

## ARBETE OCH HÄLSA

- 1977: 1. **Lars Olander:**  
Dimensionering av återluftförings-system med hänsyn till föroreningsalstring.
2. **Åke Swensson:**  
Experimentella undersökningar över fibrogenetiska effekterna av kromit.
3. **Styrenexposition i plastbåtsindustri**  
**Karin Bergman**  
I. Teknisk-hygienisk studie  
**Erik Lindberg**  
II. Medicinsk undersökning
4. **Per Övrum, May Hultengren och Thomas Lindqvist:**  
Exposition för toluen och upptag i kroppen vid arbete i ett djuptyckeri.
5. **Ulf G. Ahlberg, Birgitta Kolmodin-Hedman och Staffan Skerfving:**  
TCDD — en studie av olyckan i Seveso 1976.
6. **Dag Resare och Åke Swensson:**  
Enkätundersökning av hälsotillståndet hos anställda i hårdmetallindustri.
7. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Marianne Håkansson, Ester Randma, Karin Bergman och Åke Swensson:**  
Yrkesmedicinsk kontroll av berörd personal vid lindan- resp DDT-behandling av barrträdsplanter. En jämförelse.
8. **Thomas Lindqvist:**  
Fördelningskoefficienterna blod/luft och vatten/luft för några vanliga lösningsmedel.
9. **Jörgen Engström och Rasmus Bjurström:**  
Exposition för metylenklorid. Halt i underhudsfett.
10. **Ann-Sofie Kindblom, Ann Nordström och Ingvar Holmér:**  
Värmebelastning i stillasittande arbete.
11. **Per Gustavsson:**  
Diisocyanater. En litteraturstudie över medicinska och toxikologiska erfarenheter.
12. **Ann Enander, Ann-Sofie Ljungberg och Ingvar Holmér:**  
Arbete i kylrum.

- 1978: 1. **Ingvar Lundberg:**  
Antimon. En litteraturstudie över medicinska och toxikologiska erfarenheter.
2. **Anders Jansson:**  
Bestämning av infångningsförmåga — punktutsug till en slagborrmaskin.
3. **Exposition för xylen**  
**Irma Åstrand, Jörgen Engström och Per Övrum:**  
I. Upptag, distribution och elimination hos människa  
**Jörgen Engström och Rasmus Bjurström:**  
II. Koncentration i underhudsfett  
**Francesco Gamberale, Görel Annwall och May Hultengren:**  
III. Effekter på centralnervosa funktioner.
4. **Lars Olander:**  
Dragskåp. Funktion—Installation — Handhavande
5. **Åsa Kilbom:**  
Lungfunktion och arbetsförmåga hos dammexponerade individer med och utan silikos i tidigt stadium.  
**Åsa Kilbom, Olof Vesterberg och Alf Askergrén:**  
Alfa-1-antitrypsin i serum och rökvanor hos dammexponerade individer med och utan silikos.
6. **Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 4. Gasbägs svetsning i aluminium och aluminiumlegeringar.**  
**Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Tom Bellander och Hans Hayenhjelm:**  
I. Kartläggning av luftföroreningar.  
**Bengt Sjögren och Åke Swensson:**  
II. Medicinsk undersökning.
7. **Sven Alenius, Per Höjerdal:**  
Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga. Mätmetod och resultat.
8. **Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 5. Svetsning i rostfritt stål med metallbägs svetsning och gasbägs svetsning.**  
**Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne och Tom Bellander:**  
I. Kartläggning av luftföroreningar.  
**Bengt Sjögren och Åke Swensson:**  
II. Medicinsk undersökning av svetsare. Metallbägs svetsning i rostfritt material.

ARBETE & HÄLSA 1979:24

NORDISKA EXPERTGRUPPEN  
FÖR  
HYGIENISK GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

6.

