibla lungförändringar, men det finns en rapport om att metall-feber har orsakats vid en exponering av ca 0,1 mg/m^3 (17).

Präinkra ökta symptom vid kopparförgiftning (vid misstag eller självmordsförsök) är kräkningar och diarré. Dessa symptom kan också uppstå om man dricker vatten som en längre tid stått i kopparkärl. I allvarigare fall uppstår krampor och blodtrycksfall.

Övriga toxiska effekter

Hemolys (bristning av röda blodceller) har rapporterats som ett symptom vid akut peroral kopparförgiftning (18). Vid längre tids exponering uppstår som regel hemolys efter det att leverförändringar har uppstått, innebärande större utsöndring av koppar till blodet.

Koppar kan passera moderkakan och gå över i foster. I djurförsök har man visat att injektion av stora doser (4 mg Cu/kg, som koppar sulfat) till gravida möss kan ge skador på fostrens nervsystem (19).

Kronisk kopparförgiftning har påvisats hos får (25), vilka troligen fått "överdoser" av koppar via födan. De kliniska symptomen var apatiskt, släpht och ökat törst. Djuren dog ett par dagar efter symptomens uppträ-

dande. Vid obduktionen påvisades blöjda halter av koppar i lever och njure. Blöda orgonen var nekrotiska (stort antal döda celler).

Här och noglar kan missfärgas hos personer som kommer i kontakt med dem av kopparsockler. Allergiskt kontakteleksem måste anses som sällsynt, men finns beskrivet vid yrkesbässig exponering hos metall- och gruvarbetare samt hos jordbruksarbetare (20). Nickel föreligger vanligen som förorening i koppar varför observerade positiva testreaktioner kan bero på nickelallergi och ej på kopparallergi.

Ökad incidens för lungcancer finns rapporterad (21, 27) för personer som arbetar vid kopparanläggningar. Hos smältverksarbetare har ökad cerebrorvaskulär sjuklighet indikerats (26), men några slutsatser beträffande kopparns toxicitet kan dock inte dras härur. Tuvörer (hemangiosarkom) i lever och lungor hos vingårdsarbetare har också rapporterats (16). I båda dessa sammanhang är det fråga om bland-exponering, där bl a arsenic ingår, och orsak till är den kemiska orsakande faktorn.

Des-respons-farhållanden

Oralt intag av 10 - 15 mg koppar (som koppar sulfat) ger akuta förgiftningar (22) och doser ner till ca 1 g har rapporterats vara dödande (23). Det finns emellertid också rapporter om att patienter som intagit 30 g har överlevt. Lätta luftvägsirritationer och metall-feber har rapporterats hos arbetare som exponerats för respirabelt koppardam i luftkoncentrationer ner till 0,12 mg/m³ (17).

Slutsatser

Kritiskt effektivt vid yrkesexponering är irritation i övre luftvägarna och metall-feber i samband med inandning av kopparhaltig rök eller damm. Effekterna uppträder tidigare ju mer finfördelat dammet/röken är. Den högsta koncentration koppar i respirabelt damm som rapporterats ge besvär är 0,12 mg/m³.

Allergiskt kontakteleksem för koppar är sällsynt.

Referenser

1. Nordiska Expertgruppen för Grönsvårdsdokumentation 18. Koppar. Arbete och Hälso 1980:21.
2. ROBINSON, M.F., MCKENZIE, J.H., THOMSON, C.D. and VERRILL, A.L.: Metabolic balance of zinc, copper, iron, molybdenum and selenium in young New Zealand women. *Br. J. Nutr.* 30 (1973) 195-205.
3. BERGQVIST, U. and SANDBERG, M.: Copper - health and hazard. USIP-Report 78-05. Inst. Theoret. Physics, Univ. Stockholm 1980.
4. HOLZMAN, N.A., ELLIOT, D.A. and HELLER, R.H.: Copper intoxication. Report of a case with observations on ceruloplasmin. *New Engl. J. Med.* (1966) 347-352.
5. OKERSEKE, T., STERNLIEB, I., MORELL, A.G. and SCHEINBERG, I.H.: Systemic absorption of intravenous copper. *Science* 177 (1972) 358-362.
6. MIDDLETON, J.C. and KENNEDY, M.: The biological actions of endouterine copper. *Contraception* 11 (1975) 209-225.
7. PISCATOR, M.: Copper. In: *Handbook on the Toxicology of Metals* (FRIBERG, L., NORDBERG, G.G. and VOJK, V.B. Eds.) Elsevier/North Holland, Amsterdam 1979, pp 411-420.
8. LINDER, M.C. and MARRO, H.N.: Iron and copper metabolism during development. *Enzyme* 15 (1973) 113-138.
9. HANDEL, D.C., SINGERMAN Jr. F.N., NEGAY, M.W. and McHEELY, M.D.: Atomic absorption spectrometry of nickel, copper, zinc and lead in sweat collected from healthy subjects during sauna bathing. *Clin. Chem.* 19 (1973) 1288-1292.
10. TAIHE, W.M., GOLDSTEIN, N.P., RANDALL, R.V. and GROSS, J.B.: Radiocopper studies in patients with Wilson's disease and their relatives. *Am. J. Med.* 41 (1966) 375-380.
11. STRICKLAND, G.T., BECKER, W.M. and LEU, M.-L.: Absorption of copper in homozygotes and heterozygotes for Wilson's disease and controls: isotope tracer studies with ⁶⁴Cu and ⁶⁵Cu. *Clin. Sci.* 43 (1972) 617-625.
12. HILL, R.: Copper toxicity. *Br. Vet. J.* 133 (1977) 219-224, 365-373.
13. CHEN, S.R.: A review of the health hazards of copper exposure. *J. Occup. Med.* 16 (1974) 621-624.
14. ASKERGREN, A. and HELLGREN, M.: Changes in the nasal mucosa after exposure to copper salt dust. *Scand. J. Work Environ. Health* 1 (1975) 49-49.
15. PIMENTEL, J.C. and MARQUES, F.: "Vineyard sprayer's Lung": A new occupational disease. *Thorax* 24 (1969) 678-688.
16. VILLAR, T.G.: Vineyard sprayer's Lung. *Clinical aspects*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 110 (1974) 545-555.
17. GLEASON, R.P.: Exposure to copper dust. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 29 (1968) 441-442.
18. GUTTANI, H.K., GUPTA, P.S., GILATI, S. and GUPTA, D.N.: Acute copper sulfate poisoning. *Am. J. Med.* 39 (1965) 849-854.

19. OSHEA, K.S. and KAUFMAN, M.H.: Influence of copper on the early post-implantation mouse embryo - In vivo and in vitro study. *Roux Arch. Developm. Biol.* 186 (1979) 297-302.
20. Karlberg, A.-I.: Koppar och hud. Undersökningsrapport 1980:33. Arbetarskyddstyrelsen, Solna.
21. KUBATSUNE, M., TOKUDOME, S., SHIRAKUSA, T., YOSHIDA, M., TOKUMITSU, Y., HAYANO, T. and SETTA, M.: Occupational lung cancer among copper smelters. *Int. J. Cancer* 13 (1974) 552-558.
22. Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants: *Copper*. Natl. Acad. Sci., Washington DC 1977.
23. MOESCHLIN, F.: Poisoning, diagnosis and treatment. 4th ed., Grune, New York 1965, p 124.
24. WILDE, C.: Aerosol metallic particles: Deliberate inhalation. A study of inhalation and/or ingestion of copper and zinc particles. *Int. J. Addict.* 10 (1975) 127-134.
25. ARGBA, R.G., ANDERSSON, L., BUOHT, R.S., FRANK, A. and KRJNEVI, T.: Chronic copper toxicosis in sheep. *Nord. Vet.-Med.* 29 (1977) 181-187.
26. AXELSON, O., DAMLGRÉN, E., JANSSON, C.-O. and REHLUND, S.O.: Arsenic exposure and mortality: a case-referent study from a Swedish copper smelter. *Br. J. Ind. Med.* 35 (1978) 8-15.
27. WALL, S.: Survival and mortality pattern among Swedish smelter workers. *Int. J. Epidemiol.* 9 (1980) 73-87.

Analysmetoder för koppar i luft

Provtagning av koppar i luft sker lämpligen med filter (cellulose- eller membranfilter). Personbunden provpumpare kan användas.

För analysen finns flera metoder att tillgå. Några används nästan uteslutande fysikaliska metoder. Andra kemiska (kolorimetriska) metoder har i stort sett spelat ut sin roll.

Röntgenfluorescens eller dess variant PIXE (Particle Induced X-ray Emission) är en loka-förstärkning metod, som kan användas direkt på dammet på filtern utan att det upplöses. Provet kan senare användas för andra analyser. Detekterbarhetsgränsen (för PIXE) anges till ca 0,1 ng Cu. En provyta upp till 10 mm diameter kan bestållas samtidigt (1).

Atomabsorptionsanalys är den i n mest använda metoden. Den fordrar upplösning av provet (vanligen i HNO_3 eller HNO_3/HCl) före analysen. Med vanlig flamlinik är detekterbarhetsgränsen ca 0,003 ng Cu/ml (2), vilket med 5 l luftvolym motsvarar 0,015 ng Cu/m³, om lösningen späddes till 25 ml. Med en liten provvolym kan man alltså detektera låga halter koppar i luften. Konsistigare teknik, t ex grafitugnsmetoden, behövs i praktiken aldrig tillgripas.

Alternativa metoder är i första hand emissionspektrografi, antingen i äldre utförande eller i modern form med s k plasmabornare (ICP = Induced Coupled Plasma). Även denna metod kräver upplösning av provet. Konsistensen är jämförbar med atomabsorptionens eller något högre.

Polarografiska metoder kan användas men är långsammare än atomabsorption. De har knappast funnit någon större användning för dammanalys.

Jonkromatografi är en ny metod med potentiella möjligheter för metallanalys i lösning. Den är ännu oprövad på detta område.

Bestämning av koppar i biologiskt material. Bestämningen är analytiskt relativt enkel att utföra, men den används sällan för arbetshygienisk exponeringskontroll. Skillnaden mellan normalvärden och värden som tyder på yrkesexponering kan vara rätt liten, och risken för kontaminering av proverna utifrån är stor.

För analys av koppar i biologiska prover är flamlös atomabsorption (grafit-uppteknik) lämpligast. Prover på serum/plasma eller urin fordrar ringa förbehandling, och känsligheten är fullt tillräcklig (3). ICP-emissionspektrometri torde i senliga fall kunna användas alternativt, men den fordrar större provvolym.

Referenser

1. JOHANSSON, G., MALMQUIST, K., BOKKARD, M., CARLSSON, L.-E. och AKSELSSON, R.: PIXE-metoden för analys av arbetsmiljöerosoler. Rapport från institutionen för kärnfysik, Lunds Tekniska Högskola, Lund 1980.
2. VARIAN-TECHTRON: Analytical Methods for Flame Spectroscopy. Springvale, Vic., Australien 1972.
3. VARIAN-TECHTRON: Analytical Methods for Carbon Rod Atomizers. Springvale, Vic., Australien 1975.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: DIKVÄVEOXID
(1981-12-09)

Synonymer: kväve(I)oxid, lustgas. Tidigare namn: kväveoxidul.
CAS nr 10024-97-2
1 ppm = 1,93 mg/m³ (20°C, 101,3 kPa)

Innehållet i detta dokument baseras sig i huvudsak på ett för kriteriegruppen framtaget underlag (1).

Förekomst i arbetsmiljö

Dikväveoxid användes som smestesigas första gången 1844 (14). Numera används den vid operativa ingrepp omlingen ensam eller i kombination med andra medel som t ex halotan. Utsatta yrkesgrupper är operationsrumspersonal och tandkirurgipersonal.

Med det moderna arbetssätt vid ortosgjutning som förekommer i dag ligger nivån i allmänhet under 400 ppm. Vid äldre arbetssätt och i moderna operatörsosal är nivån mellan 400 och 3000 ppm, även om enskilda toppar på upp till 6000 ppm registrerats. Ur gränsvärdesynpunkt är således främst studier som genomförs vid lågre nivåer av intresse.

Effekter på blodbild och berrmjärg

Djurförsök

Försök där rötter exponerats för höga doser av dikväveoxid (20 % och mer) har visat på påverkan på blodbild. Rötter som exponerats för 1 % dikväveoxid 6 timmar dagligen, 5 dagar i veckan upp till 6 månaders tid (för ett efterlikna exponeringsförhållanden för tandläkare under arbete), uppvisade låga berrmjärgförändringar men en signifikant minskning av hemoglobinhalten(3).

Humandata

Pottlinter, som behandlats med en blandning av 50 % syrgas och 50 % dikväveoxid kontinuerligt mellan 14 och 17 dygn, uppvisade flera sjukliga förändringar av blodbild (2). Författarna påpekar att kontinuerlig behandling kan ge akut oplast av berrmjärgen samt megoloblastisk orenl. (Aplasi = frånvaro av organ eller organdel, här: frånvaro av blodbildningsfunktionen.) Förändringarna är reversibla med övergång till normal blodbild då behandlingen upphör.

Lånande resultat erhöles i en annan undersökning där patienter behandlade 24 timmar resp 5-12 timmar med 50 % syrgas och 50 % dikväveoxid.

Dikväveoxid interagerar med vitamin B₁₂-beroende enzym vilket påverkar vitamin B₁₂ metabolismen. Detta kan misstänkas resultera i megaloblastisk anemi, en form av blodbrist som karakteriseras av oönormt stora erythrocyter (macrocytter till röda blodkroppar). Reaktionen kan även tänkas ligga bakom uppkomsten av myeloneuropati (nervsvårigheter, bortfall av reflexer i ben och armar).

Foster-skadande effekter

Djurförsök

Grovida rötter exponerades för 100, 1000 eller 15000 ppm dikväveoxid och jämfördes med kontrollgrupper (4). Exponeringstiden var 8 eller 24 timmar per dygn under 5-9 dagar under 2:ra eller 3:re grovvidtillsvecken. I de båda högre dosgrupperna förelåg signifikant färre grovvidtetter och högre fosterdödlighet jämfört med kontrollerna. I en av de tre grupper som exponerats för 100 ppm förelåg en ötydd ökad fosterdödlighet.

Rötter som exponerats kontinuerligt för 0,5 % (5000 ppm) dikväveoxid från dag 1 till 9 av dräktigheten och därefter oövlivats, uppvisade, jämfört med kontroller, högre andel missfall, färre grovvidtetter, högre andel skelettanomolier och sämre foster tillväxt (5).

Exponering av rötter för 0,1 %, 0,05 % och 0,025 % (1000, 500 resp 250 ppm) dikväveoxid kontinuerligt under grovvidteten till den 19:de dagen då djuren övlivades, gav följande resultat: (6). Hos gruppen som erhöles 0,1 % dikväveoxid förelåg en statistiskt säkerställd minskning av antalet levande foster, ökning av andelen missfall samt ökning av andelen skelettanomolier, allt jämfört med övriga grupperna. Ingen skillnad i fosterkroppsvikt eller kvoten han/hon foster framkom. Enligt författarna är den kritiska koncentrationen av dikväveoxid, vilken kan ge fosterdödlighet hos rötter vid kontinuerlig exponering, mellan 500 och 1000 ppm.

Epigenetologi Humandata

En lång rad studier från olika länder har visat på en ökad risk för spontanaborter hos personal som yrkesmässigt exponeras för omestesisgas. I dessa

studier föreligger dock inte tillräckliga uppgifter om typ av exponering eller exponeringsnivåer för att ett underlag skall kunna erhöles för bedömning av dikväveoxids hälsoeffekter.

Från resultatet av en stor epidemiologisk studie rörande hälsoeffekter hos tonåtlökare och deras assistenter i USA sammanfattar författarna (7), att långtidsexponering för omestesisgas hos manliga tonåtlökare leder till ökad frekvens missfall hos deras hustrur, samt att exponerade kvinnliga assistenter uppvisar ökad frekvens av missfall och barn med medfödda missbildningar. Assisterter som exponerats för enbart dikväveoxid har en dubbel så hög frekvens missfall och en 1,5 gångers ökning av frekvensen missbildningar jämfört med oexponerade. Bortfallet i studien på ca 20 % kan påverka möjligheterna att dra relevanta slutsatser rörande sambandet mellan missfall/missbildningsfrekvens och exponering för dikväveoxid.

Cancer-effekter

Djurförsök

Endast ett fåtal experimentella studier har återfunnits där dikväveoxid studerats utifrån frågan om carcinogenicitet. Samtliga har varit negativa men några det ringa antalet studier kan inga säkra slutsatser dras beträffande eventuella cancerframkallande effekter.

Epigenetologi Humandata

Flera epidemiologiska studier har påvisat en ökad cancerfrekvens hos omestesispersonal, framför allt i lymfvävnad (1). Samtliga dessa studier söker uppgift om exponeringstider och exponeringsnivåer. Det framgår inte heller om personalen exponerats för enbart dikväveoxid eller om även andra omestesisgaser förekommit. Det finns även studier som inte visat på någon ökad cancerfrekvens i samband med exponering för omestesisgas.

I den ovan nämnda studien (7) bland tonåtlökare och deras assistenter kunde inte någon signifikant ökning av totala cancerfrekvensen påvisas. Dock förelåg en signifikant ökning av livmoderhalscancer bland de kraftigt exponerade kvinnliga assistenterna, men exponeringsnivån finns ej angiven.

Effekter på perifera nervsystemet

Personer, som haft yrkesmässig kontakt med dikväveoxid i dåligt ventilerade kundkärnmottagningar, eller missbruket dikväveoxid under 3 månader eller längre, uppvisade besvär med domningar och stickningar i extremiteterna, minskad förmåga att uppfatta kändsel- och smärttryck, balanssvårigheter m. m. Undersökningar av nervledningshastigheten visar på sänkta värden, möjligen beroende på att dikväveoxid interfererar med vitamin B₁₂-metabolism (13). Exponeringsvärden föreligger inte, varför en bedömning av dos-responsförhållanden inte går att göra.

Effekter på centrala nervsystemet

Flera experimentella studier har bekräftat att dikväveoxid givet i höga doser påverkar de psykiska funktionerna.

Funktionstest har utförts med 30 personer vilka exponerats för 500 ppm dikväveoxid under 4 timmar (8). Det enda som skilde den exponerade gruppen från kontrollgruppen var en försämring av kortisämnet hos de exponerade. Samma forskargrupp har också visat att exponering för 50 ppm dikväveoxid 4 timmar innebär en signifikant försämring av 3 minuters och 7 minuters oculovisuell test (perceptions- och reaktionstidstest), vilka genomfördes ca 2 3/4 resp 4 timmar efter exponeringens start (9). En grupp, som dessutom samtidigt exponerades för 1 ppm halotom, visade signifikant sämre resultat i två test jämfört med den grupp som enbart exponerats för dikväveoxid.

Dessa resultat har inte kunnat bekräftas i andra studier där dock exponeringsperiodens längd varit kortare vilket gör att studierna ej är helt jämförbara.

Övriga effekter

I några epidemiologiska studier (14) har man observerat en ökad frekvens lever- och njursjukdom hos anestesipersonal. Det gäller personer som arbetat mer än ett år. Av studierna framgår inte vilka exponeringsdoser som förekommit och troligen är det fråga om exponering även för andra anestesigaser än dikväveoxid.

Exponeringen för dikväveoxid har vid djurförsök varit på sådan nivå (över 70000 ppm) att den inte har någon relevans för fastställande av ett hygieniskt gränsvärde.

Slutsatser

Den lägsta exponeringsnivån vid vilken statistiskt säkerställd fosterkodande effekt på röta iakttagits är 1000 ppm. Det bör observeras att en förhöjd fosterdödlighet visas i en studie vid exponering för 100 ppm. Människa uppges vara lika känslig som testdjur när det gäller fosterkodande effekter av kemikalier (15).

Som observerat, i oavsett på ytterligare forskningsresultat, bör noteras att psykisk funktionsstörning visats i en experimentell studie redan vid en exponering för 50 ppm under 4 timmar. Se även omräkningarna till Tabell 2, I Tabell 1 och 2 (från ref 1) ges en sammanställning av visade effekter vid exponering för låga halter av dikväveoxid.

Fosterkodande effekter synes vara den kritiska effekten vid dikväveoxidexponering. Dessa effekter är irreversibla. Kritiska effekter av reversibel natur synes psykiska funktionsstörningar vara.

Vid diskussion om gränsvärde bör beaktas att dikväveoxidens egeneffekt kan förstöras vid samtidig exponering för andra anestesigaser.

Referenser

1. EDLICK, C.: Kriteriedokument för gränsvärden: Lustgas. Arbeta och Hälsa 1981: 18.
2. LASSEN, H.C.A., NEUKIRCH, F., HENRIKSEN, E. and KRISTENSEN, H.S.: Treatment of tetanus: severe bone-marrow depression after prolonged nitrous oxide anaesthesia. *Lancet* 1 (1956) 527-530.
3. LEATON-JONES, P., AUSTIN, J.C., BANKS, D., VIEIRA, E. and KACAN, E.: Effect of intermittent exposure to a low concentration of nitrous oxide on haemolysis in rats. *Br. J. Anaesth.* 49 (1977) 223-226.
4. CORRETT, T.H., CORNELL, R.G., ENDRES, J.L. and MILLARD, R.L.: Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat pregnancy. *Anesthesiology* 39 (1973) 299-301.
5. VIEIRA, E.: Effect of the chronic administration of nitrous oxide 0.5 % to gravid rats. *Br. J. Anaesth.* 51 (1979) 283-287.

Tabell 1. Fosterkodande effekter erhållna vid exponering för låga halter dikväveoxid (<5000 ppm).

Exp nivå ppm	Exp period	Erhållen effekt	Ref
5000	24 t/d; 9 d	Statistiskt signifikant fler missfall, färre graviditeter, lägre andel skolettomomier och sämre fosterfullvikt hos råttor	5
1000	24 t/d; 7 d	Statistiskt signifikant färre graviditeter och högre fosterdödlighet hos råttor	4
1000	8 t/d; 3-5 d	Statistiskt signifikant ökad fosterdödlighet hos råttor	4
1000	24 t/d; 19 d	Statistiskt signifikant minskning av antalet levande foster, ökning av andelen missfall samt ökning av antalet skolettomomier hos råttor	6
500	24 t/d; 19 d	Ingen fosterkodande effekt på råttor	6
250	24 t/d; 19 d	Ingen fosterkodande effekt på råttor	6
100	8 t/d; 3 d	Förhöjd fosterdödlighet hos råttor	4

- VIEIRA, E., CLEATOR-JONES, P., AUSTIN, J.C., MOYES, D.G. and SHAW, R.: Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat fetuses. *Anesth. Analg.* 59 (1980) 175-177.
- CHEN, E.N., BROWN, B.W., WU, M.L., WHITCHER, C.E., BRADSKY, J.B., GIFT, H.C., GREENFIELD, W., JONES, T.W. and CRISCOLL, E.J.: Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J. Am. Dent. Assoc.* 101 (1980) 21-31.
- BRUCE, D.L. and BAOF, J.M.: Psychological studies of human performance as affected by traces of enflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 42 (1975) 194-196.
- BRUCE, D.L. and BACH, J.M.: Effects of trace anaesthetic gases on behavioural performance of volunteers. *Br. J. Anaesth.* 48 (1976) 871-876.
- COOK, T.L., SMITH, M., STARKWEATHER, J.A., WINTER, P.M. and EGER, E.I. II.: Behavioural effects of trace and subanaesthetic halothane and nitrous oxide in man. *Anesthesiology* 49 (1978) 419-424.
- AYER, W.A., RUSSELL, E.A. and BURCE, J.R.: Psychomotor responses of dentists using nitrous oxide-oxygen sedation. *Anesth. Progress* 25 (1978) 85-86.
- AYER, W.A., RUSSELL, E.A., BALLINGER, M.E. and MULLER, T.: Failure to demonstrate psychomotor effects of nitrous oxide-oxygen in dental assistants. *Anesth. Progress* 25 (1978) 186-187.

Tabell 2. Akuta effekter på psykiska funktioner vid exponering för låga halter dikväveoxid.

Exp nivå ppm	Exp period min	Exp dos ppm-min	Effekt	Ref
4000	30	120 000	Ingen effekt på psykiska funktioner hos försökspersoner*	10
500	240	120 000	Statistiskt signifikant förändring av psykisk funktion hos försökspersoner	8
2000	30	60 000	Ingen effekt på psykiska funktioner hos försökspersoner*	10
1000	30	30 000	Ingen effekt på psykiska funktioner hos försökspersoner*	10
50	240	12 000	Statistiskt signifikant försämring av psykiska funktioner hos försökspersoner	9
N = 536	Uppgift saknas		Ingen effekt på psykiska funktioner hos tandläkare under arbete*	11

* Ingen effekt på psykiska funktioner avser endast använt testsystem. Anm. Kriteriegruppen har gjort en bedömning av ovan refererade undersökningar. De uppgifter som mycket varierande kvaliteter. Eftersom resultaten möjligen varandra är frågan om vilken som är den lägsta dos som kan ge störning av psykiska funktioner observerad.

- LAVZER, R.B.: Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet* 2 (1978) 1227-1230.
- NIOSH: Criteria for a recommended standard... Occupational exposure to waste anesthetic gases and vapors. NIOSH Publ. No 77-140, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1977.
- HEMINKI, K.: Occupational chemicals tested for teratogenicity. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 47 (1980) 191-207.

BILAGA

Analysmetoder för dikväveoxid (lustgas)

Bestämning av dikväveoxid i luft på arbetsplatsen kan utföras onlinen med IR-instrument eller med gaskromatografi.

Direktvisande IR-instrument (t ex MIRAN) kan mätta dikväveoxid ned till uppskattningsvis 3 ppm. Bestämningen kan också bli helt specifik, men övriga onestegasor uppges ej stora mätningen. Däremot kan vattenånga och koldioxid störa.

En mera specifik och känslig bestämning kan göras med gaskromatografi. Att skilliga arbeten har publicerats, som i princip använder snarlika metoder. Vänligen uppselar man gasen på någon adsorbent av typ molekylsikt. Den adsorberade gasen överförs därpå genom värmeledning till GC-kolonnen, som också är en molekylsikt. Själva GC-bestämningen utföres under temperaturprogramering. Lämpning detektor är värmestrål samt för mycket låga halter elektron capture detektor.

I ett relativt nytt arbete (1) använder man själva GC-kolonnen (molekylsikt 13x) för adsorption av dikväveoxid ur luft. Den måste dock förses med en färdkolonn, som adsorberar vattenånga och koldioxid. Löslig uppsamlingsfästighet är ca 0,12 l/min. Den maximala provvolymen, som bestäms av färdkolonnens kapacitet, beror på temperatur och luftfuktighet. Vid ca 20 l provvolym blir detekterbarhetsgränsen omkring 0,05 ppm. Metodens känslighet räcker alltså även till för kortidsprover i operationslokaler.

I blod kan dikväveoxid bestämmas gaskromatografiskt efter utdrivning ur blodet med head-space-metoden (2). För de lågsta nivåerna (0,7-20 $\mu\text{mol N}_2\text{O/l}$) rekommenderas en mikro-ionisation cross section detektor, medan värmestråldetektor lämpar sig för högre halter (0,2-20 $\text{mmol N}_2\text{O/l}$). Det förre mätområdet är aktuellt för operationspersonal, det senare för såvda patienter.

Referenser

1. PUNPENG, T., FROMLINGER, O. and ESMEN, N.A.: Improved gas chromatographic method for field measurements of nitrous oxide in air. *Anal. Chem.* 51 (1979) 159-161.
2. SALOURE, Y. and COLE, P.: Estimation of nitrous oxide in blood. *Gas chromatographic analysis of trace analgesic levels. Anaesthesia* 33 (1978) 779-783.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: KOLMONOXID
(1981-12-09)

CAS nr 630-08-0
1 ppm = 1,145 mg/m^3 (25°, 101,3 kPa)

Den föreliggande sammanställningen baserar sig på vissa tillägg på ett av den Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation publicerat kriteriedokument (1).

Förekomst

Kolmonoxid bildas då organiska ämnen förbränns ofullständigt. Kolmonoxid är den mest allmänna förekommande luftföroreningen i atmosfären. Värkesdissipuering kan förekomma i alla arbeten där kolhaltiga ämnen kan brinna ofullständigt. Exponering kan dessutom ske på grund av förorenad luft i tätortsmiljö. Riskare utreds för en betydande exponering.

Metabolism

Kolmonoxid i organismen härstammar från två källor: syntes resp upptag. Syntes av kolmonoxid, sk endogen kolmonoxid, sker vid katabolism av hemoglobin och andra hemeinnehållande pigment. Den bildade kolmonoxiden binds till hemoglobin (Hb) och man får på så vis en kolmonoxidhalt (COHb), som normalt uppgår till 0,2-0,7%. Hemoglobins affinitet för kolmonoxid är ca 300 gånger större än för syrgas.

I detta sammanhang bör noteras att metylenklorid som upptogs i kroppen metaboliseras till kolmonoxid. Exponering för metylenklorid ökar COHb-värdet och därmed risken för effekter av samtidigt upptagen kolmonoxid.

Upptag av kolmonoxid sker enkelt genom lungorna, varvid kolmonoxid binds reversibelt till hemoglobin. Då man exponeras tillräckligt länge för en viss CO-halt uppträder ett jämviktsstillstånd där blodets CO-gastryck i lungkapillären är detsamma som i lungalveolerna och i den omgivande luften. Vid de exponeringsnivåer som vanligen förekommer i arbetsmiljö händer jämviktsstillståndet i regel inte uppstå under ett 8 timmars arbetsskift. Ökningen av COHb-halten sker relativt långsamt och långsammare ju närmare jämviktsstillståndet man kommer.

Med blodcirkulationen förs kolmonoxid ut i kroppens vävnader där den delvis stannar kvar. 10-15 % av organismens totala kolmonoxidåtgång anses förekomma

I extravaskulära vävnader (utenför blod- och lymfkärl). Den största delen av denna mängd är troligen bunden vid hemoproteiner som myoglobin och cytochromer, < 1 % av totalmängden anses vara fysikaliskt löslig.

I vdI perfunderade organ (med god blodgenomströmning) uppnås diffusionsjämvikt snabbare än i sämre perfunderade. Kolmonoxid passerar troligen placentan genom diffusion (2).

Kolmonoxid alimneras troligen enbart genom lungorna. Halveringstiden för COHb är hos människor ca 3-5 timmar vid andning i ren luft och 60-90 minuter vid andning i ren syrgas. Halveringstiden ökar med åldern troligen beroende på försämrad diffusionskapacitet. Ökad ventilation, t ex i samband med fysisk aktivitet, förkortar halveringstiden. Halveringstiden hos foster uppskattas till ca 6-7 timmar (2).

En liten del av blodets kolmonoxidändgd transporteras löst i plasma. På senare tid har man hävdat att denna fria kolmonoxid skulle ha betydelse för kolmonoxidens toxiska verkan (3, 4).

Toxiska effekter

Kolmonoxid bindes till hemoglobin och som följd därav minskar blodets syretransportförmåga. Samtidigt försvaras syrets frigörelse från hemoglobin till vävnaden. Myoglobin (Mb) (i muskelceller) binder kolmonoxid på liknande sätt. Förhållandet mellan %-kolen COHb/COHb har bestämts till 1 (5).

Kolmonoxid har affinitet till enzymet cytochromoxidas i celler och kan förhindra elektrontransport (och därmed cellens energiförsörjning) (4). Det finns nyligen framkomna skäl för att detta skulle vara väsentligt vid syrebrist (= lågt syrettryck i cellerna) (6).

Kolmonoxid har varken irriterande eller annan känd effekt på hud eller slämhinnor, och verkar inte vävnadstoxiskt på lungvävnad. Förändringar i leverns lipidomsättning har beskrivits hos rötter, då levern perfunderats med blod med 12 % COHb-halt eller högre (7). Inga histologiska förändringar har löst upp på vare sig lever eller njure vid mer än ett års exponering för CO (COHb 5-10 %) hos apa (8). Kolmonoxid torde inte inverka direkt på ryggsämskanalen. Ingen förändring i Hb-halt har konstaterats vare sig hos människa (8 dagar intermittent), i modelldal COHb 13% eller apa (14-24 månader; COHb upp till 21 %) (9, 10).

Hjärta

Frågan om ett eventuellt samband mellan CO-exponering och arterioskleros hos människor har länge diskuterats och det har rått skilda uppfattningar. Några säkra bevis för ett sådant samband anses dock inte föreligga (11, 12). Kontinuerlig exponering av koronar för 206 mg CO/m³ (COHb ca 15%) under 10 veckor i kombination med kolesterolrik diet ökade aortans kolesterolhalt 2,5 ggr. Intermittent CO-exponering sålunda 3-5 gånger större kolesterolanhopning i aortaväggen än kontinuerlig exponering (13). Försök medapor har dock givit motstridiga resultat. En kolesterolrik diet har givit ökad kronsårsläshet, kalkning men ingen förkalkning av aorta eller karotis-arter kunde iakttagas. I andra undersökningar där apor exponerats kontinuerligt 14-24 månader (COHb 5-10 %; normal diet) eller intermittert (COHb od 21 %; kolesterolrik diet) upplod inga arteriosklerotiska förändringar i aorta eller kronsårsl.

En COHb-nivå på 50 % kan ge lokala hjärtmuskelskador hos såväl människor som försöksdjur. Hos friska rån som exponerats för 115 mg CO/m³ (COHb 5-9 %) under 4 timmar och samtidigt genomfört ett submaximalt belastningsprov, uppnåddes efterströvd pulsfrekvens vid lägre belastning än hos ej CO-exponerade. Detta tolkades så att en hög CO-exponering kan ytterligare försämrare tillförseln till hjärtat hos personer som har en lindrig hjärtsjukdom (ej fullt utvecklade) (14).

I två undersökningar i USA kunde man inte konstatera något samband mellan variationer i luftens CO-halt och incidensen av hjärtinfarkt. Inga säkra bevis finns för att CO-exponering i arbetsmiljön skulle inverka på förekomsten av hjärt- och kärlsjukdomar. I en fransk studie av gjuteriarbetare förekom dock en ökad frekvens av angina pectoris (kräklrop i hjärtat) hos uppenbart kolmonoxidexponerade (15). Någon överdödlighet i hjärt-kärlsjukdomar kunde inte påvisas hos gjuteriarbetarna (16).

Centralt nervsystem

Undersökningar av kolmonoxidens psyko-fysiologiska verkningar vid låga exponeringsnivåer är motstridiga. Enligt några rapporter har försämrad tidsuppfattning och viggilens (uppmärksamhet) beskrivits (1). I andra undersökningar har sådana effekter ej kunnat noteras. Det kan nämnas att, som följd av kolmonoxidförgiftning, degenerativ nervinflammation sedan länge varit känd (17).

Foster

Foster kan vara ytterst känsliga för kolmonoxidens skadeverkningar. Uppköp och eliminering är långsammare än hos modern. Det arteriella syrgasdeltrycket är ca 1/3 av en fullvuxen människas. Hemoglobindissociationskurvan är försjuten (jämfört med moderns) så att fostret är känsligare för syrebrist, men fostrets Hb har en betydligt högre affinitet för syre.

Akut CO-förgiftning hos modern har lett till dött eller multipla skador på centralt nervsystemet hos överlevande foster. Exponering för CO har hos gravida kvinnor (30 dagar; 103 mg/m³; moderns COHb 9-10 %) medför ökad dödlighet under nyföddhetsperioden och mänskad fostervikt (18). Högre dos (COHb 14-18 %) ökade dödligheten under nyföddhetsperioden och en deformation av extremiteterna konstaterades.

Moderns tobaksrökning är den vanligaste orsaken till att fostret exponeras för högre CO-halter än normalt. Det är klart att den genomfalliga fostervikten är signifikant lägre hos rökande mödrar. De har även högre frekvens av graviditetskomplikationer. Här är det dock fråga om en blonderponering för flera olika ämnen vilka kan vara potentiellt farliga för fostret (12).

Övriga effekter

Överkinlighetsreaktioner finns inte beskrivna i samband med kolmonoxid. Det finns inte indikationer på att kolmonoxid skulle vara mutogent eller carcinogent.

Den enda effekt av långvarig yrkesexponering (4 år; COHb-nivåmedan 8 %) som rapporterats är ökad frekvens av huvudvärk, vilket tolkats som resultat av upprepad lindriga akuta förgiftningar (19).

Vid vissa speciella arbetsmoment kan det förekomma kortvariga perioder av höga halter kolmonoxid; upp till ett par tusen ppm under ett par minuter. Detta kan t ex förekomma vid skjutning från sluhna utrymmen. Några rapporter över eventuella effekter av sådana korta exponeringar för höga halter kolmonoxid har inte återfunnits i litteraturen.

Tobaksrökning

COHb varierar mellan 3 och 8 % hos de flesta rökare men kan stiga till 20 %. Det är sällsynt att man vid "passiv" tobaksrökning överstiger 2 % COHb-nivån (20). (Beträffande skador på foster, se ovan.)

Andra sjukdomar

Individer som lider av vissa sjukdomar som hjärt-sjukdom, arterskleros, andningsbesvär och blodbrist är speciellt känsliga för CO-påverkan. Deras sjukdom kan förvärras eller de kan få symptom vid CO-koncentrationer som inte inleder inverkar skadligt på friska personer.

Slutsatser

Tabell 1 visar i sammanhang samband mellan låg CO-exponering och effekt på mänskliga (från ref 1 och 21). Vid gränsvärdsutsläppning bör man beakta kolmonoxidens inverkan på hjärtfunktion, foster och centralt nervsystem. Den kombinerade effekten av samtidig exponering för kolmonoxid och metylenklorid bör observeras.

Kolmonoxid har vid korttidsexponering i försök givit påverkan på centralt nervsystemet vid COHb-halter i intervallet 5-10 % (1). Förhöjd risk för arterskleros vid långtidsexponering har diskuterats. Studier på människor har dock ej säkerställt detta (1, 11).

Det har inte återfunnits några studier över fosterskador hos människor vid långvarig exponering för låga halter kolmonoxid. Djurdata antyder att COHb-nivån över den som uppnås vid exponering för ca 35 ppm CO krävs för uppkomsten av fosterpåverkan (12).

Personer med hjärt-kärlsjukdomar är speciellt känsliga för kolmonoxidpåverkan i synnerhet vid fysisk ansträngning (tungt arbete).

Referenser

1. Nordiska expertgruppen för gränsvärdsdokumentation 12. Kolmonoxid. Arbete och Hälsa 1980:8.
2. LONGO, L.O.: The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. Am. J. Obstet. Gynecol. 129 (1977) 69-103.
3. ORELLANO, T., DERGAL, E., ALLJANI, M., BRIGGS, C., VASQUES, J., GOLDBAUM, L. and ABSOLON, K.: Studies on the mechanism of carbon monoxide toxicity. J. Surg. Res. 20 (1976) 485-487.

Tabell 1. Effekter på människor av lång tids kolmonoxidexponering vid låga koncentrationer.

COHb-halt i Lufthalt*	Effekt	Referens
ng/m ³		
7,3	Rubbningar i vissa perceptiva funktioner	22
7-12	Normalt resultat i bilkärnngsstimulator	23
7	Snabbare utmattning vid maximal belastning	24
5-9	35-70 Efterströvad pulsfrekvens uppträdde snabbare i belastningsprov både hos friska unga män och hos medelålders män. Hos kliniskt friska medelålders män accentuerades de schematiska EKG-förändringarna under belastning (Ischemi-lökald blodström)	14
4,5-16	35-115 Reaktionshastigheten något förlängd eller normal	25,26
4,5-12	35-85 Måttliga resultat om inverkan på förmågan att urskilja ljus.	23
6-12	45-85 Ökning av kromskärslöslöshet och av hjärtats minutvolym samt sänkning av syrgasdeltrycket i ortar- och det blodade vevslöshet hos friska individer. Under hjärtkatetrering av patienter som lider av kromskärslöshet hör det rapporteras förändringar i hjärtmuskulens metabolism	27
4-4,3	30 Smärre sänkning av den maximala fysiska prestationsförmågan.	28
2,7-2,9	25 Angina pectoris-patienter fick belastningsmärken förortare och deras smärtor rödte längre än utan exponering.	29
2-5	20-35 Måttliga resultat för vagnlans (upparäksamhet) 23,30	

* COHb-halten anger den procentuella delen av blodets hemoglobin som är hårt bundet till CO. Järnvätsstillstånd mellan CO i inandningsluft och COHb-halt hinner normalt inte uppstå under ett 8 timmars arbetspass, varför i tabellen angivna lufthalter är mycket approximativa. Beräkningarna av dessa är gjorda utifrån diskussionen i ref 21, och baseras på 8 timmars exponering för angiven lufthalt, lätt kroppsarbete och icke-rökare. Angiven lufthalt anses då ge angivet COHb-värde. Effekterna är visade vid uppnått COHb-halt.

* För rökare anses halten vara upp till 8 %.

- GOLDBAUM, L.R., GRELAND, T. and DERGAL, E.: Mechanism of the toxic action of carbon monoxide. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 6 (1976) 372-376.
- COBURN, R.F., FLOEGEMAKERS, F., GONDRIE, P. and ABRUAD, F.: Myocardial myocardial oxygen tension. *Am. J. Physiol.* 224 (1973) 870-876.
- COBURN, R.F.: Mechanism of carbon monoxide toxicity. *Prev. Med.* 8 (1979) 319-322.
- TOPPING, D.L.L.: Acute effects of carbon monoxide on the metabolism of perfused rat liver. *Biochem. J.* 152 (1975) 425-427.