ORGANISKT BLY

C.H. Nordman, M.D.  
Oktober, 1978

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Nils Lundgren  
Redaktionskommitte: Francesco Gamberale, Gösta Lindstedt,  
Åke Swensson, Ulf Ulfvarson och Irma Åstrand

Nordiska Ministerrådet beviljade, efter förarbete av en arbetsgrupp fr o m år 1977 anslag för ett projekt att ta fram och värdera föreliggande litteratur till ett dokumentationsunderlag för fastställande av hygieniska gränsvärden. För att leda detta arbete bildades en expertgrupp med följande medlemmar:

Åke Swensson, ordf	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Stockholm
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet Hellerup
Sven Hernberg	Institutet för Arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Riis Simonsen	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Ulf Ulfvarsson	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Stockholm
Harri Vainio	Institutet för Arbetshygien Helsingfors

Målsättningen skulle vara att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-respons resonemang att läggas till grund för diskussion om ett hygieniskt gränsvärde. Expertgruppen skulle däremot inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid arbetsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Värdering av det insamlade materialet och utarbetandet av ett preliminärt dokumentutkast, som utgjort underlag för expertgruppens ställningstaganden, har utförts på expertgruppens uppdrag vid instituten i de olika länderna på gruppdeltagarnas ansvar.

Endast sådana artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion återopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/volym eller massa, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Vid expertgruppens sammanträde 11.11.1977 beslöts att en värdering av underlaget för ett gränsvärde för oorganiskt bly skulle göras och att detta arbete skulle utföras av Institutet för Arbetshygien, Helsingfors.

Värdering av det insamlade litteraturmaterialet och sammansättning av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av C.H. Nordman, M.D., Institutet för Arbetshygien.

Dokumentförslaget diskuterades vid expertgruppens möten 1978-05-11 och 1978-09-06 samt antogs efter bearbetning vid gruppens möte 1978-12-09--08 i sin nuvarande form.

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND	8
ANVÄNDNINGSMRÅDEN	8
FYSIKALISKA OCH KEMISKA EGENSKAPER	8
TOXIKOLOGI	9
1. METABOLISK MODELL	9
1.1. Upptag	9
1.1.1. Andningsorganen	10
1.1.2. Mag-tarmkanalen	10
1.1.3. Huden	10
1.2. Distribution	11
1.3. Biotransformation	11
1.4. Eliminering	11
1.5. Biologiska halveringstider	12
1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen	12
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	12
3. ORGANEFFEKTER	13
3.1. Hud och slemhinnor	13
3.2. Andningsorganen	13
3.3. Blod och blodbildande organ	13
3.3.1. Hemoglobinsyntesen	13
3.3.2. Cirkulerande erythrocyter	15
3.4. Neurologiska effekter	15
3.4.1. Centrala nervsystemet	15
3.4.2. Perifera nervsystemet	16
3.5. Njurur	16
3.6. Lever	17
3.7. Mag-tarmkanal	17
3.8. Hjärta och blodkärl	17
3.9. Endokrina effekter	18
3.10. Reproduktionsorgan	18
3.11. Teratogena effekter	19
4. ALLERGISKA EFFEKTER	19

5.	GENOTOXISKA EFFEKTER	19
5.1.	Mutationer i modellsystem	19
5.2.	Kromosomskador	19
6.	KANCEROGENA EFFEKTER	21
7.	FAKTORER SOM KAN PÅVERKA BLYETS TOXICITET	21
8.	EXPONERINGSINDIKATORER	22
8.1.	Blykoncentrationen i luft	22
8.2.	Biologiska indikatorer	23
8.2.1.	Blykoncentrationen i blod	23
8.2.2.	Blykoncentrationen i urin	23
8.2.3.	Blykoncentrationen i vävnader	23
9.	EFFEKTINDIKATORER	24
9.1.	Delta-aminolevulinsyradehydratas i erythrocyterna	24
9.2.	Protoporfyrin IX i erythrocyterna	24
9.3.	Aminolevulinsyroutsöndring i urinen; koproporfyrinutsöndring i urinen	24
9.4.	Hemoglobinkoncentrationen	25
9.5.	Ledningshastigheten i perifera nerver	25
9.6.	Psykologisk- och prestationstestning	25
10.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	26
10.1.	Dos-effektsamband	26
10.1.1.	ALAD i erythrocyter	26
10.1.2.	Protoporfyrin IX i erythrocyterna	26
10.1.3.	ALA-utsöndringen i urinen	26
10.1.4.	Koproporfyrinutsöndringen i urinen	26
10.1.5.	Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATP'as i erythrocyterna	26
10.1.6.	Glutationkoncentrationen	27
10.1.7.	Hemoglobinkoncentrationen	27
10.1.8.	Centrala nervsystemet	27
10.1.9.	Perifera nervsystemet	28
10.1.10.	Effekter på njurarna	29
10.2.	Dos-respons samband	29
11.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	34
11.1.	Olika effekters betydelse	34
11.1.1.	Hämning av ALAD i erythrocyterna	34
11.1.2.	Ökning av protoporfyrin IX i erythrocyterna	34

11.1.3.	Ökning av ALA och CP i urinen	34
11.1.4.	Effekter på de cirkulerande erythrocyterna	34
11.1.5.	Neurologiska effekter	35
11.1.6.	Effekter på reproduktionsorganen	35
11.1.7.	Kancerogena, mutagena och teratogena effekter	35
11.2.	Mått på exponering	36
11.2.1.	Blykoncentrationen i luft	36
11.2.2.	Biologiska effekter	36
11.3.	Värdering av hälsorisk vid olika exponeringsgrader	37
12.	SAMMANFATTNING	40
13.	SUMMARY	40
14.	LITTERATURFÖRTECKNING	41
Appendix I.	Hygieniska gränsvärden för oorganiskt bly (som Pb) i olika länder	52
Appendix II.	Provtagning och analysmetoder	53



BAKGRUND

ANVÄNDNINGSSOMRÅDEN

En stor grupp yrken och arbetsprocesser är förenade med exponering för bly av olika grad. Sådana är t ex arbete i primära eller sekundära blysmältverk, ackumulatorindustri, svetsning eller brännskärning av metaller målade med blyhaltig färg och tillverkning av metaller målade med blyhaltig färg och tillverkning av alkylblyföreningar. Tabell 1 ger en sammanfattning av yrken och arbetsområden där exponering för bly förekommer samt en grov värdering av exponeringsgraden.

FYSIKALISKA OCH KEMISKA EGENSKAPER

Bly (Pb)

Molekylvikt: 207,19 (4 isotoper 204, 206, 207, och 208)

Smältpunkt: 327,5 °C

Kokpunkt: 1 740 °C

I sina oorganiska föreningar har blyet vanligen oxidationstalet +2 men förekommer även med oxidationstalet +4. Metalliskt bly är mycket svårslösligt i vatten men löser sig i salpetersyra (HNO<sub>3</sub>) och koncentrerad svavelsyra (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). De flesta oorganiska bly(II)salter är svårslösta (t ex blyulfid och oxider) med undantag av nitrat, klorat och i någon mån klorid. Olösliga är också vissa salter som bildas med organiska syror, t ex blyoxalat. Uppgifter om de olika oorganiska blyföreningarnas fysikaliska och kemiska egenskaper kan erhållas i t ex Handbook of Chemistry and Physics (130).