- ECKARDT, R.E., MACFARLAND, H.N., ALARIE, Y.C.E. and BUSEY, W.M.: The biologic effect from long-term exposure of primates to carbon monoxide. *Arch. Environ. Health* 25 (1972) 381-387.
- KJELDSEN, K. and DAMSKÅRD, F.: Influence of prolonged carbon monoxide exposure and high altitude on the composition of blood and urine in man. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 22, Suppl. 103 (1968) 20-25.
- WALIKOW, M.R., MALINGLIN, P., DHINDSA, D.S., METCALFE, J., CHISNER, A.J., HILL, J. and MCNULTY, W.P.: Failure of carbon monoxide to induce myocardial infarction in cholesterol-fed cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Cardiovasc. Res.* 10 (1976) 101-108.
- RJLANDER, R.: Kolmonoxid som riskfaktor - en kommentar. *Läkartidningen* 78 (1981) 2218.
- RJLANDER, R. and VESTERLUND, J.: Carbon monoxide criteria. With reference to effects on the heart, central nervous system and fetus. *Scand. J. Work Environ. Health* 7, Suppl. 1 (1981) 1-39.
- ASTRUP, P., KJELDSEN, K. and WANSTRUP, J.: Enhancing influence of carbon monoxide on the development of atheromatosis in cholesterol-fed rabbits. *J. Atheroscler. Res.* 7 (1967) 343-354.
- ANDERSON, E.W., STRAUCH, J., KNELSON, J. and FORTUIN, N.: Effects of carbon monoxide (CO) on exercise electrocardiogram (ECG) and systolic time intervals (STI). *Circulation* 44, Suppl. II (1971) 111-135.
- HERBERG, S., KARAVÄ, R., KOSKELA, R.-S. and LUOMA, K.: Angina pectoris, ECG findings and blood pressure of foundry workers in relation to carbon monoxide exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 2, Suppl. 1 (1976) 54-63.
- KOSKELA, R.-S., HERBERG, S., KARAVÄ, R., JÄRYTINEN, E. and NURMINEN, M.: A mortality study of foundry workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 2, Suppl. 1 (1976) 73-89.
- WILSON, G. and WINKELMAN, N.W.: Multiple neuritis following carbon monoxide poisoning. *J. Am. Med. Ass.* 82 (1924) 1407-1410.
- ASTRUP, P., OLSEN, H.M., TROLLE, D. and KJELDSEN, K.: Effect of moderate carbon monoxide exposure on fetal development. *Lancet* 2 (1972) 1220-1222.
- LINDGREN, S.A.: A study on the effect of protracted occupational exposure to carbon monoxide. *Acta Med. Scand.* 356 (1960) 1-135.
- RUSSELL, M.A.H., COLE, P.V. and BROWN, E.: Absorption by nonsmokers of carbon monoxide from room air polluted by tobacco smoke. *Lancet* 1 (1973) 576-579.
- WHO: Environmental Health Criteria 13. Carbon monoxide. World Health Organization, Geneva 1979.
- BENDER, W., COTTHERT, M. and MULLORNY, G.: Effect of low carbon monoxide concentrations on psychological functions. *Staub-Reinhalt. Luft* (eng.ed.) 32 (1972) 106-112.
- Carbon Monoxide Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants, National Academy of Sciences, Washington DC 1977, p 239.
- EKBLÖM, B. and HUDOT, R.: Response to submaximal and maximal exercise at different levels of carboxyhemoglobin. *Acta Physiol. Scand.* 86 (1972) 474-482.

25. RAMSEY, J.M.: Effects of single exposure of carbon monoxide on sensory and psychomotor response. *Am. Ind. Hyg. J.* 34 (1973) 212-216.
26. STEWART, R.D., PETERSON, J.E., BARETTA, E.D., BAGGAND, R.T., ROSKO, M.J. and HERMANN, A.A.: Experimental human exposure to carbon monoxide. *Arch. Environ. Health* 21 (1970) 151-164.
27. AYES, S.M., GIANELLI Jr, S. and MILLER, H.: Myocardial and systemic responses to carboxyhemoglobin. *Am. N.Y. Acad. Sci.* 174 (1970) 268-293.
28. ARNDT, W.S. and CASSIDY, J.: Effect of carbon monoxide on maximal tread-mill exercise: A study in normal persons. *Ann. Intern. Med.* 83 (1975) 496-499.
29. ARNDT, W.S. and ISBELL, M.W.: Carbon monoxide effect on exercise-induced angina pectoris. *Ann. Intern. Med.* 79 (1973) 392-395.
30. WRIGHT, G.R. and SHEPARD, R.J.: Carbon monoxide exposure and auditory duration discrimination. *Arch. Environ. Health* 33 (1978) 226-235.

BILAGA

Analysmetoder för kolmonoxid

Kolmonoxid i luft bestäms antingen med analyspulver eller med direktvisande instrument. Detektionsgränsen för kortidspulver ligger vid 5-10 ppm CO. Acetylen ger samma reaktion. Även andra ämnen, såsom stora mängder kolvatten, kan störa.

Det finns många mätprinciper för instrumentell bestämning av kolmonoxid i luft. Mest färdiga är de elektrokemiska instrumenten, som kan detektera ned mot 0,5 ppm. IR-instrument är känsligare (ca 0,2 ppm) men tyngre. Katalytisk oxidation har tidigare använts i stor utsträckning, men känsligheten är lägre än för ovan nämnda mätprinciper. Kalibreringsmetoder för direktvisande instrument har diskuterats av WHO (1).

Den elektrokemiska mätprincipen kan även användas i lösta, bärbara CO-dosimetrar, som visar genomsnittsexponeringen under en mätperiod.

Enskilda individers exponering bestäms oftast genom analys av kolmonoxid i blod (karboxihemoglobin). Resultatet anges i % COHb, dvs den procent av allt hemoglobin som är bunden till kolmonoxid. En relativt snöbb bestämning av höga COHb-halter kan göras spektrofotometriskt direkt i blodprover. Sådana analyser har låg känslighet och är företödesvis lämpade för höga halter t ex vid akut förgiftning. Känsligare än den gaskromatografiska metoden, där man frigör CO från blodet i ett slutet kärl och bestämmer CO-halten i gasfasen över blodet (2). Detektionsgränsen är några tiodels % COHb, dvs under normalvärdet för icke-rökare.

Bestämning av CO i alveolarluft har även använts som exponeringskontroll (3), men metoden anses mindre säker. Luften kan uppsamlas i glasrör, som tillslutas. Ett prov uttas sedan för gaskromatografisk analys.

Referenser

1. WHO: Selected methods of measuring air pollutants. Offset publication No24 (1978)
2. Carbon Monoxide Committee on Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants, National Academy of Sciences. Washington DC 1977, p 239.
3. JONES, R.H., ELLICOTT, M.F., CARDIGAN, J.B. and GAENSLER, E.A.: The relationship between alveolar and blood carbon monoxide concentrations during breathholding. *J. Lab. Clin. Med.* 51 (1958) 553-564.

penol är icke förenlig med en carcinogen risk.

Låga doser av isopropenol kan i kombination med bruk av etanol ge upphov till leverskador (1).

Slutsatser

Stærkme- och hudirritation torde vara den kritiska effekten vid exponering för Isopropenol.

Isopropenols enzyminducerande effekt kan förstärka toxiciteten av andra substanser vid samtidig exponering.

Tillgängliga litteratordata gör det svårt att bestämma samband mellan exponeringsdos och respons. I Tabell 1 visas befintliga data över sambandet mellan exponering för Isopropenol och lokala effekter.

Tabell 1. Samband mellan exponering och effekt för Isopropenol (från ref 1).

Halt mg/m ³ ppm	Exponering	Effekt	Referens
106	40	Luktgräns	6
132	50	Tydlig lukt	6
792	300	Ökning av Isopropenol- och acetonmetabolismen Neurokemiska förändringar hos råttor	4
1056	400	Några timmar Irritation av ögan och hals (mänskligt)	3

Referenser

1. Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation 15. Isopropenol. Arbete och Hälso 1980:18.

2. RAIGLE, M.E., EICHLING, J.O., STRATMAN, K.G., WELCH, M.J., LARSON, K.B. and TER-PKOSSIAN, M.M.: Blood-brain barrier permeability of ¹⁴C-labeled alcohol and ⁵O-labeled water. *Am. J. Physiol.* 230 (1976) 543-552.
3. NIOSH: Occupational exposure to Isopropyl alcohol. *HEW Publ. No (NIOSH) 76-142*. Department of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1976.
4. SAVOLAINEN, H., PEKARI, K. and HELOJOKI, M.: Neurochemical and behavioral effects of extended exposure to isopropenol vapour with simultaneous ethereal intake. *Chem.-Biol. Interact.* 28 (1979) 237-248.
5. RAIGER, G.J. and PLAM, G.L.: Chlorinated hydrocarbon toxicity. Potentiation by isopropyl alcohol and acetone. *Arch. Environ. Health* 28 (1974) 276-278.
6. WÄY, J.: Geruchsschwellen von Lösemitteln zur Bewertung von Lösemittelgerüchen in der Luft. *Staub-Reinhalt. Luft* 26 (1966) 385-389.
7. WÄLGBEN, H.: Relative intoxicating effects on rats of ethyl, propyl and butyl alcohols. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 16 (1960) 217-222.
8. FREGERT, S., GROTH, O., GRUVENGER, B., MÄGNISSON, B., KÖBÄCKEN, H. and RORSMAN, H.: Hypersensitivitet to secondary alcohols. *Acta Derm. Venereol.* 51 (1971) 271-272.
9. IARC: Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 15. Some Fungicides, the Herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, Chlorinated Dibenzodioxins and Miscellaneous Industrial Chemicals. IARC, Lyon 1977, pp 223-243.
10. HIEPER, W.C.: Occupational and environmental concerns of the respiratory system. *Recent results. Cancer Res.* 3 (1966) 105-107.

Analys av Isopropenol

För provtagning av Isopropenol i Luft användes koltror, ur vilka Isopropenol extraheras med koldisulfid och analyseras med gaskromatografi (1). Metodens arbetsområde är ca 100 - 2500 mg/m³ (40 - 1000 ppm) vid 3 l Luftvolym.

I biologiska prover kan Isopropenol och dess metabolit acetone bestämmas samtidigt med hjälp av gaskromatografi (2, 3). För tolkning av analysvärdena sökas dock önnu tillräcklig erfarenhet, varför positiva analysvärden endast visar att exponering skett.

Referenser

1. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd Ed., Vol. 2, 1977, p 65.
2. McDONALD, I.A., HACKETT, L.P. and MUSCI, L.J.: The identification of acetone and the detection of Isopropenol in biological fluids by gas chromatography. Clin. Chem. Acta 63 (1975) 235-237.
3. SAVOLAINEN, H., PEKARI, K. and HELIÖKI, H.: Neurochemical and behavioral effects of extended exposure to Isopropenol vapour with simultaneous ethanol intake. Chem.-Biol. Interact. 20 (1977) 237-248.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: ETYLENOXID
(1981-12-09)

CAS nr 75-21-8

Synonymer: oxiden, 1,2-epoxideten, dimetylenoxid, F10, EO, etenoxid, oxen, dihydroxloxiren, oxocyklopropan, oxidoxen, anprolen.

Kokpunkt: 10,4°C (vid 101,3 kPa); Ångtryck vid 20°C: 146,0 kPa
1 ppm = 1,83 mg/m³; 1mg/m³ = 0,55 ppm (20°C; 101,3 kPa)

Underlaget baserar sig på ett kriteriedokument från den nordiska expertgruppen (1).

Etylenoxid är en färglös gas eller flyktig vätska med en karaktäristisk eterliknande lukt. Etylenoxid är fullständigt löslig i vatten, alkohol och de flesta organiska lösningsmedel.

Förekänst

Etylenoxid används som mellanprodukt vid tillverkning av etylenglykol, polyesterfiber och film, icke-joniska ytkärliva ämnen, etanolaminer m fl kemiska produkter. Etylenoxid används för sterilisering av vissa medicinska utrustning samt för fumlagring av bär, livsmedel, läskemedel, kryddor och tobaksblad. I Sverige torde huvuddelen av de exponerade återfinnas i kemisk industri och vid sterilisering av sjukvårdsmaterial.

Upptag, biotransformation och utsöndring

Etylenoxid tas upp genom lungorna till nära 100 % - för övrigt sökas uppgifter om upptag. Etylenoxid distribueras snabbt med blodet till samtliga kroppens organ och återfinns inom några minuter i lever, njure, bukspottkörtel, tarmslemhinna, testiklar och tillhjärna (2). Etylenoxid hydrolyseras i neutral miljö under bildning av etylenglykol och vid lågre pH, t ex i magsäcken, även till etylenklorhydrin (3). Etylenoxid oxgiftas enzymatiskt i levern. 70 % av upptagen mängd återfinns i urinen inom 48 timmar i form av metaboliter och konjugeringsprodukter av etylenoxid. Den biologiska halveringstiden har beräknats till 9 minuter hos mus (4).

Övergående effekter

Vid akut exponering har observerats lungskada, bländhinninflammation i ögat

och även centralnervens påverkan. Hudkontakt med gasformig eller vätskeformig etylenoxid har förorsakat blåsbildning i huden. De flesta hudskadorna förefaller ha uppkommit när etylenoxid kommit i kontakt med huden genom inandning av ålders, handskar och skor (5). Etylenoxid stannar kvar i gummi och läder under lång tid och försvinner inte med vanlig tvättning. Hud- och slemhinnebesvären förefaller vara övergående om de inte kompliceras av sekundära infektioner, då dödsfall rapporterats i djurstudier (6).

Bestående effekter

Bland de bestående effekterna märks främst etylenoxidens genotoxiska effekter. Etylenoxid är ett effektivt alkylterande ämne och framkallar mutationer i ett stort antal biologiska system (3). Kromosomskador studerades redan för 20 år sedan på etylenoxidexponerade arbetare med förhöjda frekvenser bland de exponerade (7). I en svensk opublicerad studie (Högstedt, B.) uppvisade en exponerad grupp signifikant större mängd kromosombrutt i lymfocyterna och mikrokärnor i berringscellerna. Exponeringsberäkningarna uppger visa att ingen av de exponerade varit utsatt för mer än 2 mg/m³ (1 ppm) som motsvarar 8-timmarsvärde under de senaste 2,5 åren före studien. Några år tidigare hade genomsnittliga värden mellan 0,5-53 mg/m³ uppmätts under 1-2-timmarsskiftet.

I ett concertest på Fischer 344 råttor har såväl 60 som 183 mg/m³ förorsakat signifikant mer leukemi hos de exponerade djuren än hos kontrolldjuren (8). Incidensen av denna sjukdom bland de exponerade honrättorna korrelerade starkt med dosen. Bland honrättorna förekom peritoneala mesotheliom utgående från testikelmesotel signifikant mer i gruppen som exponerades för 183 mg/m³.

Bland en grupp personer som exponerats för etylenoxid i halter omkring 36 mg/m³ under flera år inträffade tre fall av sjukdomar tillhörande leukemi-gruppen mot 0,07 förväntat enligt riksstatistiken (9). I en annan epidemiologisk studie befinns arbetare anställda i etylenoxidproduktion ha en signifikant förhöjd dödlighet jämfört med riksgenomsnittet på grund av för många dödsfall i tumör- och hjärt-kärlsjukdomar (10). De anställda var emellertid även utsatta för andra kemikalier än etylenoxid. Dessa epidemiologiska studier stödjer åsikten att etylenoxid har cancerogena egenskaper i tillägg till låga luftkoncentrationer.

Fosterpåverkan har påvisats i djurförsök vid höga halter etylenoxid (11).

Slutsatser

Ur medicinsk synpunkt bör de påvisade mutagena, cytogenetiska och cancerogena effekterna vid låga luftkoncentrationer ligga till grund för diskussion av hygieniskt gränsvärde. Vid freskkriftsarbete om etylenoxid bör dessutom uppmärksammas risken för sensibilisering vid arbete med etylenoxidbehandlat material.

Som vägledning för "kritisk" exponeringsnivå kan framhållas att förhöjd frekvens leukemi rapporterats hos människor vid genomsnittlig exponeringsnivå omkring 36 mg/m³ samt vid 18 mg/m³ i en röttcancerstudie. Dessutom har ökad frekvens kromosombrutt och mikrokärnor, som tecken på cytogenetisk påverkan, noterats hos arbetare som åttimmanstons de senaste två åren inte beräknas ha varit utsatta för högre halt än omkring 2 mg/m³. Sensibiliseringsrisken bör anges vid fastställande av hygieniskt gränsvärde.

Referenser

1. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Etylenoxid. Arbete och Hälso, in press.
2. APPELGRYB, L.F., ENEROTH, G., GRANT, C., LANDSTRÖM, L.E. and TENKHAGEN, K.: Testing of ethylene oxide for mutagenicity using the micronucleus test in mice and rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 43 (1978) 69-71.
3. EHRENBORG, L. and HUSSALIN, S.: Genetic toxicity of some important explosives. *Mutat. Res.* 86 (1981) 1-113.
4. EHRENBORG, L., HIESCHKE, K.D., OSTERMAN-GOLKAR, S. and WERNBERG, I.: Evaluation of genetic risks of alkylating agents: Tissue doses in the mouse from air contaminated with ethylene oxide. *Mutat. Res.* 24 (1974) 83-103.
5. TAYLOR, J.: Dermatologic hazards from ethylene oxide. *Cutis* 16 (1977) 189-192.
6. HINE, C.H. and ROWE, V.K.: Epoxy compounds. In: PATTY, F.A. (Ed.) *Industrial Hygiene and Toxicology*. 2nd ed. Vol. 2. Interscience Publ. New York, USA 1963.
7. EHRENBORG, L. and HÅLLSTRÖM, T.: Haematologic studies on persons occupationally exposed to ethylene oxide. In: *International Atomic Energy Agency Report SM 92/96*. International Atomic Energy Agency, 1967, pp 327-334.
8. SHELLENS, W.M., WELLS, C.S. and MARONPOT, R.R.: Report of ethylene oxide two-year inhalation study on rats. Pittsburgh, Bushy Run Research Center 1981.
9. HOGSTEDT, C., MALKRIST, N. and WADDMAN, B.: Leukemia in workers exposed to ethylene oxide. *J. Am. Med. Ass.* 241 (1979) 1132-1133.
10. HOGSTEDT, C., RØHLEN, O., BERNDTSSON, B.S., AXELSON, O. and EHRENBORG, L.: A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *Br. J. Ind. Med.* 36 (1979) 276-280.
11. LABRODE, J.B. and KIMMEL, C.A.: The teratogenicity of ethylene oxide administered intravenously to mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56 (1980) 16-22.

Analysmetoder för etylenoxid

Etylenoxid (oxitron) kan direktbestämmas i luft med IR-instrument. För MIRAN-instrument uppges detekterbarhetsgränsen vara 0,9 ppm vid vägslängden 11,8 µm. Bestämningen är ej specifik utan kan störas av ganska många typer av organiska ämnen.

En kolorimetrisk metod, baserad på överföring till formaldehyd, har angivits (1).

Den vanligaste analysmetoden är gaskromatografi. Provtagnings- och analysmetodik har beskrivits i en undersökningsrapport från Arbetsskyddsinstitutet (2). Vid uppsamling i spruta eller påse (Al-laminat) kan halter ner till 2 mg/m³ (= 0,1 ppm) bestämmas vid injektion av 2 ml luft. Provet kan dock ej förvaras längre tid på grund av förluster till uppsamlingskärl. Analysen bör därför helst utföras på provplatsen med bärbar gaskromatograf.

Uptagning på koltrå är vanskelig på grund av etylenoxidens höga flyktighet. Rören bör helst förvaras i frys i väntan på analys, i annat fall diffunderar en stor del av provet över till kontrollskiktet eller gör förlorad. NIOSH rekommenderar dock upptagning på koltrå, eluering med koldisulfid och gaskromatografisk analys (3). Desorptionsgraden bör bestämmas med särskilda försök. Andra fasta adsorbenter har prövats utan större framgång.

En metod med provtagnings- och bestämning av den genom hydrolys bildade glykolen med gaskromatografi har beskrivits (4). Den har vissa fördelar framför koltråsmetoden, bortsett från att provtagningen är besvärligare.

Referenser

1. ORTIGFIELD, F. E. and JOHNSON, J. B.: Colorimetric determination of ethylene oxide by conversion to formaldehyde. *Anal. Chem.* 29 (1957) 797-800.
2. GORZAK, J. och PALMQUIST, U.: Etylenoxid i Luft. Gaskromatografisk bestämning. Undersökningsrapport 1980:17. Arbetskyddsinstitutet 1980.
3. NIOSH: Manual of Analytical Methods, 2nd ed. Vol. 3, Method S 286. National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio, USA 1977.
4. ROWAN, S. J. and RANIER, J. A.: Analysis of ethylene oxide - worker exposure. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* 40 (1979) 742-745.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: HEXAN (1982-01-27)

Äldre beteckning: n-hexan

CAS nr 111-54-3. 1 ppm=3,52 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,284 ppm.

Detta underlag behandlar enbart n-hexan och inga övriga hexanisomerer (t ex isohexan). Det baserar sig i huvudsak på en sammanfattning utförd av Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation (1) samt på nyligen publicerade översiktartiklar (2, 3).

Hexan är i rumstemperatur en färglös, ej vattenlöslig vätska med karaktäristiskt lukt. Kokpunkten är 69°C. Hexan används industriellt sällan i ren form utan förekommer ofta i blandning med toluen, bensin, aceton, etylacetat, xylen, metyletylketon, nitropropan eller 2-heptanon. Kommersiell hexan innehåller dessutom andra alifatiska kolväten som 2-metylpentan och 3-metylpentan. Hexan används som lösningsmedel och som förtämningsmedel i gummiindustri, skoindustrin, vid extraktion av vegetabiliska oljor i livsmedelsindustri samt inom farmaceutisk och parfymindustri. Dessutom används hexan som rengöringsmedel inom kemisk industri vid framställning av polyetylen och polypropylen, som laboratoriekemikalie och i lågtemperaturtermistorer. Motorbränsle innehåller ca 1,5 volym-% (v/v) hexan.

Upplag

Upplaget av hexan sker i huvudsak via inandningsluften. Retentionen av inandad hexan var ca 15 % hos kvinnliga skoindustriarbetare exponerade för 160-1400 mg/m³ hexan i närvaro av aceton under 1-4,5 timmar (3). God korrelation förelåg mellan blod-, luft- och alveolarkoncentration. Koncentrationen i alveolarluften var ett bra mått på exponeringsnivån i omgivningen (1, 4).

Experimentella studier på marsvin visade att hexan i jämförelse med andra organiska lösningsmedel absorberas långsamt genom marsvinshud (5).

Blottningsformel

Hexan blottningsformeras genom aktivering av mikrosomala enzymer. Huvudprodukterna hos människa framgår av Fig 1 (6). Vid exponering för 90 mg/m³ hexan utskändes nästintill alla produkter till 2-hexanol (0-1,3 mg/l), 2,5-dimetylfuran

(0,8-3,7 mg/l), γ -valerolaktone (1,5-3,5 mg/l) och 2,5-hexandion (1,5-4,4 mg/l) i urinen (6). Metaboliterna metylbutylketon, 2,5-hexandion och 2,5-hexandiol är neurotoxiska (2).



Fig. 1. Biotransformationen av hexan (från ref. 6).

Elimineringen

Hexan och dess nedbrytningsprodukter elimineras via utandningsluften och via njurarna. I utandningsluften utandras hexan i ofördörd form och som CO_2 -50-60 % av det hexan som tagits upp utsöndras via lungorna (7). Metaboliter av hexan har observerats i urinen. I urinen hos skofabriksarbetare exponerade för kommersiell hexan (32-500 mg/m³) identifierades nedbrytningsprodukterna 2-hexanol, 2,5-hexandion, 2,5-dimetylfuran och γ -valerolaktone (6). Visserligen korrelerade förelåg mellan koncentrationerna totalmetaboliter i urinen och hexans exponeringsnivå, varför utsöndring av nedbrytningsprodukter eventuellt kan användas som mått på exponering.

Toxiska effekter

Neurotoxiska effekter

Effekter av kortvarig exponering

Exponering för 1500-2000 ppm i 10 minuter gav upphov till ögon- och halstrir-tation, samt illamående och huvudvärk (2). yrsel och sömnlighet uppträdde vid 5000 ppm efter 10 minuter.

Effekter av långtidsexponering

Vid långvarig exponering för hexan utvecklades polyneuropati, dvs funktions-rubning i det perifera nervsystemet. De första symptomen på polyneuropati är nedsatt känsel i tår och fingrar (2). I allvarigare fall observeras muskelsvaghet, muskelkramp och muskelförtvining (atrofi) (2). Hos en grupp arbetare, som exponerats för hexan i koncentrationer mellan 60 och 90 ppm i medeltal i 6,2 år, observerades huvudvärk, minskad känsel i benen, muskelsvaghet samt reducerad motorisk nervledningshastighet (MCV) (8). Förfotterna (9) het samt reducerad motorisk nervledningshastighet (MCV) (8). Förfotterna (9) orsaker, att man inte med säkerhet kan fastställa om hexan vid låga exponeringsnivåer framkallar polyneuropati, på grund av få undersökta personer

(28) så varav 14 st exponerades för hexan) samt små skillnader mellan grupperna. Hos sko- och läderarbetare, som exponerats bl a för hexan (40-99 %), som dessutom innehöll oljefettska kalväten (7-54 %), etylacetat (15-44 %), tetrakloretylen (0,4-4,5 %), heptan (7-10 %) samt små rester av bensin, toluen och xylol (<1 %), förelåg ett linjärt samband mellan sänkt MCV, ökad ålder respektive exponeringstidens längd (9). Polyneuropati observerades hos 25 % av arbetarna. Reducerad MCV observerades även hos personer som inte utvecklade polyneuropati. Elektroneurokroskopiska och ljusmikroskopiska undersökningar av nervbiopsier från 4 unga skofabriksarbetare, som exponerats för läderbindemedel som innehöll hexan, visade uppvulvade axoner (nervfibrer) med ökat antal neurofilamenter (små trådformiga bildningar i axonet) samt förtunnad myelinskida (den fettrika skidan runt axonet) (10).

Djurexperimentella studier på rötta visade även histologiska förändringar i ryggraden, förlängda närgen, lillhjärnan och storhjärnan (11). Vid samtidig exponering för metyletylketon utvecklade rötterna snabbare neuropati än vid exponering för enbart hexan (11). Epidemologiska studier över tåmsniffare tydde på att metyletylketon ökade synergistiskt hexans neurotoxiska effekter (12).

Övriga effekter

Vid exponering för hexan har man funnit lätta former av blodrist, som är av övergående natur' (13).

Omrentat färgsande och pigmentförändringar i ögat rapporterades hos industriarbetare exponerade för 423-1280 ppm i mer än 5 år (14). Påverkan på synneron och försämrat synfält har även rapporterats (15).

Hanrötter, som sonderats med 4000 mg hexan/kg kroppsvikt 1 gång per dag, 5 dagar i veckan i 90 dagar, utvecklade skador på epithelvävnaden i testiklarna (16).

Mitogena förändringar

Inhalation av 100 ppm hexan i 20 dagar alternativt 400 ppm i 5 dagar ökade signifikant antalet kromosomförändringar i benmärgsceller isolerade från rötta (17).

Slutsatser

Den kritiska effekten vid exponering för hexan är polyneuropati (se Tab. 1).

Tabell 1. Effekter av hexon-exponering (exponeringstider, se löpande text).

ppm	ng/m ³	Effekt	Ref
40-90	140-315	muskelsvaghet, minskad känslighet i benen, nedsatt motorisk nervledningshastighet; troligen av övergående natur	8
423-1280	1480-4480	onormalt färgseende, pigmentförändringar i ögat	14
500-2500	1750-8750	påverkan på synnerven och reducerat synfält, aptitlöshet, minskad kroppsvikt, buksmärter, blodbrist samt tecken på polyneuropati (färlorad känslighet, muskelsvaghet och kramper i benen)	15
1500-2000	5250-7000	ögon- och halssirritation, huvudvärk, illamående	2
5000	17500	yrsel, sömnlighet	2

Referenser

1. Nordiska Expertgruppen för Gränsvärtsdokumentation 16. Hexon. Arbete och Hälsa 1980:19.
2. SPENKER, P.S., SCHUMBURG, H.H., SABRI, M.I. and VERONESI, B.: The enlarging view of hexoncarbon neurotoxicity. *CRC Critical reviews in toxicology* 7 (1980) 279-356.
3. JØRGENSEN, N.K. and COHR, K.-H.: n-Hexane and its toxicologic effects. A review. *Scand. J. Work Environ. Health* 7 (1981) 157-168.
4. BRUKNE, F., PERBELLINI, L., GRIGOLINI, L. and APOSTOLI, P.: Solvent exposure in a shoe upper factory 1. n-Hexane and acetone concentration in alveolar and environmental air and in blood. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 42 (1978) 51-62.

5. JACOBSON, I., WAHLBERG, J.E., HOLMBERG, B. and JOHANSSON, G.: Uptake via the blood and elimination of the organic solvents following epileptiform exposure of anesthetized guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1982) In press.
6. PERBELLINI, L., BRUKNE, F. and FAGGIOMATO, G.: Urine excretion of the metabolites of n-hexane and its isomers during occupational exposure. *Br. J. Ind. Med.* 38 (1981) 20-26.
7. NOMIYAMA, K. and NOMIYAMA, H.: Respiratory elimination of organic solvents in man; benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethylacetate and ethyl alcohol. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 32 (1974) 85-91.
8. SANAGI, S., SEKI, Y., SUGIUCHI, K. and HIRATA, M.: Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at low levels. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 47 (1980) 69-79.
9. BUIATTI, E., CECCHINI, S., RONCHI, O., DELARA, P. and BULGARELLI, G.: Relationship between clinical and electromyographic findings and exposure to solvents in shoe and leather workers. *Br. J. Ind. Med.* 35 (1978) 168-173.
10. RUZZUTO, N., TERZIAN, H. and GALIAZZO-RIZZUTO, S.: Toxic polynuropathies in Italy due to leather cement poisoning in shoe industries. *J. Neurol. Sci.* 31 (1977) 343-354.
11. ALTEKIRCH, H., STOLTENBURG, G. and WÄGNER, H.M.: Experimental studies on hydrocarbon neuropathies induced by methylalkylketone (MEK). *J. Neurol.* 219 (1978) 159-170.
12. ALTEKIRCH, H., WÄGNER, J., STOLTENBURG, G. and HELMBRECHT, J.: Toxic polynuropathies of leather glue thinner. *J. Neurol.* 214 (1977) 152-158.
13. TAKAHASHI, M., TAKEUCHI, H., KYO, S., YORIFUJI, S., SANAGI, S., SEKI, Y., H. and IIRAI, I.: n-Hexane polynuropathy - a case report with a review of the literature. *Med. J. Osaka Univ.* 28 (1977) 77-85.
14. RAITTA, G., SEPÄLÄINEN, A.-M. and HUUSSONEN, M.S.: n-Hexane maculopathy in industrial workers. *Albrecht v. Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 209 (1978) 99-110.
15. YAMAMURA, Y.: n-Hexane polynuropathy. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* 23 (1969) 45-57.
16. KRASAVAGE, W.J., O'DONOGHUE, J.L., DIVINCENZO, G.D. and TERHAAR, C.J.: The relative neurotoxicity of methyl-n-butyl ketone, n-hexane and their metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 52 (1980) 433-441.
17. MCCABROL, N.E., PIPER, C.E., PADILLA-NASH, H., REECH, B.H. and FARROW, M.G.: Genotoxicity of n-hexane. *Abstr. 3rd Internl. Conf. Environ. Mutag.* Tokyo 1981, p. 60.

BILAGA

Analysmetoder för hexan

För bestämning av hexan i luft finns dels direktvisande metoder, dels laborer-lorismetoder. Flera mätprinciper kan användas för direktmätning, men samtliga metoder är mer eller mindre ospecifika. För IR-instrument (MIRAN) uppses en detekterbarhetsgräns på 0,02 ppm.

Specifik bestämning av hexan kan göras med gaskromatografi efter uppsamling på koltrå och eluering med koldisulfid. Enligt NIOSH (1) är lämplig haltmätar-de 180-5400 mg/m^3 vid 4 liters provvolym. Uppsamling i spruta eller påse kan även användas, bl a för bestämning av hexan i alveolar luft (2,3).

Bestämning av hexan i venblod kan utföras med head-space-metodik, men denna metod har knappast fått någon användning för exponeringskontroll (3).

Referenser

1. NIOSH: Manual of Analytical Methods. Vol. 2. Method 5-90. U.S. Department of Health, Education and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, Ohio 1974.
2. NAKIYAMA, K. and NAKIYAMA, H.: Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in man: Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. Int. Arch. Arbeitsh. 32 (1974) 75-83.
3. BRUCKNE, F., PERBELLINI, L., GRIGOLINI, L. and APOSTOLI, P.: Solvent exposure in a shoe upper factory: 1. n-Hexane and acetone concentration in alveolar and environmental air and in blood. Int. Arch. Occup. Environ. Health 42 (1978) 51-62.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: CYKLOHEXANON
(1982-03-10)

CAS nr 108-94-1

Synonymer: Ketohexametylen, Pimelinketon, Hexanon.

1 ppm = 4,02 mg/m^3 ; 1 mg/m^3 = 0,249 ppm (25 °C; 101,3 kPa)

Kokpunkt: 156 °C.

En översikt av cyklohexanon och andra ketoner har publicerats av NIOSH (1). Detta dokument baserar sig på denna översikt samt senare publicerade artiklar.

Förekomst i arbetsmiljö

Cyklohexanon är en lättflyktig, färglös vätska med acetontliknande lukt. Den är något vattenlöslig. Cyklohexanon används inom textil-, lack- och garveri-industrin. Den förekommer dessutom som färgborttagningsmedel och trycksävtka.

Upptag, biotransformation och elimination

Cyklohexanon tas upp i kroppen via inandningsvägen. Djurexperimentella studier på kornin visar att cyklohexanon även absorberas genom huden (2). Vid intravenös injektion av 248 mg cyklohexanon/kg kroppsvikt under 18-21 dagar till hund metaboliserades 74-100 % till cyklohexanol (3). Ungefär 60 % utsöndras i urinen som glukuronidkonjugat. Viss elimination sker troligen via lungorna, men detta är inte närmare undersökt (4). Den biologiska halveringstiden hos hund vid upprepade injektioner (18-21 dagar) var ungefär 2 timmar (3). Vid exponering för 300-3100 ppm cyklohexanon, 6-8 timmar per dag i 10 veckor, ökade glukuronsyrakonzentrationen och kvoten organiskt sulfat/totala sulfater minskade i urinen hos kornin (5).

Toxiska effekter

Ögon-, hals- och näsirritation uppträdde hos människor, som exponerats för 75 ppm cyklohexanon under 3-5 minuter (6). Irritation i halsen var den mest påtagliga effekten vid 50 ppm. Exponering för 25 ppm cyklohexanon upplevdes inte som obehagligt av de flesta försökspersonerna. Inga undersökningar finns publicerade som behandlar effekter av cyklohexanon vid längre exponeringsnivåer.

Exponering för cyklohexanon 300-1400 ppm, 6 h/dag i 50 dagar gav upphov till ögonirritation hos kanin (5). Marvvin, där cyklohexanon har applicerats direkt på huden 3 gånger i veckan under tre veckor, utvecklade hos 25% (3 djur av 12) linsgrunling 6 månader efter den 1:a behandlingen (7). Lätt narikos observerades hos kaniner, som exponerats för 3000 ppm cyklohexanon 6 timmar per dag, 5 dagar/vecka i tre veckor (5). Blådnigar och ödem i lungan observerades hos röss som inhalerat 19 000 mg/m³ (4730 ppm) cyklohexanon i 2 timmar (8).

Foster-skodande och mutogena effekter

Drdligheten ökade under de första 21 dagarna med ca 50 % bland nyfödda miss när rådrarnas foder under dröktligheten och digivningsperioden innehöll 1 % cyklohexanon (9). Tillväxten minskade något. Viktnisring observerades hos kycklingfoster efter att befruktade ägg exponerats för cyklohexanonringar (10). Serumkalciumpkoncentrationen minskade och koncentrationen organiskt fosfat och ASAT (transaminasenzym) ökade i blodserum. De kläckta kycklingarna hade svårigheter att stå och förflyttade sig med krampliknande rörelser. Cyklohexanon var positivt i Ames'test med *Salmonella typhimurium* (11). Antalet enkelslättrigbrött (DNA-skada) ökade 2-4 gånger när humana perifer blodlymfocyter inkuberades i närvaro av 0,005-0,1 mg/l cyklohexanon (12).

Slutsatser

Data över effekter vid humanexponering begränsar sig till irriterings effekter. Den kritiska effekten för människor vid exponering för cyklohexanon är ögon-, näs- och halssirritation. De foster-skodande effekterna studerade på försöksdjur och de mutogena effekterna är ett observandum.

Tabell 1. Effekter av cyklohexanon på människa och djur.

ppm	effekt	ref
50	halssirritation, människa	6
75	ögon-, näs-, halssirritation, människa	6
3000	Lätt narikos, kanin	5
1 % i fodret	ökad fosterdödighet, minskad vikt, mus	10

Referenser

1. NIOSH: Criteria for a recommended standard. ... Occupational exposure to ketones. NIOSH, Cincinnati, Ohio 1978.
2. TREON, J.F., CRUTCHFIELD Jr, W.E. and KITZMILLER, K.V.: The physiological response of rabbits to cyclohexane, methylcyclohexane and certain derivatives of these compounds. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25 (1943) 199-214.
3. MARTIS, L., TOLMURST, T., KOEFLER, M.T., MILLER, T.R. and DABBY, T.D.: Disposition kinetics of cyclohexanone in beagle dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 55 (1980) 545-553.
4. KOEFLER, M.T., MILLER, T.R., FISHER, J.D., MARTIS, L., GARVIN, P.J. and DONNER, J.L.: Influence of concentration and rate of intravenous administration on the toxicity of cyclohexanone in beagle dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59 (1981) 215-229.
5. TREON, J.F., CRUTCHFIELD Jr, W.E. and KITZMILLER, K.V.: The physiological response of animals to cyclohexane, methylcyclohexane and certain derivatives of these compounds II. Inhalation. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25 (1943) 323-347.
6. NELSON, K.W., EGE Jr, J.F., ROSS, M., WOCKMAN, L.E. and SILVERMAN, L.: Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25 (1943) 282-285.
7. REICHSORFF, R.H., PETRALE, J.P. and SIM, V.M.: Cataracts induced in guinea pigs by acetone, cyclohexanone and dimethylsulfoxide. *Am. J. Optom. Arch. Am. Acad. Optom.* 49 (1972) 308-319.
8. GUPFA, P.K., LAWRENCE, W.H., TURNER, J.E. and AUITAN, J.: Toxicological aspects of cyclohexanone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49 (1979) 525-533.
9. GONDRY, E.: Recherches sur la toxicité de la cyclohexylamine, de la cyclohexanone et du cyclohexanol, métabolites du cyclamate. *J. Eur. Toxicol.* 5 (1973) 227-238.
10. GRIGGS, J.H., WELER, E.M., PALMISANO, P.A. and NIEDERMEIER, W.: The effect of noxious vapors on embryonic chick development. *Am. J. Med. Sci.* 8 (1971) 342-345.
11. MASSOLD, A., ALV, A. and SHAFIK, H.: Mutagenicity and carcinogenicity of cyclohexanone. *Mutat. Res.* 74 (1980) 174.
12. DYSILKOWI, V.D., BOJOKO, N.L., SHEMETUN, A.M., KHARCHENKO, T.I. and BO-GOLETS, A.A.: Cytogenic effect of cyclohexanone. *Gig. Sanit.* 5 (1981) 76-77 (originalet på ryska).

Analysmetoder för cyklohexanon

BILAGA

Cyklohexanon kan bestämmas i Luft med direktvisande instrument enligt flera principer. Helt specifika bestämning för man med s k kalvstedetektorer av typ flammjonisationsdetektor. En något mera specifik bestämning av cyklohexanon kan göras med IR-instrument, men vissa typer av organiska föreningar stör bestämningen. Detektionsgränsen för MIRAN-instrument uppges till 0,3 ppm vid 8,3 μm .

Några kolorimetriska metoder för cyklohexanon i Luft har beskrivits. En engelsk metodserie (1) rekommenderar 1 ex absorption i vatten i tvättflaska och koppling med diazoterad H-syra (1-amin-8-naftol-3,6-disulfonsyra) till ett rött färgämne. Även en metod med furfural som reagens har beskrivits (2).

Standardmetoden för bestämning av cyklohexanon i Luft är absorption på koltrög eluering med koldisulfid (helst tillsett med 1 % Isopropanol) och analys med gaskromatografi. Med 40 l luftvolym är enligt NIOSH (3) det lämpliga haltnivåområdet 10-500 ng/m^3 (2,5-125 ppm). Bestämning av desorptionsgraden rekommenderas av NIOSH.

En gaskromatografisk metod för bestämning av cyklohexanon i biologiska vätskor har beskrivits (4).

Referenser

1. Methods for the Determination of Toxic Substances in Air. Booklet No 28. Cyclohexanone and methylcyclohexanone. Health and Safety Executive. H.M. Factory Inspectorate, London 1977.
2. DOMANSKI, P.: Determination of cyclohexanone in air by the 2-furfuraldehyd method. Ref: Anal. Abstr. 35 (1978) 6H 13.
3. NIOSH: Manual of Analytical Methods. 2nd Ed., Vol. 2, Method 5 19. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
4. HUNG, G.W.C.: Rapid direct micro-quantitative method for determination of cyclohexanone in physiological solutions and biological fluids and the retention behavior of volatile (organic) compounds by gas chromatography. Microchem. J. 22 (1977) 157-167.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: NICKEL (1982-04-21)

Underlaget behandlar elementärt nickel och nickelföreningar med undantag av kovalent bundna nickelorganiska föreningar, typ nickelkarbonyl. Underlaget boserar sig i stort sett på ett kriteriedokument från den nordiska expertgruppen (1).

Fysikaliska och kemiska egenskaper

Nickelmetall är löslig i utspädd salpetersyra. Lösligheten i kroppsvätskor är mycket liten.

Nickelklorid (NiCl_2), nickelnitrat ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$) och nickelsulfat (NiSO_4) är lättlösliga i vatten, medan nickeldisulfid (NiS_2), nickelhydroxid ($\text{Ni}(\text{OH})_2$), nickelmonosulfid (NiS), nickeloxid (NiO) samt trinickeldisulfid (nickelsulfid, Ni_3S_2) är mera svårlösliga.

Användning

Stålindustrin är den största förbrukaren av nickel. Metallen utgör en väsentlig del i rostfritt stål och en rad andra legeringar. Även nickeloxid och ferronickel används inom legeringsindustrin. Förutom i metallindustrin förekommer nickellegeringar i mynt och verktyg. Nickelmetall används dessutom vid produktion av batterier, där den uppmätta halten, 1981, i genomsnitt ligger under 0,05 $\text{mg Ni}/\text{m}^3$. Vid svetsning har man uppmätt upp till 0,04 $\text{mg Ni}/\text{m}^3$ i omhulningszonen.

Färrnickling och nickelpåsterting av metallföremål är vanlig. I den galvaniska industrin används huvudsakligen nickelsulfat och nickelklorid. Nickelföreningar används som pigment i emalj, glas och målarfärger.

Upptag

Nickelföreningarnas löslighet och partikelstorleken är avgörande för hur mycket nickel som upptas via luftvägarna. Trinickeldisulfid och nickeloxid, vilka är svårlösliga, kan ackumuleras i lungorna (2). Detta på absorptionsgrad av inhalerat nickelstoft har inte överfunnits i litteraturen när det gäller människor (1). Hos hamstrar som inhalerat nickeloxid fanns 80 % av dosen kvar i lungorna efter 10 dagar (3). Vid inandning (i luftströmen) deponering av nickelklorid på rötter hade minst 75 % absorberats efter 3 dygn (4).

I mag-tarmkanalen absorberas endast en liten del nickel (2-5 %). Svårlösliga

Föreningar absorberas mindre än luftfäsliga. Vid försök med hundar visades att mer än 90 % av mängden nickel i kosten återfanns i urfäringen (3).

Det har påståtts att nickel sulfat kan absorberas via huden hos musvin och råttor (4) och att 55-75 % av en applicerad dos absorberas genom hud hos människor. Dessa fynd har dock ej verifierats i andra studier (3).

Distribution

En vuxen person, icke yrkesmässigt exponerad för nickel, har de högsta nickelkoncentrationerna i njurar, lever och lungor (3); 10-20 µg/kg vikt.

Nickelhalten i blod är lägre än 50 nmol/l (5) och i plasma är nickel huvudsakligen (ca 95 %) bundet till albumin (6). Hos äldre yrkesexponerade personer kan man finna betydande mängder nickel i näsblåslarna och luftrögar (7).

I humanserum förekommer nickel i tre former (8): ultrafiltrerbar nickel, albuminbundet nickel och "nickeloplösbar" ett metallprotein med tillfälliga ökad funktion.

Utsöndring, halveringstid

Efter parenteral administration av lösliga nickel-salter till försöksdjur utsöndras omkring 90 % i urin inom de två första dygnet (9), och ca 10 % utsöndras via gallr-tarmkanal. Man har påvisat nickel i svett, upp till 4,6 nmol/l (10) och detta kan under t ex fysiskt tungt arbete utgöra en betydande eliminering av nickel från organismen.

Efter intravenös injektion av nickelklorid beräknades den biologiska halveringstiden till 6,3 timmar hos råttor och 7,5 timmar hos koniner (9). Hos personer yrkesmässigt exponerade för lösliga nickel-föreningar beräknades halveringstiden till 17-39 timmar (11).

Såväl plasma- som urinhalter av nickel kan användas som indikator på exponering (5). Inom förnicklingsindustrin erhöles den bästa korrelationen mellan exponeringsdos och nickelhalten i urin påföljande morgon (12).

Toxiska effekter

Inhalation av ca 1 mg/m³ metalliskt nickelstoft under upp till 6 månader (5 dagar/vecka, 6 h/dag) förorsakade hos koniner strukturella och funktionella förändringar på alveolära makrofager (en typ av försvarceller i lungblåsorna)

samt förändringar på de celler som producerar surfaktontilskottet (ett tunt lipidiskt som stabiliserar lungblåsorna och som är nödvändigt för normal lungfunktion) (13, 14, 15, 16). Efter 3 månaders exponering hade makrofagerna ett smittat utseende och efter 6 månader kunde dessutom inflammatoriska hudar ses. Effekterna liknar de patologiska förändringar som associeras med den sällsynta sjukdomen "Proteinosis alveolaris pulmonum" (orsakad av fosfolipider och proteiner i lungblåsorna). Inhalation av 0,1 mg/m³ nickelstoft förorsakade samma typ av förändringar, men ej fullt så uttalade (17, 18). Vid denna låga halt noterades även en minskning av lysosymhalten (lysosym skyddar kroppen mot vissa bakteriella infektioner genom att lösa upp bakteriecellväggar). Även exponering för 0,3 mg/m³ nickelklorid har gett liknande effekter (19), varför det troigen är nickeljoner som har orsakat den.

Hos möss som inhalerat nickelklorid (0,5 mg Ni/m³) i två timmar ökade dödligheten i streptokockinfektion (20). Hos råttor som exponerats (inandning) för nickeloxid (0,2 mg Ni/m³) i 120 dagar påvisades skador på lungor (Kronisk omfrysning (bristning och sammanslagning av lungblåsorna), ödem, förtjockade septa (skiljeväggar)) samt på njurar (degeneration av tubuli (njurkanaler)) (21).

Flera undersökningar har visat att lösliga nickel-föreningar har foster-skadande (teratogen) effekt på försöksdjur (22). Nickeljoner kan passera placentbarriären och överförs till foster. Efter injektion av nickelklorid (16 mg Ni/kg kroppsvikt), en dos som inte hade någon effekt på råttnödrarna, på visades en ökad fosterdödlighet (23). Några epidemiologiska undersökningar som visar teratogena effekter har inte återfunnits i litteraturen (1).

Cancerframkallande effekter

Trinokselidulfid har visats ge lungtumörer vid inhalationsförsök med råttor (24). Hos råttor vilka inhalerat damm av en blandning av NiS, NiO och metalliskt nickel (70 mg damm/m³; 5 h/dag; 5 dagar/vecka; 6 månader) erhöles lungtumörer hos 40 % av djuren (0 % i kontrollgruppen) (25). Intramuskulär injektion eller implantation har givit upphov till lokala sarkom hos råttor (Ni₃S₂, Ni-metall, NiO, NiCO₃ och Ni(OH)₂), hos mus (NiO och Ni₃S₂) och hos hamster (Ni-metall). Hos råttor påvisades ett dos-responsförhållande för lokala tumörer vid intramuskulär injektion av Ni₃S₂ (24). Råttor som erhöles en enskild intratrakeal (i luftröret) injektion av metalliskt nickeloxid (10 mg Ni råtthode efter 12 veckor inte erhöles några lungtumörer (25). Författaren påpekar att resultatet inte kan tas som ett negativt cancerlast pga den korta observationsperioden.

Epidemiologiska studier

En ökad risk för lungcancer och näs-cancer har visats i en epidemiologisk studie, där risken kopplas till exponering för svårslutliga nickel-salter vid rostningsprocessen i ett nickelrefinereri (26). Andra undersökningar stöder denna uppgift. I en norsk epidemiologisk studie (27) från ett nickelrefinereri visades en ökad risk för cancer i lungor, näsa och struphuvud, relaterad till rostnings- och smältningssveldningen. Likartade resultat har även framkommit i andra epidemiologiska undersökningar (24). Resultaten i en undersökning från ett nickelverk understryker att svårslutliga nickel-sulfider är de mest potentiella cancerframkallande nickel-salterna (28).

I en studie från ett nickel-sinterverk (29), där exponering skedde för en blandning av nickel-sulfider, nickel-oxider och svaveldioxid, visades ett linjärt dos-responsförhållande mellan lungcancerincidens och exponeringstid. Risken för lungcancer ökades fördubblad efter 12 månaders exponering. Även risken för näs-cancer var förhöjd, men antalet fall var för litet för att man skulle kunna visa på ett dos-responsförhållande.

En mortalitetsstudie (30) över arbetare som exponerats för metalliskt nickel-damm ($0,5 - 0,9 \text{ mg Ni/m}^3$) minst 5 år visade inte på någon förhöjd frekvens av cancer. Tidsperioden är dock för kort (ca 20 år) för att man skall kunna utsluta en överfrekvens av cancer.

Det föreligger endast begränsade resultat från undersökningar där grupper exponerats för lättlösliga nickel-salter, men sammantaget tyder alla epidemiologiska undersökningar på att det är de svårslutliga nickel-salterna vid rostnings- och smältprocesser som är de mest potentiella cancergenerna (1).

Mätvärden från ett raffinaderi, 1949, visar på i genomsnitt 25 mg/m^3 (4). Det saknas emellertid oftast ett mått på exponeringsnivåer i de epidemiologiska undersökningarna, men det finns indikationer som tyder på förhöjd cancerrisk vid halter över 10 mg/m^3 .

Det har ansetts att rökning har en multipelkativ betydelse för utveckling av lungcancer hos nickel-exponerade, men det föreligger även data som tyder på att sambandet mellan lungcancer och nickel-exponering är oavhängigt av rökvaror (28, 31). Däremot har histologiska förändringar i nässlennan hos nickel-arbetare visats ha samband med rökvaror (32).

Allergi (33, 34)

Kontaktallergi för nickel är den vanligaste av alla hudallergier och förekommer ca 10 gånger oftare hos kvinnor än män. I en finsk undersökning, där man läppstode 1000 slumpmässigt utvalda personer, visade sig 8 % vara nickel-allergiska.

Flerfallet förvärvat sin nickelallergi utanför arbetsmiljön via ringar i strömen efter håltagning, via clips, spännen, klockarmband, halskedjor, jeans-knappar. Närmare hälften av dessa nickelallergiker utvecklar sedan handeksem via nickelkontaktter i och utanför arbetsmiljön. Exempel på nickelkällor i arbetsmiljön är sax, gem, stämpel, nycklar (kontor) och mynt (snabbköp, kl-osk bank, post).

Nickelallergin kan också debutera som yrkesbetingat handeksem, t ex hos dem-frisörer (sax, clips) och hos sjukvårdspersonal (peang, sax).

Peroral tillförsel av nickel-sulfat kan framkalla recidiv (öterfall) av eksem hos nickelallergiker.

Nickelallergin kvarstår livet ut och oavsett uppkomststället har handeksem en dålig prognos. Många lider aldrig ut, vilket anses bero på den rikliga nickel-förekomsten i både arbets- och fritidsmiljön.

Slutsatser

På basis av epidemiologiska data är en förhöjd risk för cancer i luftvägarna klarlagd i nickelrefineringsindustrin, men det går inte att fastställa vilken/vilka nickel-föreningar som är orsaken. Epidemiologiska undersökningar av andra nickel-exponerade arbetare har inte givit entydiga resultat. Även om enkla, svårslutliga salter tycks vara mera potentiella, borde samtliga oorganiska nickel-föreningar och metalliskt nickel (stof) få betraktas som cancerframkallande (24, 35). Det är inte känt hur stor cancerrisken är för nickel-föreningar vid exponering för 1 mg Ni/m^3 eller lägre. Någon cancerrisk vid yrkesmässig inhalation av metalliskt nickel-stoft har inte påvisats.

Från djurförsök har noterats att patologiska lungförändringar, påminnande om dem som förekommer vid den sällsynta sjukdomen Proteinosid alveolaris pulmonum, visats vid inhalation av ner till $0,1 \text{ mg Ni/m}^3$ under några månader.

kontaktallergi för nickel är den vanligaste av alla hudallergier, och kan förvärras både i och utanför arbetsmiljön. Personer med kontaktallergi bör ej exponeras för nickel i någon form.

Referenser

- Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 26. Nickel. Arbete och Hälso 1981:28 (på norska).
- AL-SHAMMAY, K.J., HEWITT, P.J. and HICKS, R.: The elimination and distribution of components of welding fumes from lung deposits in the guinea pig. *Ann. Occup. Hyg.* 22 (1979) 33-41.
- NORSETH, T. and PISCATOR, M.: Nickel. In: FRIBERG, L., NORDBERG, G.F. and VOJK, V.B. (Eds.) *Handbook on the Toxicology of Metals*. Elsevier 1979, pp 541-553.
- NIOSH: Criteria for a recommended standard.... Occupational exposure to inorganic nickel. NIOSH (NIOSH) Publ. No 77-164, Washington D.C. 1977.
- SUNDERMAN, F.W., Jr.: Analytical biochemistry of nickel. *Pure Appl. Chem.* 52 (1980) 527-544.
- LUCCASSEN, M. and SARKAR, B.: Nickel (II)-binding constituent of human blood serum. *J. Toxicol. Environ. Health* 5 (1979) 897-905.
- TORJUSSEN, W. and ANDERSEN, I.: Nickel concentration in nasal mucosa, plasma and urine in active and retired nickel workers. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 9 (1979) 289-298.
- SUNDERMAN, F.W., Jr.: A review of the metabolism and toxicology of nickel. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 7 (1977) 377-398.
- ONKELINK, C., BECKER, J. and SUNDERMAN, F.W., Jr.: Compartmental analysis of the metabolism of ^{63}Ni (II) in rats and rabbits. *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.* 6 (1973) 664-676.
- HOHNADL, D.C., SUNDERMAN, F.W., Jr., NECHAY, M.W. and KENNEL, M.D.: Atomic absorption spectrometry of nickel, copper, zinc and lead in sweat collected from healthy subjects during sauna bathing. *Clin. Chem.* 19 (1973) 1288-1292.
- TOSSAVAINEN, A., NURMINEN, M., MUTABED, P. and TOLA, S.: Application of mathematical modelling for assessing the biological half times of chromium and nickel in field studies. *Br. J. Ind. Med.* 37 (1980) 285-291.
- TOLA, S., KILPJO, J. and VIRTAMO, M.: Urinary and plasma concentrations of nickel as indicators of exposure to nickel in an electro plating shop. *J. Occup. Med* 21 (1979) 184-188.
- CAMNER, P., JOHANSSON, A. and LINDBORG, M.: Alveolar macrophages in rabbits exposed to nickel. *Environ. Res.* 16 (1978) 226-235.
- JOHANSSON, A., CAMNER, P., JARSTRAND, C. and WIERNIK, A.: Morphology and function of alveolar macrophages after long-term nickel exposure. *Environ. Res.* 23 (1980) 170-180.
- JOHANSSON, A.: Cellular response in lung alveoli of rabbits exposed to metallic nickel dust. A comparison with the human disease pulmonary alveolar proteinosis. Thesis, University of Stockholm, Stockholm 1980.
- JOHANSSON, A., CAMNER, P. and ROBERTSON, B.: Effects of long-term nickel dust exposure on rabbit alveolar epithelium. *Environ. Res.* 25 (1981) 391-403.
- CURSTEDI, T., HAGMAN, M., ROBERTSON, B. and CAMNER, P.: Rabbit lungs after long-term exposure to low nickel dust concentration. I. Effects on phospholipid concentration and surfactant activity. *Environ. Res.* 1982 (in press).
- JOHANSSON, A., CAMNER, P., JARSTRAND, C. and WIERNIK, A.: Rabbit lungs after long-term exposure to low nickel dust concentrations. II. Effects on morphology and function. *Environ. Res.* 1982 (in press).
- WIERNIK, A., JOHANSSON, A., JARSTRAND, C. and CAMNER, P.: Rabbit lung after inhalation of soluble nickel. I. Effects on alveolar macrophages. *Environ. Res.* 1982 (in press).
- ADKINS, B. Jr., RICHARDS, J.H. and GARDNER, D.E.: Enhancement of experimental respiratory infection following nickel inhalation. *Environ. Res.* 20 (1979) 33-42.
- WEISCHER, C.H., OLDIGES, H., HOCHRAINER, D. and KRODEL, W.: Subchronic effects induced by NiO-inhalation in Wistar rats. In: HOLMSTEDT, B., LAUVERYS, R., BERCIER, M. and ROBERFROID, M. (Eds.) *Mechanism of Toxicity and Hazard Evaluation*. Elsevier, Amsterdam 1980, pp 555-558.
- LU, C.-C., MATSUMOTO, N. and IJIMA, S.: Teratogenic effects of nickel chloride on embryonic mice and its transfer to embryonic mice. *Teratology* 19 (1979) 137-142.
- SUNDERMAN, F.W., Jr., SHEN, S.K., MITCHELL, J.M., ALPASS, P.R. and DZALIMOV, I.: Embryotoxicity and fetal toxicity of nickel in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43 (1978) 381-390.
- IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 11, IARC, Lyon 1976, pp 73-112.
- SUNDERMAN, F.W., Jr.: Recent research on nickel carcinogenesis. *Environ. Health Persp.* 40 (1981) 131-141.
- DOLL, R., MATHEWS, J.D. and KJORGAN, L.G.: Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers. A reassessment of the period of risk. *Br. J. Ind. Med.* 34 (1977) 102-105.
- PEDERSEN, E., HØGETVEIT, A.C. and ANDERSEN, A.: Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int. J. Cancer* 12 (1973) 32-41.
- LESSARD, R., REED, D., WAHEUX, B. and LAMBERT, J.: Lung cancer in New Caledonia, a nickel smelting island. *J. Occup. Med.* 20 (1978) 815-817.
- CHOWIL, A., SUTHERLAND, R.E. and HALLIDAY, M.: Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br. J. Ind. Med.* 38 (1981) 327-333.
- COX, J.E., DOLL, R., SCOTT, W.A. and SMITH, S.: Mortality of nickel workers: experience of men working with metallic nickel. *Br. J. Ind. Med.* 38 (1981) 235-239.
- PEDERSEN, E., ANDERSSON, A. and HØGETVEIT, A.: Second study of the incidence and mortality of cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 8 (1978) 503-504.

32. TORJUSSEN, W., SOLBERG, L.A. and HØJETVEIT, A.C.: Histopathological changes of nasal mucosa in active and retired nickel workers. *Br. J. Cancer* 40 (1979) 568-590.
33. FREGERT, S.: *Manual of Contact Dermatitis*. 2nd Ed. Munksgaard, 1981.
34. CHRONIN, E.: *Contact Dermatitis*. Churchill Livingstone, 1980.
35. IARC: *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Suppl. 1, IARC, Lyon 1979.

BILAGA

Analysmetoder för nickel

Provtagning av nickelföreningar och metalliskt nickel i luft, antingen per-sonburen eller stationär, göres lämpligen med filter av olika slag. Filtrret med påsittande damm löses sedan i någon syreblandning, t ex salpetersyra-per-klorisyra eller salpetersyra-saltsyra. Lösningen indunstas till liten volym, och nickel bestäms med atomabsorption. NIOSH anger två metoder, antingen med flammteknik (1) eller med grafitugsteknik (2). Med flamma är lämpligt haltnivåer för ett luftprov på 85 i 0,5 - 2,1 mg Ni/m³. I praktiken torde dock betydligt lägre halter kunna bestämas. Om högre känslighet behövs, kan grafitugsmetoden användas. För denna uppges haltnivåer vara 0,005 - 0,030 mg Ni/m³ med 260 l luftprov.

Nickel i urin kan bestämas efter vätfröskning, extraktion med ammoniumpyr-rolidindittokorborat (APDC) vid pH 2,5 och metylsaldicylketon som lösnings-medel. Själva analysen måste utföras med grafitugsteknik, om man vill kunna bestäma även normalhalter (3). Det är också möjligt att bestäma nickel i urin direkt i grafitröret efter utspädning av urinen. Matrixeffekterna blir dock större med denna metod än om man först extraherar nickeln med komplexbil-dare.

Bestämning av nickel i blod är betydligt svårare än i urin. Vanligen analysas-ros plasma eller serum. Man har först på senare tid kommit fram till använd-bara metoder med hjälp av grafitugsteknik. Komplexeutskänkning måste användas. Som alternativ till APDC har föreslagits furildioxin (4).

Referenser

1. NIOSH: *Manual of Analytical Methods*. 2nd Ed., Vol 3, Method S 206. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
2. NIOSH: *Manual of Analytical Methods*. 2nd Ed., Vol. 5, Method 298. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1979.
3. ADER, D. and STOEPLER, M.: *Biochemical and methodological studies on re-covery and analysis of nickel in urine*. *J. Anal. Tox.* 1 (1977) 252-260.
4. MIKAC-CEVIC, D., SUNDERMAN, F.W. Jr. and KOMOTO, S.: *Furildioxine method for nickel analysis in serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry*. *Clin. Chem.* 23 (1977) 948-956.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: ALUMINIUM.
(1982-04-21)

Underlaget bygger i huvudsak på ett dokument som sammanställts på Kriteriegruppens uppdrag (1).

Fysikaliska och kemiska egenskaper, Förekomst

Aluminium är en lätt metall, med egenskaper som gör den lämpad för industriell bearbetning. Aluminium ingår i flera olika legeringar, med bl a koppar, zink, mangan och magnesium. Metallen framställs ur aluminiumoxid genom smält-elektrolys och används bl a inom byggnadsindustrin och bilindustrin.

Aluminium förekommer såväl i organiska som oorganiska föreningar, i de oorganiska alltid med oxidationstalet + III. Viktigare föreningar är: aluminiumoxid (Al_2O_3), som också kan föreligga som vatteninnehållande komplex ($Al_2O_3 \cdot nH_2O$); aluminiumhydroxid ($Al(OH)_3$), som används bl a i läkemedel mot matsår och magkatar; aluminiumsulfat ($Al_2(SO_4)_3 \cdot 18H_2O$), som används vid rening av dricks- och avloppsvatten. Aluminiumjoner kan därför förekomma i dricksvatten. Olika aluminiumföreningar används som pigment i färger, isoleringsmaterial, slipmedel samt i kosmetika och läkemedel.

Upptag, omsättning, utsöndring

Absorptionen av inandade aluminiumföreningar är inte studerad i detalj. Inandade partiklar kan deponeras i lungorna under lång tid (2, 3).

Det sker en signifikant absorption från mag- tarmskanalen av de flesta vanliga aluminiumföreningar (4). Kvantitativa beräkningar av absorptionen har inte varit möjliga (1). Vid metaboliska balansstudier på människa har visats, att vid intag av stora mängder aluminiuminnehållande medicin den största delen går direkt ut med avföringen, men att vissa mängder sannolikt absorberas (5).

Hos icke yrkesexponerade personer har det dagliga intaget av aluminium beräknats till mellan 3 och 160 mg (6). Variationen torde till stor del bero på felanalyser, varför det verkliga värdet är osäkert. I en nyligen publicerad finländsk studie (7) beräknas dagsintaget från födan till 6,7 mg. Personer som använder aluminiuminnehållande mediciner ökar i genomsnitt sitt dagsintag med 0,2-3 g (1).

Hos yrkesexponerade personer (3-14 mg/m³, aluminiumdamm) har inte någon förhöjning av aluminiumkoncentrationen i serum påvisats (8), men däremot ökade urinsätsningen jämfört med kontrollpersoner (17 µg/l till 44 µg/l; medianvärdet). Förhöjda urinhalter har också påvisats hos personer som svetsat i aluminium, men inte hos aluminiumsmältverksarbetare (9).

Utsöndring av aluminium sker övervägande via urin och normal utsöndring varierar mellan 5-50 µg Al/l (5, 7). Vid medicinerig med aluminiuminnehållande läkemedel kan utsöndringen öka till ca 500 µg Al/l (10). Vid försök med hundar har visats att ca 40 % av en dos aluminiumklorid (tillfört vid diolys) utsöndras med urinen inom 8 timmar (11).

De högsta halterna aluminium hos icke yrkesexponerade personer påträffas i lungvävnad, ca 100 mg/kg torrvekt, medan halten i övriga vävnader som regel understiger 10 mg/kg (12). Halten i lungvävnad ökar med stigande ålder, sannolikt beroende på ökad ansamling av svårlosliga, inandade aluminiumpartiklar (13). Patienter med dålig njurfunktion, urämiker, uppvisar halter i organ som är 2-30 gånger högre än hos friska personer (1).

Toxiska effekter

Effekter på andningsorganen.

En ökad lungcancerincidens har rapporterats från bl a aluminiumsmältverk i Kanada och USA. Det är dock ej troligt att aluminium var orsaken, eftersom arbetsmiljön innehöll kända carcinogena substanser som polycykliska kolvänen (27). På ön Guam och i Japan har rapporterats ökad frekvens av amyotrofisk lateral skleros, vilken anses orsakad av aluminium i föda. Detta saknar troligen relevans för yrkeshygienisk riskbedömning.

Exponering för kiseloxidinnehållande aluminiumföreningar har gett upphov till Lungfibros (Shaver's disease) (14, 15). Aluminiumorsakad lungfibros efter exponering för kiselritt aluminiumdamm har beskrivits från Tyskland, Sverige och England (2, 16, 17) men inte från Nordamerika (18). De europeiska undersökningarna har visat att s k aluminiumkrossdamm eller aluminiumpulver ("stamped aluminiumpowder") kan orsaka lungfibros. Dammet är finpartikulärt, med stor yta, och reagerar med vatten under bildning av vätgas och aluminiumhydroxid (19). Fall av lungfibros finns i första hand beskrivna från industrier som använt mineraloljehaltiga bindemedel men även från en industri som använt stearinolja (2). Även djurförsök tyder på att aluminiumpartiklar,

speciellt av typen krossdam, kan verka fibrosfremkallande medan aluminiumföreningar förefaller vara mindre reaktiva (1). Astmatiska besvär finns beskrivna (20) i samband med raffinering av aluminiumneral och exponering för damm.

Effekter på centrala nervsystemet

Ett fall av encefalopati (hjärnskada) i förening med aluminiumdammsorörd lungfibros finns redovisat i en fallrapport (2). Patienter med medsett njurfunktion, som behandlas med dialys, kan anses vara osämliga när gäller aluminium i kroppen, främst beroende på att utsöndringen via njurarna är kraftigt reducerad. Orsaken är dialysvätska innehållande aluminium. Symptomen innefattar bl a tal- och språkstörningar, muskelsvagheter, epileptiska kramper och demensutveckling. (Demens = sänkt intellektuell kapacitet.) Sjukdomen ötföljs av typiska EEG-förändringar. Tillståndet är som regel irreversibelt och leder till döden inom något år (22). Att sjukdomen orsakas av aluminium måste anses mycket väl underbyggt (12). Aluminiumorsakad encefalopati har också rapporterats från icke dialyserade patienter, vilka behandlats med stora doser aluminium per os (genom munnen) (12, 23).

Andra effekter

Aluminium kan i torren binda och minska upptaget av fosfor, så att en fosforbrist uppstår, vilket kan leda till benuppmjukning (osteomalaci) vid ett kraftigt intag av aluminium: flera gram per dag (24). Osteomalaci hos uremiker förekommer ofta i kombination med dialys-encefalopati och mjällagen kan aluminiumsmältning hos uremiker orsaka såväl encefalopati som osteomalaci. Orsakssambandet mellan aluminium och osteomalaci är inte lika väl underbyggt som när det gäller dialysencefalopati (1).

Dos-respons samband

Sambandet mellan lungfibros och halt av respirabelt aluminiumdamm vid yrkesmässigt exponering redovisas i Tabell 1 (från ref 1).

Sambandet mellan astmatiska besvär och exponering för aluminiumfluorid finns beskrivet (1). Under två år, då halten aluminiumfluorid var 3-15 mg/m², uppträdde astmatiska besvär i totalt 13 fall av 35-40 exponerade. Efter ombyggnad reducerades halten till 0,1-1 mg/m³ och under tre påföljande år inträffade endast 2 nya fall. Astmatiska besvär kan sannolikt också orsakas av and-

ro aluminiumföreningar än fluorid.

Det föreligger inte tillräckligt med data för att någon dos-responsberäkning skall kunna göras när det gäller exponering och uppkomst av encefalopati hos icke-njurskade personer.

TABELL 1. Dos-respons samband för lungfibros vid yrkesmässigt exponering för aluminiumdamm.

Typ av damm	Halt av respirabelt damm (mg/m ³)	Antal lungfibrosfall /antal undersökta	Referens
Krossdam	50 - 100	6/27	25
Krossdam	4 - 50	5-8/35	17
Krossdam	1 - 10	1-(3)*/53	2
Slipdam	0,1 - 2,7	0/92	26

* Vid lungrentgenundersökning påträffades bland de högst exponerade arbetarna ytterligare två fall med måttliga röntgenförändringar. Dessa hade dock inte några subjektiva besvär.

Slutsatser

Den kritiska effekten vid exponering för respirabelt aluminiumdamm och aluminioxid är lungfibros. Risken för astmatiska besvär i samband med exponering för olika aluminiumföreningar har observerats. Risk för hjärnskada (encefalopati) som följd av aluminiumexponering hos icke-njurskade personer kan inte bedömas utifrån nuvarande kunskapsnivå.

Referenser

1. ELINDER, C.-G.: Kriteriedokument för gränsvärden: Aluminium. Arbete och Hälso 1982:4.
2. McLAUGHLIN, A. I. G., KAZANZIS, G., KINS, E., TEARE, D., PORTER, R. J. and OWEN, R.: Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminium dust. Br. J. Ind. Med. 19 (1962) 253-263.
3. CHRISTIE, H., BUCKAY, R. J. and FISHER, A. K.: Pulmonary effects of inhalation of aluminium by rats and hamsters. Ind. Hyg. J. 24 (1963) 511-513.

4. KAENNY, W.D., HEGG, A.P. and ALFREY, A.C.: Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. *New Engl. J. Med.* 296 (1977) 1389-1390.
5. GORSKY, J.E., DIEZ, A.A., SPENKER, H. and OSIS, D.: Metabolic balance of aluminum studied in six men. *Clin. Chem.* 25 (1979) 1739-1743.
6. SORESEN, J.R.J., CAMPBELL, I.R., TEPPER, L.N. and LINGG, R.D.: Aluminum in the environment and human health. *Environ. Health Perspect.* 8 (1974) 3-95.
7. KOIVISTONEN, P.: Mineral element composition of Finnish foods. *Acta Agr. Scand. Suppl.* 22 (1980).
8. VALENTIN, H., PREUSSER, P. and SCHALLER, H.: Die Analyse von Aluminium in Serum und Urin zur Überwachung exponierter Personen. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 38 (1976) 1-17.
9. LIDJUS, V., LUNDBERG, I. and SJÖGREN, B.: Aluminium i blod och urin hos industriellt exponerade arbetare. *Arbete och Halsa* 1982:13.
10. RECKER, R.R., BLOTICKY, A.J., LEFFLER, J.A. and ROCK, E.P.: Evidence for aluminum absorption from the gastrointestinal tract and bone deposition by aluminum carbonate ingestion with normal renal function. *J. Lab. Clin. Med.* 90 (1977) 810-815.
11. KOVALCHIK, M.T., KAENNY, W.D., HEGG, A.P., JACKSON, J.T. and ALFREY, A.C.: Aluminum kinetics during hemodialysis. *J. Lab. Clin. Med.* 92 (1978) 712-720.
12. ALFREY, A.C.: Aluminum metabolism in uremia. *Neurotoxicol.* 1 (1980) 43-53.
13. NORSETH, T.: Aluminum. In: FRIBERG, L., NORDBERG, G.F. and VOJK, V.B.: *Handbook on the Toxicology of Metals*. Elsevier, Amsterdam 1979, pp 275-281.
14. SHAWER, C.G. and RIDELL, A.R.: Lungchanges associated with the manufacture of aluminum abrasives. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 29 (1947) 145-157.
15. MUSK, A.W., GREVILLE, H.W. and TRIBE, A.E.: Pulmonary disease from occupational exposure to an artificial aluminum silicate used for catlitter. *Br. J. Ind. Med.* 37 (1980) 367-372.
16. DOESE, M.: Gewerbedizinische Studien zur Frage der Gesundheitsschädigungen durch Aluminium, insbesondere der Aluminiumstaublunge. *Arch. Gewerbepath.* 8 (1938) 501-531.
17. SMERSSON, A., NORDENFELT, O., FORSSMAN, S., LUNDGREN, K.-D. and ÖHMAN, H.: Aluminium dust pneumoconiosis. A clinical study. *Ing. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 19 (1962) 131-148.
18. GROSS, P., HARLEY Jr, R.A. and DeTreville, R.T.P.: Pulmonary reaction to metallic aluminum powders. *Arch. Environ. Health* 26 (1973) 227-236.
19. CORRIN, B.: Aluminum pneumoconiosis. I. In vitro comparison of stamped aluminum powders containing different lubricating agents and a granular aluminum powder. *Br. J. Ind. Med.* 20 (1963) 264-267.
20. SIMONSSON, B., HAEGER-ARONSEN, B., SJÖBERG, A. and ROLF, C.: Bronchial reactivity after ceased occupational exposure in aluminum-salt asthma. *Eur. J. Resp. Dis. Suppl.* 113 (1981).

21. ALFREY, A.C., LEGRENDE, G.R. and KAENNY, W.D.: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *New Engl. J. Med.* 22 (1976) 184-188.
22. HINDERFELDT, B. och RYDING, E.: Dialysencefalopati—neurologisk symptomologi och diagnostik. *Läkartidningen* 26-27 (1980) 2427-2429.
23. NATHAN, E. and PEDERSEN, S.E.: Dialysis encephalopathy in non-dialysed uremic boy treated with aluminum hydroxide orally. *Acta Paediatr. Scand.* 69 (1980) 793-796.
24. INSOONA, K.L., BORBLEY, D.F., CARO, J.F. and LOCKWOOD, D.H.: Osteomalacia and weakness from excessive antacid ingestion. *JAMA* 244 (1980) 2544-2546.
25. MITCHELL, J., MANNING, G.B., MCLYNEIX, M. and LANE, R.E.: Pulmonary fibrosis in workers exposed to finely powdered aluminium. *Br. J. Ind. Med.* 18 (1961) 10-20.
26. HUNTER, D., MILTON, R., PERRY, K.M.A. and THOMPSON, D.R.: Effect of aluminum and alumina on the lung in guinea pigs of duralumin overplone pellets. *Br. J. Ind. Med.* 1 (1944) 159-164.
27. GIBBS, G.W. and HORKWITZ, I.: Lung cancer mortality in aluminum reduction plant workers. *J. Occup. Med.* 21 (1979) 347-353.

BILAGA

Analys av aluminium

Den eller rsk provtas på vanligt sätt med lämpligt filter. Lättlösliga aluminiumföreningar kan upplösas tillsammans med filteret i någon syra, t ex salpetersyra. Denna metod kan ej användas på aluminiumoxid eller silikater, vilka måste upplösas i en alkalisk smälte (natriumhydroxid eller natriumperoxid) (1).

Analysen av aluminium göres med spektrofotografiska metoder. För atomabsorptionsanalys av aluminium måste Justigs-acetylenflamma användas. Detekterbarhetsgränsen anges till 0,04 µg/ml vid 309,3 nm. För flammessignen anges 0,02 µg/ml vid 386,1 nm. Vid atomabsorptionsanalys kan flera störningar förekomma. Störningar från andra metaller kan reduceras genom lämplig inställning av brennaren samt genom att ständordningen göres så lik provets matris som möjligt.

På grund av sitt låga atomnummer lämpar sig aluminium ej för analys med röntgenfluorescens, i varje fall inte med standardinstrument.

Bestämning av aluminium i biologiskt material är svår på grund av de låga halter som förekommer samt den stora risken för kontamination. Endast de metoder som publicerats under de senaste åren kan anses pålitliga. Med flamlös atomabsorptionsmekanik kan aluminium bestämmas i serum med en detekterbarhetsgräns av ca 2 µg/l. Man använder då grafitrör som behandlats med ammoniumlyckat (2). Normalhalten aluminium i serum torde vara < 10 µg/l. Äldre uppgifter om halter av aluminium i kroppsvätskor är ofta alldeles för höga (3).

Referenser

1. Vortiox-Techtron: Analytical Methods for Flame Spectroscopy. Springvale, Victoria, Australien 1977.
2. ALDERMAN, F.R. and GITELMAN, H.J.: Improved electrothermal determination of aluminium in serum by atomic absorption spectroscopy. Clin. Chem. 26 (1980) 258-260.
3. WEISIECK, J. and CORNELIS, R.: Normal levels of trace elements in human blood plasma or serum. Anal. Chim. Acta 116 (1980) 217-254.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: ZINK
(1982-04-21)

Underlaget behandlar zink och dess föreningar och baserar sig huvudsakligen på ett kriteriedokument från den nordiska expertgruppen (1).

Fysikalisk-kemiska egenskaper. Förekomst

Zink är en relativt mjuk metall, som används i legeringar, t ex brons, och för galvanisering av stål och järnprodukter. Metallen är kraftigt reducerande och frigör väte från svavel- och saltsyra. I föreningar är zink alltid tvåvärt. Zinkoxid används inom gummiindustrin och som vitt pigment i färgindustin och vid lokal behandling av hudsjukdomar. Zinksulfat i tablettform används som läkemedel vid bensärsbehandling. Andra kemiskt viktiga zinkföreningar är karbonat, sulfid, klorid, fosfat och organiska föreningar. Zinkföreningar används inom en lång rad industrier som kemisk, metallurgisk, plast, textil och elektronikindustri.

Vid yrkesmässig exponering är zinkoxid vanligtast. Den bildas vid framställning av metalllegeringar samt vid svetsning av galvaniserade produkter.

Uptag, omättnad, utsöndring

Zink kan tas upp av kroppen genom lungorna. Detta visas genom en ökning av halten i serum och urin (2). Det såmas uppgifter på hur stor andel av inhaled zink som absorberas.

Absorption av zink från mag-tarmkanalen varierar med den kemiska formen av zink och dietens sammansättning (3). Normalt absorberas 20-35 % av intagen mängd (4, 5, 6), men upp till 90 % kan tas upp hos patienter med zinkbrist (7). Absorptionen är reglerad så att ökat intag av zink leder till ökad utsöndring. I djurförsök har visats att ca 0,1 % av uppläserad dos zink absorberas per cm² oskadad hud och timme (26).

Zink är en essentiell metall för människor och har en 20 zink-metallenzymmer är kända (6). Mängden zink i kroppen har beräknats till ca 2 g, varav ungefär 60 % finns i muskler och 30 % i ben. Den högsta koncentrationen, 100 mg/kg viktigt, förekommer i prostata (8). Rekommenderat dagligt intag för en vuxen människa är 15 mg, (8).

Zink elimineras till största delen via tarmskanalen (4,6), vilket hos oexponerade personer innebär ca 1-2 mg/dag. Inget är 0,5 mg/dag utsöndras i urinen (9), och samma mängd utsöndras i svett (6). Zinkkoncentrationen i svett kan uppgå till 1 mg/l (19). Elimineringen efter oralt eller intravenöst tillförd zink sker i två faser, den första med en halveringstid på ca 1 vecka och den andra på flera månader (4).

Toxiska effekter

Verkan zink eller zinkoxid har orsakat några effekter på hud och slemhinnor i samband med yrkesexponering (1, 11). Zinkklorid, zinksulfat och zinkammoniumsulfat har gett upphov till slemhinneirritation. Man har föreslagit att irritationen orsakas av bildad syra. Zinkklorid verkar dessutom retande på bronkierna och har orsakat lunginflammation med dödlig utgång (1). En uppgift om att zinksteroat skulle ge upphov till sjukliga lungförändringar (pneumokonios) har inte bekräftats (12).

Den vanligaste skadliga effekten av zink är metallfeber, vilken orsakas av zinkoxiddam eller -rök i halter som kan förekomma vid svetsning av galvnlösad metall. Metallfebern börjar inom några timmar efter exponeringen med symptom som liknar dem vid akut influensa (muskelsvärk, huvudvärk, feber, svettning m m) (9, 11, 13, 14). Fullständigt tillfrisknande sker inom två dagar. Mekanismen är inte helt klarlagd. En kortvarig tolerans utvecklas vid daglig exponering så att en exponering för zinkoxid, som i början av veckan orsakar metallfeber, inte leder till några symptom i slutet av veckan. Toleransen varar inte över ett veckoslut. Några långtidseffekter har inte kunnat påvisas (9).

Teratogena, mutogena och carcinogena effekter

Kontinuerlig tillförsel av zink i dieten (750 mg/kg kroppsvikt) under hela grovdiäten har hos får givit upphov till döborter och dödfödda lamm (15). Enstaka doser av zinkklorid (12,5-25 mg/kg kroppsvikt), som sprutats i bukholmen på grovada möss, har framkallat störningar i skelettbildningen (omogna ller) hos fostren (16).

Zinkklorid har orsakat kromosom aberrationer i humana lymfocyter in vitro (17) och i berringsceller hos möss, som ditt kalciumfötlig kost (18). Även andra mutogena effekter av zink har kunnat påvisas. Till skillnad från andra, car-

cinogena metaller påverkar zink inte noggrannheten i DNA-synthesen (19).

Upprepade intratestikulära injektioner med zinkklorid har orsakat eldårtrade tumörer (sarkom) i testiklarna hos flera djurslag (19, 20, 21) men det föreligger inte några uppgifter om att zinkföreningar skulle vara carcinogena vid tillförsel på något annat sätt (8). Yrkesmässig exponering har ej visats medföra förhöjd risk för cancer. Zink inhiberar kodolins carcinogena effekt hos råttor (19), och många andra toxiska effekter av kodolins (22). Zink motverkar också de toxiska effekterna av bly (22). Zinkkarbamateater har visats vara carcinogena och teratogena på djur, men effekterna är med stor sannolikhet orsakade av karbamaten och inte av zink (23). Toxiska effekter av zinkrotat har bekräftats i kritieriegruppens yttrande över krom (1979-12-14) (27).

Dos-responsförhållanden

Det föreligger inte tillräckliga data om relativt låga koncentrationer för att en säker dos-respons-bedomning skall kunna göras (1). Dock finns ofullständigt rapporterade observationer om metallfeber vid exponering för mindre än 5 mg/m³ (25).

Slutsatser

Vid fastställandet av yrkeshygieniskt gränsvärde för zink (zinkoxid) bör metallfeber ses utgöra den kritiska effekten. Irriterande verkan av zinkklorid bör beaktas. Zink har visats ha mutogena och carcinogena egenskaper under vissa specialia omständigheter, men det finns för närvarande ingenting som talar för att zink skulle vara carcinogent vid yrkesmässig exponering.

Referenser

1. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 22. Zink. Arbete och Hälsa 1981:13.
2. BATCHELOR R.P., FENNEL, J.W., THOMSON, R.M. and DRINKER, K.R.: A clinical and laboratory investigation of the effect of metallic zinc, of zincoxide, and of zinc sulphide upon the health of workmen. J. Ind. Hyg, 8 (1926) 322-343.
3. SALOMONS, N.W., JAKOB, R.A. and PINEDA, O.: Studies on the bioavailability of zinc in man II. Absorption of zinc from organic and inorganic sources. J. Lab. Clin. Med. 94 (1979) 335-343.

4. AMAKOTI, R.L., RUMBLE, W.F., JOHNSTON, G.S., FOSTER, D. and HENKIN, R.I.: Zinc metabolism in humans after oral and intravenous administration of Zn-69. *Am. J. Clin. Nutr.* 32 (1979) 559-569.
5. FOSTER, D.M., AMAKOTI, R.L., HENKIN, R.L. and BERMAN, M.: Zinc metabolism in humans: a kinetic model. *Am. J. Clin. Nutr.* 237 (1979) 340-349.
6. PRASAD, A.S.: Clinical, biochemical and pharmacological role of zinc. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1979), 393-426.
7. HENKIN, R.I. and AMAKOTI, R.L.: Zinc absorption in enterocolitis enteropathica and in hypoguesia and hyposmia. *Lancet* 1 (1975) 1379-1380.
8. ELINDER, C.-G. and PISCATOR, M.: Zinc. In: FRIBERG, L., NORDBERG, G.F. and VOLK, V.B. (Eds.) *Handbook on the Toxicology of Metals*. Elsevier, Amsterdam 1979, pp 675-685.
9. ELINDER, C.-G., KJELLSTRÖM, T., LINNMAN, L. and PERSSON, G.: Urinary excretion of cadmium and zinc among persons from Sweden. *Environ. Res.* 15 (1978) 473-484.
10. HORNDE, D.C., SUNDERMAN, F.W., JR., NECHAY, M.W. and MCNEELY, M.O.: Atomic absorption spectrometry of nickel, copper, zinc and lead in sweat collected from healthy subjects during sound bedtime. *Clin. Chem.* 19 (1973) 1288-1292.
11. NIOSH: Criteria for a recommended standard. ... Occupational exposure to zinc oxide. *HEW Publ. No 76-104*, National Institute for Occupational Safety and Health, 1975.
12. HARDING, H.E.: Some enquiries into the toxicology of zinc stearate. *Br. J. Ind. Med.* 15 (1958) 130-132.
13. FISHER, C.W. and ZENZ, C.: Metal fume fever - A report of case. *J. Occup. Med.* 11, (1969) 142-144.
14. ROHRS, L.C.: Metal fume fever from inhaling zinc oxide. *Arch. Intern. Med.* 100 (1957) 44-49.
15. CAMPBELL, J.K. and MILLS, C.F.: The toxicity of zinc to pregnant sheep. *Environ. Res.* 20 (1979) 1-13.
16. CHANG, C.H., MANN, D.E. and GAUTERI, R.F.: Teratogenicity of zinc chloride, 1,10-phenanthroline, and zinc 1,10-phenanthroline complex in mice. *J. Pharm. Sci.* 66 (1977) 1755-1758.
17. DEKNUDT, G. and DEINAVITTI, M.: Chromosome studies in human lymphocytes after in vitro exposure to metal salts. *Toxicology* 10 (1978) 67-75.
18. DEKNUDT, G. and GERBER, G.B.: Chromosomal aberrations in bone marrow cells of mice given a normal or a calcium-deficient diet supplemented with various heavy metals. *Mutat. Res.* 68 (1979) 163-168.
19. SUNDERMAN, F.W.: Mechanism of metal carcinogenesis. *Biol. Trace Element Res.* 1 (1979) 63-86.

20. RIVIERE, M.R., CHOURILINKOV, I. and GUERIN, M.: Production de tumeurs par injections intratesticulaires de chlorure de zinc chez le rat. *Bull. Assoc. Fr. Etude Cancer* 47 (1960) 55-67.
21. SUNDERMAN, F.W., JR.: Carcinogenicity and anticarcinogenicity of metal compounds. In: EMFELDT, P. and KRIEK, E. (Eds.) *Environmental Carcinogenesis: Occurrence, Risk Evaluation and Mechanisms*. Elsevier, Amsterdam 1979, pp 165-192.
22. NORDBERG, G.F., PARIZEK, J. and PISCATOR, M.: Factors influencing effects and dose-response relationships of metals. In: FRIBERG, L., NORDBERG, G.F. and VOLK, V.B. (Eds.) *Handbook on the Toxicology of Metals*. Elsevier, Amsterdam 1979, pp 143-157.
23. IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 12. Some Carbamates, Thiocarbamates and Carbazides. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1976.
24. DRINKER, P., THOMSON, R.M. and FINN, J.: Metal fume fever: IV. Threshold doses of zinc oxide, preventive measures, and the chronic effects of repeated exposure. *J. Ind. Hyg.* 9 (1937) 331-345.
25. ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values for Substances in Workroom Air, 3rd ed. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio 1971, pp 284-285.
26. HALLMANS, G.: Absorption of topically applied zinc and changes in zinc-metabolism during wound healing. *Acta Dermato-Venerologica* 58, Suppl. 80 (1978), 1-36.
27. Underlag för hygieniska gränsvärden. *Arbete och Hälso* 1981:19.

BILAGA

Analysmetoder för zink

Provtagnings av zink och dess föreningar i luft sker lämpligen med filter av olika slag, t ex membranfilter. Filtrret lses tillsammans med påsittande ämne i salpetersyra, och efter utspädning bestäms zink i lösningen med atomabsorptionsanalys. Om endast den respirerbara fraktionen av dammet skall undersökas, måste uppsamling ske i en förvaskljare, och filterfraktionen som fastnar på filteret analyseras.

Känsligheten för zink är så hög med atomabsorptionsanalys (detekterbarhetsgräns 0,001-0,002 µg Zn/ml), att bröckdelar av hygieniska gränsvärdet kan bestämmas i relativt små luftprover. NIOSH (1) uppger som löpligt haltämne med 240 l luftvolym 4,2-42 µg Zn/m³. Högre halter kan bestämmas i motsvarande mindre luftvolym. Den vanliga flamtekniken är här så känslig, att flamlös metodik i praktiken aldrig behövs tillgripas.

Om olika zinkföreningar (t ex zinkoxid eller zinkklorid) skall bestämmas selektivt, är rektgendiffraktion den enda möjliga metoden. NIOSH (2) beskriver en metod för bestämning av zinkoxidrisk genom röntgendiffraktometri direkt på filteret. I ett luftprov på 180 l kan 1-10 ng/m³ bestämmas. Men måste här vara på sin vakt gentemot störningar från andra ämnen.

Analys av zink i biologiska prover kan med fördel utföras med atomabsorption (flamteteknik). Endast vid mycket små provmängder torde det bli nödvändigt att använda flamlös teknik. Zink i plasma, serum eller urin bestäms enklast genom utspädning 5 ggr och direkt insprutning i brännaren (3). Normalhalten, som är av storleksordningen 1 µg/mL, bestäms lätt utan att instrumentets fulla känslighet behöver utnyttjas.

Referenser

1. NIOSH: *Manual of Analytical Methods*. 2nd Ed, Vol 1, Method 173. U.S. Dept of Health, Education and Welfare. Cincinnati, Ohio 1977.
2. NIOSH: *Manual of Analytical Methods*. 2nd Ed, Vol 4, Method S 316. U.S. Dept of Health, Education and Welfare. Cincinnati, Ohio 1978.
3. Perkin-Elmer: *Analytical Methods for Atomic Absorption Spectrophotometry*. Norwalk, Connecticut 1973.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: KUMEN (ISOPROPYLBENSEN)
(1982-06-02)

Allmänt:

CAS No 98-82-8

Synonymer: 2-Fenylpropan, 1-metyletylbensen.

1 ppm = 4,92 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,204 ppm (25°, 101,3 kPa).

Kokpunkt: 152,5°. Ångtryck: 606 Pa (25°).

Kumén är vid rumstemperatur en färglös vätska med stark, lätt irriterande lukt. Ämnet är svårslösligt i vatten men lösligt i etanol, eter m m (1).

Framställning, användning: Kumén framställs från petroleumbasstillet i kokpunktsintervallet 150-160° eller genom syntes från bensol och propylen. Ämnet används som lösningsmedel i färger och lacker samt vid organisk kemisk syntes, bl a vid styrentillverkning.

Upptag, biotransformation och distribution: Vid inhalation tas kumén hos kornin lätt upp i blodet och endast en mindre del (<5 %) utsöndras via lungorna (2). Vissa tecken tyder på att ämnet långsamt resorberas genom huden men snöskare än toluen, xylen och etylbensen enligt försök på råttor (3). Kumén biotransformerar hos kornin till vattenlösliga produkter (fenylpropionol och 2-fenylpropionsyra), som utsöndras i urinen i form av glukuronsyrakonjugat (4). Bildandet av 2-fenyl-1-propylalkohol och 2-fenyl-2-propylalkohol har visats också hos råttor (5). Några fenoler kunde dock inte påvisas i urinen (5).

Utsöndringen av 2-fenyl-2-propylalkohol (dimetylfenylkarbinol) i urinen är ett användbart mått på kuménabsorptionen vid experimentell exponering av människor för kuménånga (240-720 mg/m³, 8 tim) (6).

Kumén ockumuleras hos råttor framför allt i endokrina körtlar, centrala nervsystemet, mjälte och lever. Utsöndringen hos råttor är betydligt långsammare än hos kornin (7).

Toxiska effekter: Den akuta toxiska effekten (dödligheten) av kumén har bedömts vara högre än för bensol och toluen (8). Lågssta dödliga halt (LC50) vid

7 tim exposition av moss var 2000 ppm (= 10 g/m³). Motsvarande värden för toluen och bensin var 19,9 resp 33,1 g/m³ (8). Kumen verkar markotiskt. Markotisk effekt har observerats hos moss vid hög koncentration (20 g/m³ = 4000 ppm) (1). Effekten karaktäriseras som långsamt inträddande och med långvarig verkan men detaljerade uppgifter om dos-effekt-samband saknas (8). Vidvuds-skador (lever, njure, mjälte) hos moss erhålls vid inhalation av dödliga doser kumen (9-25 g/m³, 6-8 timmar) (8). Blodkristallisation i huden har observerats (8). Ögon- och hudirritation är också känd (9). Rapporter över skadliga effekter hos industriellt exponerade människor har dock inte påträffats i litteraturen.

Långtidseffekter: Kumen tycks inte ha undersökts med avseende på eventuella tumörframkallande effekter. Ämnet har givit negativt resultat vid undersökning av mutagen effekt enligt Ames test (10). Relativt långvarig exponering (upp till 180 dygn) av laboratoriedjur (konin: 6,5 g/m³ resp råtta - som visat sig vara mer känslig för kumen än konin: 2,5 g/m³) har givit njurelliska skador, som liknar dem som datokumens av toluen. Däremot har dessa exponeringar inte givit några skador på benmärg eller någon påverkan på blodets sammansättning (7). Ryska uppgifter tyder på att kumen är embryotoxiskt (fosterkandande) på råtta (11).

Slutsatser: Enligt djurförsök kan kumen medföra organskador (framför allt på njuren) samt ge markotisk effekt vid stora doser. Ämnet kan ev tas upp genom huden men underlag för H-andring saknas. Undersökningar av långtidseffekter vid låga exponeringsnivåer saknas. Ett överordbart biologiskt mått på skadligheten hos människa finns; 2-fenyl-2-propylalkohol i urin.

Dos-effekt-data sammanfattas i Tabell 1.

Tabell 1. Samband mellan dos och effekt vid exponering för kumen hos laboratoriedjur.

Dos g/m ³	Exponering	Effekt	Referens
2,5	Upp till 180 dagar. Råtta.	Ingen visuellt observerad toxisk effekt på djuren. Histologiska studier visar skador på njurceller.	7
4	800	16 tim. Råtta.	Balanssvårigheter, söm, död. 7
6,5	1300	6-16 tim. Råtta	Balanssvårigheter, söm, död. 7
10	2000	7 tim. Moss.	LC ₅₀ (längsta dödliga halt). 8

Referenser

1. BRONNING, E.: Toxicity and metabolism of industrial solvents. Elsevier Publishing Company, Amsterdam (1965) 94-97.
2. GERARD, H.W.: Toxicological studies on hydrocarbons. III. The biochemistry of the phenylalkanes and phenylalkenes. A.M.A. Arch. Ind. Health 19 (1959) 403-418.
3. VALETTE, G. och CAVIER, R.: Absorption percutanée et constitution chimique. Cas des hydrocarbures, des alcools et des esters. Arch. Int. Pharmacodyn. 97 (1954) 232-240.
4. ROBINSON, D., SMITH, J.N. och WILLIAMS, R.T.: Studies in detoxication. 40. The metabolism of alkylbenzenes. Isopropylbenzene (cumene) and derivatives of hydrotropic acid. Biochem. J. 59 (1955) 153-159.
5. BAKE, O.M. och SCHELINE, R.R.: Hydroxylation of aromatic hydrocarbons in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 16 (1970) 691-700.
6. SENZUK, K. och LITENKA, B.: Absorption of cumene through the respiratory tract and excretion of dimethylphenylcarbinol in urine. Br. J. Ind. Med. 33 (1976) 100-105.
7. FABRE, R., TRUHAUT, R., BERNICHON, J. och LOISILLIER, F.: Recherches toxicologiques sur les solvants de remplacement du benzène. III. Etude de 1'isopropylbenzène ou cumène. Arch. Mal. Prof. Trav. 16 (1955) 285-299.
8. WEBER, H.W., DANN, R.C. och v. OETTINGEN, W.F.: The acute effects of cumene vapors in mice. J. Ind. Hyg. Tox. 26 (1944) 264-268.
9. Pottery's industrial hygiene and toxicology. 3rd revised ed. G.D. CLAYTON och F.E. CLAYTON (Eds.). John Wiley & Sons, New York (1981).
10. FLORIN, I., RUTBERG, L., CURWALL, M. och ENZELL, C.R.: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. Toxicology 18 (1980) 219-232.
11. SEREBRENNIKOV, G.A. och OGLEZNEV, G.A.: Developmental anomalies in the mother-fetus system following exposure to petrochemical products. Deposit. Doc. (1978) VINITI 2657-2678, 151-2 (ryska). Frdn Chem. Abstr. 91:205223a.

BILAGA

Analysmetod för kumen

Kumen (isopropylbensen) kan bestämmas i luft med direktlysande instrument enligt flera mätprinciper. Helt specifika bestämning för man med så kallade detektorer av typ flamljontationsdetektor. Fotojonisationsdetektorer är mera känsliga för aromater gentemot alifatiska kolväten men kan ej skilja mellan olika aromater. En något mera specifik bestämning av kumen kan göras med IR-instrument, men vissa typer av organiska föroreningar stör bestämningen. Detektionsgränsen för MIRAN-instrument uppges till 0,7 ppm vid 9,75 µm.

Standardmetoden för kumen liksom för kolväten i allmänhet är adsorption på kolträr, eluering med koldisulfid och analys med gaskromatografi. Med 10 l luftvolym är enligt NIOSH (1) det lämpliga hallområdet för analysen 25-750 mg/m³ (= 5-150 ppm). Bestämning av desorptionsgraden rekommenderas av NIOSH. Arbetskyddsstyrelsens metodbeskrivning för bestämning av aromatiska kolväten i luft (2) kan även tillämpas på kumen.

Referenser

1. NIOSH Manual of Analytical Methods. 2nd Ed, Vol 2, Method S 23. U.S. Dept of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio 1977.
2. Metodserien nr 1026. Bestämning av aromatiska kolväten i luft. Arbetskyddsstyrelsen 1980.

UNDERLAG FÖR FÖRESKRIFT OM GRÄNSVÄRDEN: FREONER
(1982-06-02)

Underlaget behandlar freonerna 11, 12, 22 och 113 och bygger i huvudsak på ett dokument som sammanställts på kriteriegruppens uppdrag (1).

Kemisk-fysikaliska data. Förekomst.

	Freon 11	Freon 12	Freon 22	Freon 113
CAS nr	75-69-4	75-71-2	75-45-6	76-13-1
Systematiskt namn	Triklorfluorometan	Diklordifluorometan	Klordifluorometan	1,1,2-triklor-1,2,2-trifluoretan
Molekylformel	CCl ₃ F	CCl ₂ F ₂	ClCClF ₂	C ₂ Cl ₃ F ₃
Kokpunkt (°C)	+ 23,7	- 29,8	- 40,8	+ 47,7
1 mg/m ³ = (ppm)	0,18	0,20	0,28	0,13
1 ppm = (mg/m ³)	6,72	5,04	3,60	7,81

Freoner är vid rumstemperatur färg- och luktlösa gaser (freon 113 vätska). Om freonerna förekommer i kontakt med varma föremål (t ex svetsning vid reparation av kyl- och frysmaskiner) kan de sönderlösas till de irriterande och giftiga gaserna väteklorid, vätefluorid och fosgen (2) samt fluorfosgen (3).

Freoner används industriellt huvudsakligen som kylmedel. Freon 113 används även som avfettningsmedel inom industrin och vid kemtvätt. Verksamhetsområdet där freoner förekommer är inom företag som tillverkar eller utför service på kyl- och frysskåp och värmeapparater.

Uppbyggnad

Freon 11 upptas, p g a sin låga kokpunkt och sitt höga ångtryck (1,05 atm), nästan uteslutande via lungorna. Absorptionen har med ¹⁴C-märkt substans bestämts till 77 % (3).

Freon 12 är mindre fettlösligt än freon 11 och absorptionen är för hund och människa ca 55 % (3).

Freon 22 förefaller absorberas sex åt sju gånger så effektivt som freon 12, och upptaget till blod är linjärt korrelerat till mängden inhalerad freon 22 (4).

För freon 113 har inga studier återfunnits som beskriver upptag.

Distribution

Ungefär 1 minut efter inhalation har freon 11 detektorerna i blod, galla, urin och cerebrospinalvätska hos hund och kanin (5). Upptaget i perifera vävnader (fett) sker långsammare och steady state uppnås efter ca 400 min vid upprepad exponering var 20:e minut. En ackumulering i fettväv har observerats i experimentella undersökningar (4, 6).

Freon 12 distribueras på likartat sätt som freon 11.

Mängden freon 22 i fett tycks vara relaterad till exponeringstiden (4). På grund av freon 22:s fettlöslighet är mängden som absorberas i fett högre än i andra vävnader.

Exponering av råttor (200, 1000 resp 2000 ppm) för freon 113 under 2 veckor ger en dosberoende ökning av halten i hjärna och fett. I fettvävnad uppmättes efter 2 veckor (2000 ppm) en halt på 1133 mmol/g vävnad (7).

Biotransformation

Freon 11 deklorineras in vitro under anaeroba förhållanden till diklorofluorometan och fria radikalener av samma typ som vid deklorinerings av kalcetrolid (8). Reaktionen katalyseras av cytochrom P-450, och hämmas av syre.

Om deklorineringen har någon betydelse in vivo är inte klartlagt, men korrelerat äga rum i dåligt syrsatt vävnad.

Freon 12 tycks reagera på samma sätt som freon 11 (8).

Biotransformation av freon 22 finns inte beskriven i litteraturen.

Freon 113 binds in vitro till cytochrom P-450 (6). En lätt dosberoende sänkning av halten cytochrom P-450 har visats hos djur som exponerats för freon 113.

Eliminering, halveringstider

Hos hundar som exponerats för ¹⁴C-märkt freon 11 innehåll utandningsluften nästan enbart oförändrad freon 11. 0,5 % återfinns i utandad koldioxid (9).

Elimineringen från blod var snabb; 50 % av den maximala värdet försvann inom 3 minuter. Försvinnandet av freon 11 kan uppdelas i flera faser. Den ini-

tiala fasen är snabb med en halveringstid på 0,5-3 minuter (9, 10, 11) och en andra fas har en halveringstid på upp till 18 minuter (10) medan en tredje fas, representerande freon som upptagits i vävnader med större genomblödning, hade en halveringstid på ca 50 minuter (11).

Eliminering av freon 12 från blod sker snabbare än av freon 11, troligen beroende på lägre fettlöslighet. Den inledande fasen har ungefär lika kort halveringstid som för freon 11 men den andra fasen är snabbare för freon 12; ca 10 minuter (12).

Halveringstiden i blod av freon 22 är ca 1 minut, och 60 minuter efter avslutad exponering var allt freon försvunnet från blod (4). Några studier som beskriver eliminering av freon 113 har inte återfunnits i litteraturen.

Elimineringen av freoner via urin och galla är mycket liten. Vid samtidig exponering för freon 11 och freon 12 elimineras freon 11 i större utsträckning via gallan än vid ren freon 11 exponering (5).

Toxiska effekter

Från de studier som finns beskrivna har toxiska effekter av freoner framför allt visats på andningsorgan, hjärta och nervsystem, oftast efter exponering för mycket höga doser.

Det bör påpekas att i vissa arbetssituationer kan flytande freon frigöras, vilket kan innebära en risk för frysskador på huden. Ett fall med uttorkning av huden, som satts i samband med freonexponering, har beskrivits (13).

Andningsorgan

Försökspersoner som exponerats för 1000 ppm freon 11, 8 tim/deg, 5 dagar/vecka, uppvisade inte några spirometriska lungförändringar (14). Exponering för en aerosol (1700 ppm freon 11) under 60 sekunder har hos försökspersoner givit en sänkning av ventilationskapaciteten (15).

Vid djurförsök har effekter av freon 11 på andningsorganen registrerats som minskad minutvolym, ökat luftmotstånd samt minskad lungcompliance (elasticitet). Effekterna uppträder vid engångsexponering för 10 000 ppm (mus), 25 000 ppm (hund, råttor), 50 000 ppm (opa) och högre (14, 16, 17, 18).

12 kylmontörer, som i medeltal 13 år exponerats för freon 12, uppvisade inte någon avvikelse från det normala vid lungfunktionsundersökning (19). Vid un-

sikringsstillfallet uppmättes 13-247 ppm freon 12 som tidvägt medelvärde. Försökspersoner som exponerats kortare tid än 1 minut för 27 000 ppm freon 12 uppvisade en lätt sänkning av ventilationsförmågan (ej fullt så uttalade som vid exponering för freon 11) (15).

I hundförsök har man visat en ökning av luftvägsmotståndet efter korttids-exponering för 100 000 ppm freon 12 (17, 18). Astmatiker har uppvisat ökat luftvägsmotstånd och minskad ventilationskapacitet efter exponering för sprayer innehållande freon 12 eller en blandning av freon 11 och freon 12 (20, 21).

Inga studier har återfunnits som beskriver lungeeffekter av freon 22 eller freon 113.

Hjärta och blodkärl

Kartorrig exponering (under 5 minuter) för 10 000 ppm freon 11 har hos hund givit hjärteffekter i form av frekvensökning och blodtrycksfall och vid 100 000 ppm ventrikelflimmer (18). Effekterna har noterats vid lågre dos om hundarna efter exponeringen fått adrenalin (ca 5 µg/kg kroppsvikt) vilket tolkats så att freon ökar hjärtots känslighet för adrenalin (22). Koniner som exponerats för freon 11 uppvisade hjärtarytmier vid lågre doser, om syrehalten i inandningsluften minskades. 50 000 ppm freon 11 gav arytmier vid 7 % syrehalt; 150 000 ppm vid 11 % syrehalt (23).

Hos de ovan nämnda kylmedlerna, som exponerats för freon 12, noterades inga avvikelser från det normala vid kliniskt arbetsprov (19). Försök på hundar har visat att freon 12 inte är lika potent som freon 11 vad gäller att sensibilisera hjärtmuskeln efter adrenalininjektion (22). Arytmier hos hund har i en studie visats efter exponering för 100 000 ppm freon 12 under 5 minuter, medan i en annan studie ingen hjärtöverkon noterats vid doser under 800 000 ppm.

Sjukhuspersonal, som exponerats för 300 ppm freon 22 i medeltal under en två-minutersperiod, rapporterades ha en ca 3,5 gångers ökning av hjärtbosvär (proliferationer) jämfört med oexponerad. Tendensen var näst uttalad hos de som varit längst tid i arbete (24). Såväl freon 22 som freon 113 har hos hund framkallat arytmier i samband med injektion av adrenalin, 8 µg/kg kroppsvikt. När det gäller freon 22 exponerades hundarna 5 minuter för 50 000 ppm och för freon 113 var dosen 5 000 under 2 minuter (22).

I fallrapporter har plöteliga dödsfall efter missbruk av sprayer beskrivits. Sprayerna innehöll i de flesta fall en kombination av freon 11 och freon 12 som drivgas. Hos kylmedlärer, huvudsakligen exponerade för freonerna 12, 22 och 502, noterades i en epidemiologisk studie inte någon överdödighet i hjärt- och karlsjukdomar (25).

Centrala och perifera nervsystemet

En överfrekvens av neuropsykiatriska symptom noterades i en enkätstudie av 19 män, med medelålder 31 år, yrkesexponerade för freon 11. Exponeringsnivåerna vid undersökningsstillfallet varierade mellan 1,4 och 33 ppm (26).

Hos marsvin, vilka exponerats för 25 000 ppm freon 11 i 30 minuter noterades centralnervösa effekter i form av koordinationsvärigheter och tremor (darrningar) (14). Exponering för 100 000 ppm en timme resulterade i medvetslöshet.

Två personer som deltog i en exponeringsstudie (27) angav efter exponering för 10 000 ppm freon 12 inte några besvär tydande på centralnervös påverkan, men en viss försämring förelåg i psykomotoriska test.

Några studier som beskriver centralnervösa effekter efter exponering för freon 22 har inte återfunnits.

I en studie, där två försökspersoner exponerats för 1500 ppm freon 113 under 90 minuter och därefter ökande dos, gav exponering för 2500 ppm en lätt försämring i psykomotoriska test (28). I en fallrapport redovisas symptom som vid polyneuropati hos en kamvättärska, som under 7 år exponerats för freon 113. Några exponeringsnivåer finns inte angivna (29).

I en enkätstudie omfattande 34 män (medelålder 36 år), yrkesmässigt exponerade för freonerna 11 och 12, noterades en överfrekvens av neuropsykiatriska besvär (26). Exponeringsnivåerna vid undersökningen var för freon 11, 1,4-33 ppm och för freon 12, 0,5-2,3 ppm.

Övriga toxiska effekter

Hos marsvin som exponerats 90 dagar för 790 ppm freon 12 noterades fettinlagring i lever. Hos rötta, kottar, apa och hund noterades ingen inlagring (30). Möss som exponerats 60 minuter för 250 000 ppm freon 22 och kamler

son exponerats 10 minuter för 300 000 - 400 000 ppm freon 22 uppväskade fett-droppar i levercellerna. Liknande inlagring har också visats hos råttor som exponerats för 1000 eller 2000 ppm freon 113 ett par veckor (6 h/dag; 5 dagar/vecka), men inte hos råttor som exponerats samma tid för 200 ppm freon 113 (6).

Subkutan (under huden) injicering av 100 000 ppm freon 11 eller freon 113 gav hos möss ingen ökad tumörfrekvens efter 1 års uppföljning (31). Kylmontörer, experimenterade huvudsakligen för freonerne 12, 22 och 502, uppväskade inte någon ökad dödlighet i tumörsjukdomar enligt en epidemiologisk studie (25).

Dos-effekt, dos-respons

Korttidsexponering

Ovan redovisade effekter hänför sig i stort sett till engångsexponeringar. Doseffektsambandet varierar mycket mellan olika djurarter.

På människo noterats i experimentella situationer effekter på psykomotoriska funktioner efter exponering för 10 000 ppm freon 12 eller 2 500 ppm freon 113. 1000 ppm gav inte några effekter. För freon 11 resp 22 föreligger inte några uppgifter om effekt på psykomotoriska funktioner.

Baserat på hjärtfrekter vid djurförbruk tycks freon 11 vara mest toxiskt (10 000 ppm ger effekt) freon 113 något mindre toxiskt (50 000 ppm) samt freon 12 resp 22 minst toxiska (100 000 ppm).

Långtidsexponering

En översikt av hjärtöverkan (palpitationer) har visats hos sjukhuspersonal som exponerats för ca 300 ppm freon 22. Tendensen var tydligare vid längre anställningstid (24). En hälsoundersökning av 50 personer, yrkesrössligt exponerade för freon 113 i halter av 46 - 4 700 ppm under 1 medeltal 3 år, påvisade inga avvikelser från det normala vad gäller bl a EKG, lungrentgen, leverstatus (13). Hos kylmontörer har vid enkätundersökning noterats en översikt av centralnervösa symptom efter exponering för freon 11 resp kombination av freon 11 och freon 12 i låga doser (26) medan en epidemiologisk studie (25) av kylmontörer, experimenterade huvudsakligen för freon 12, 22 och 502 inte visade på någon överdödlighet i hjärt-kärlsjukdomar eller tumörsjukdomar. Leverpåverkan har påvisats hos marsvin (709 ppm freon 12; 90 dagar) och råttor (1000 eller 2000 ppm freon 113; 2 veckor).

Slutsatser

Hjärtöverkan synes vara den kritiska effekten vid exponering för här redovisade freoner. Beträffande centralnervösa effekter föreligger en diskrepans mellan experimentell situation och arbetsmiljö när det gäller vilka exponeringsnivåer som ger en effekt.

Freon 11 synes vara den mest toxiska av här behandlade freoner.

Nedanstående tabell visar de lägsta doser där effekter på människo noterats (från ref 1).

Freon	ppm	Exponering	Effekt	Ref.
11	1,4-33	yrkesmässigt	översikt av CNS-symptom enligt testformulär	26
12	10 000	experimentell	försämring i psykomotoriska test	27
22	300	yrkesmässigt	hjärtarytmi	24
113	2 500	experimentell	försämring i psykomotoriska test	28

Referenser

1. EDLING, C. och SODERKVIST, P.: Kriteriedokument för gränsvärden: Fluorocarboner. Arbete och Hälsa 1982: (in press).
2. DALVIAN, T.: Freon som orsak till färgiftningsfall. Nordisk Hygienisk Tidsskrift 39 (1958) 163-169.
3. ADIR, J., BLAKE, D.A. and WERNER, G.M.: Pharmacokinetics of Fluorocarbon 11 and 12 in dogs and humans. J. Clin. Pharmacol. 15 (1975) 760-770.
4. SAKATA, M., KAZAMA, H., MIKI, A., YOSHIDA, A., HAGA, M. and MORITA, M.: Acute toxicity of Fluorocarbon 22. Toxic symptoms, lethal concentration, and its fate in rabbit and mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol. 59 (1981) 64-70.
5. PAULET, G., LAUDE, J., THOS, A., TOULOUSE, P. and DASSONVILLE, J.: Fluorocarbon and general metabolism in the rat, rabbit and dog. Toxicol. Appl. Pharmacol. 34 (1975) 197-203.
6. VAINIO, H., NICKELS, J. and HENNEN, T.: Dose-related hepatotoxicity of 1,1,2-trichloro-1,2,2-tetrafluoroethane in short term intermittent inhalation exposure in rats. Toxicology 18 (1980) 17-25.
7. SAVOLAINEN, H. and PÄFFLI, P.: Dose-dependent neurochemical effects of 1,1,2-trichloro-1,2,2-tetrafluoroethane inhalation exposure in rats. Toxicol. Letters 6 (1980) 43-49

8. COX, P. J., KINGS, L. J. and PARKE, D. V.: The binding of trichlorofluoromethane and other haloalkanes to cytochrome P-450 under aerobic and anaerobic conditions. *Xenobiotica* 6 (1976) 363-375.
9. BLAKE, D. A. and HERONER, G. W.: Inhalation studies on the biotransformation and elimination of trichlorofluoromethane and dichlorodifluoromethane in beagles. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 30 (1974) 398-407.
10. MERONER, W., BLAKE, D. A. and HELNICK, M.: Biotransformation and elimination of ¹⁴C-trichlorofluoromethane (FC 11) and ¹⁴C-dichlorodifluoromethane (FC 12) in humans. *Amet.* 12 (1975) 345-351.
11. MIAZI, S. and CHOU, W. L.: Fluorocarbon aerosol propellants IV: Pharmacokinetics of trichloromonofluoromethane following single and multiple dosing in dogs. *J. Pharm. Sci.* 64 (1975) 763-769.
12. ADIR, J., BLAKE, D. A. and HERONER, G. W.: Kinetics of uptake and elimination of trichlorofluoromethane (FC 11) and dichlorodifluoromethane (FC 12) in beagles and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 29 (1974) 142-143.
13. IMBUS, H. R. and ATKINS, C.: Physical examinations of workers exposed to trichlorofluoromethane. *Arch. Environ. Health* 24 (1972) 257-261.
14. AVIADO, D. M. and MCCOZZI, M. S.: Fluorine-containing organic compounds. In: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, Vol 2 8. Wiley-Interscience, New York 1981, pp 3071-3115.
15. VALIC, F., SKURIC, M., RUDAR, and HECEJ, M.: Effects of fluorocarbon propellants on respiratory flow and ECG. *Br. J. Ind. Med.* 34 (1977) 130-136.
16. MAIN, V. M., THOMPSON, E. B. and CHOU, W. L.: Fluorocarbon aerosol propellants XIII: Correlation of blood levels of trichloromonofluoromethane to cardiovascular and respiratory responses in anesthetized dogs. *J. Pharm. Sci.* 68 (1979) 160-163.
17. AVIADO, D. M. and DRIMML, J.: Five fluorocarbons for administration of aerosol bronchodilators. *J. Clin. Pharmacol.* 15 (1975) 116-128.
18. BELEJ, M. A. and AVIADO, D. M.: Cardiopulmonary toxicity of propellants for aerosols. *J. Clin. Pharmacol.* 15 (1975) 105-115.
19. SVENSSON, E., ALEXANDERSSON, R., BERGMAN, K. och PALKKAVIST, U.: Arbete med freon 12 ger inga bestående organiska skador. *Läkartidningen* 79 (1982) 198-199.
20. BROCKS, S. M., MINTZ, S. and WEISS, E.: Changes occurring after freon inhalation. *Am. Rev. Resp. Dis.* 105 (1972) 640-643.
21. GRAFF-LONNEMVIG, V.: Diurnal expiratory flow after inhalation of freons and fenoterol in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 64 (1979) 534-538.
22. REINHART, C. F., AZAR, A., MAXFIELD, M. E., SMITH, P. E., MILLIN, L. S. and DEL, W.: Cardiac arrhythmias and aerosol "sniffing". *Arch. Environ. Health* 22 (1971) 265-279.
23. TAYLOR, G. J.: Cardiac arrhythmias in hypoxic rabbits during aerosol propellant inhalation. *Arch. Environ. Health* 30 (1975) 349-352.
24. SPEIZER, F. E., WEGMAN, D. H. and RAMIREZ, A.: Pulpitation rates associated with fluorocarbon exposure in a hospital setting. *New Engl. J. Med.* 272 (1975) 624-626.

25. SZALDI, M., AXELSON, O. och EDLING, C.: Kohortstudie av freoneksponeerde. *Acta Soc. Med. Suec. Hygiene* 90 (1981) 77.
26. CHILSON, C. G., HOGSTEDT, C. och WESTERBERG, H.: Neurosyklotiska symptom hos freoneksponeerde mdn. *Acta Soc. Med. Suec. Hygiene* 89 (1980) 57.
27. AZAR, A., REINHART, C. F., MAXFIELD, M. E., SMITH, P. E. and MILLIN, L. S.: Experimental human exposures to fluorocarbon 12 (dichlorodifluoromethane). *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 33 (1972) 207-216.
28. STODPS, G. J. and WELAUGHLIN, M.: Psychophysiological testing of human subjects exposed to solvent vapors. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 28 (1967) 43-50.
29. RAFFI, G. B. and VILAMATE, F. S.: Is freon 113 neurotoxic? A case report. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 49 (1981) 125-127.
30. PRENDERGAST, J. A., JONES, R. A., JERKINS, L. J. and SIEGEL, J.: Effects on experimental animals of long-term inhalation of trichloroethylene, carbontetrachloride, 1,1,1-trichloroethane, dichlorodifluoromethane and 1,1-dichloroethylene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10 (1967) 270-289.
31. EPSTEIN, S. S., JOSHI, S., ANDREA, J., CLAPP, P., FALK, H. and WANTEL, N.: Synergistic toxicity and carcinogenicity of freons and piperonyl butoxide. *Nature* 214 (1967) 526-528.
32. JACOBS, M. B.: *The Analytical Chemistry of Industrial Poisons, Hazards and Solvents*. New York 1949, p 608.

Analys av klorfluorkolväten (freoner)

Freoner absorberar elektromagnetisk strålning i IR-området vilket möjliggör deras bestämning med direktvisande instrument med genomströmningsskivett. Detektionsgränsen ligger på bråkdelar av ppm vid 20 m kuvettlängd (1).

Personlig provtagning kan utföras med adsorptionsrör innehållande aktivt kol kopplat till bärbar luftpump. Efter desorption med koldisulfid eller i vissa fall med metylenklorid bestäms uppfångad mängd freon gaskromatografiskt med flamjonisationsdetektor (2). Metoden finns beskriven för Freoner 11, 12, 113 och andra, men beskrivning saknas för freon 22. För de mest löpökande freoner rekommenderas provtagning med rör innehållande upp till 600 mg kol. Då dessa ämnen genom diffusion sprider sig i kolskiktet kopplar man två rör i serie under provtagningen. Efter denna tas rören isär och färvävaras och analyseras ömskilda. Därmed förhindras spridning till det kolskikt som ligger närmast pumpen, vilket skall fungera som överbelastningskontroll. Tidsvga medelvärdet av freonhalt i luft kan också erhållas genom uppsamling i lämpligt kärl (helglasruta, plastpåse etc) följt av direkt injektion i gaskromatograf (3). I detta fall kan den för många halogenerade kolväten högkänsliga electron-capture detektorn användas.

Beträffande analys av freoner i kroppsvätskor hänvisas till det kriteriedokument som sammanställts på kriteriegruppens uppdrag (4).

Referenser

1. 1979 OSHA Concentration Limits for Gases Incorporating Infrared Analytical Data for Compliance Testing and Other Applications. The Foxboro Co., U.S.A 1979.
2. NIOSH Manual of Analytical Methods. 2:a uppl., Vol. 2. DHEW(NIOSH) Publication No 77-157-B, Cincinnati, Ohio, USA 1977.
3. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden. Arbeta och Hälsa 1981:20.
4. ELLING, C. och SÖDERKVIST, P.: Kriteriedokument för gränsvärden: Fluorocarboner. Arbeta och Hälsa 1982: (in press).

Sammanfattning

Underlag för hygieniska gränsvärden. 3. Arbeta och Hälsa 1982:23 sid 1-105.

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 yttre delen som Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden avgivit under perioden juli 1981 - juni 1982.

Myckelord: Asbest, 1-Butanol, Etylenglykol, Koppar, Dikväveoxid, Kolmonoxid, Isopropanol, Etylenoxid, Hexan, Cyklohexanon, Nickel, Aluminium, Zink, Kumen, Freoner.

Summary

Scientific Basis for Occupational Standards. 2. Arbeta och Hälsa 1982:23 pp 1-105.

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 at the Swedish National Board of Occupational Safety and Health between July, 1981 and June, 1982.

Key words: Asbestos, n-Butanol, Ethylene glycol, Copper, Isopropanol, Carbon monoxide, Nitrous oxide, Ethylene oxide, n-Hexane, Cyclohexanone, Nickel, Aluminium, Zinc, Cumene, Fluorocarbons.