Omvandlingsfaktor: 1 µg/100 ml = 0,04826 µmol/l  
1 µmol/l = 20,719 µg/100 ml

Tabell 1. Arbeten förenade med risk för blyförgiftning (44)

Högriskarbeten	Moderat/lågriskarbeten
Primär och sekundär blysmältning	Blygruvarbete
Svetsning och brännskärning av metall målade med blyhaltig färg	Rörarbete
Fartygsnedskrotning	Kabeltillverkning
Gjuteriarbete (icke järn)	Typgjutning i tryckerier
Akkumulatortillverkning	Stereotypsättning
Tillverkning av blyhaltig färg	Blygjutning
Sprutmålning	
Manuell blandning av blystabilisatorer till poly(vinyl)klorid	Bilreparationsarbeten
Manuell blandning av kristallglasmassa	Ammunitionstillverkning
Blästring eller skrapning av metall målade med blyhaltig färg	Porslinstillverkning
Bränning av emalj	Glastillverkning
Reparation av bilkyllare	Svetsning (tillfälligtvis)

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

Oorganiska blyföreningar kan upptas i kroppen genom lungorna och mag-tarmkanalen. Vissa föreningar absorberas i mindre omfattning genom huden. Vid yrkesmässig exponering är upptaget genom lungorna dominerande. Den icke-yrkesmässiga exponeringen av befolkningen sker huvudsakligen via födan.

1.1.1. Andningsorganen. Vid viloadning är depositionen av blypartiklar störst (ca 60 %) vid en partikelstorlek på 1  $\mu\text{m}$  och minst (ca 40 %) vid en partikelstorlek på 0,1  $\mu\text{m}$ . En ökad ventilation minskar depositionsgraden (80). Större partiklar deponeras i högre grad i de övre andningsvägarna än små partiklar (57). Partiklar, som deponeras i svalg, trachea och bronker kan transporteras till svalget genom den mucociliära mekanismen varefter de normalt nedsväljes.

Få undersökningar har gjorts för att fastställa absorptionen av inhalerat bly, d v s den mängd som upptas i blodet. En variationsvidd för absorptionen, baserade sig på undersökningar av Kehoe (57) och Nozaki (80) citeras ofta, nämligen 30 - 40 % av den inhaleda dosen. Denna variationsvidd överensstämmer i stort sett med ICRP's lungmodell (118). Partikelns storlek och kemiska sammansättning är faktorer som påverkar absorptionsgraden men som sällan tagits i beaktande.

1.1.2. Mag-tarmkanalen. Allmänt antas den gastrointestinala absorptionen av bly hos människa vara av storleksordningen 5 -10 % (54, 73, 131) men även en större variationsvidd har angetts (1,3 - 16 %) (49).

Betydelsen av den gastrointestinala absorptionen för yrkesmässigt exponerade individer är inte helt klarlagd. Man vet inte hur stor del av den inhaleda blymängden som blir nedsväld och hur stor del av det nedsvälda som absorberas.

1.1.3. Huden. Vissa undersökningar har gett vid handen att blysåpor kan resorberas genom intakt hud (27, 47, 128). Den absorberade mängden är emellertid så liten att den kan förbises vid diskussion av hälsorisk.

## 1.2. Distribution

Bly distribuerat i organ och vävnader kan indelas i en mobil fraktion (i blod och mjukvävnader) och en stabil fraktion (väsentligen i ben). I blodet är ca 95 % av blyet bundet till erythrocyterna. Medelvärde för bly i blod för icke yrkesmässigt exponerade befolkningsgrupper i Norden ligger omkring 0,5  $\mu\text{mol/l}$  (ca 10  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (39, 41, 79, 82). Bly ackumuleras i ben med stigande ålder vilket inte är fallet med mjukvävnader eller blod (131). I 60 - 70 år gamla personer med normal blyexponering (icke yrkesmässig) finner man en total mängd bly (body burden) som överstiger 200 mg av vilket ca 95 % finns i skelettet (31). Blydepån i skelettet avspeglar upptaget över lång tid medan mjukvävnader och blod avspeglar den närmast föregående tidens upptag. Transport av bly över placentan sker praktiskt taget utan hinder och det har påvisats att fetalt blod innehåller i det närmaste lika mycket bly som moderns (65). Distributionen av bly i fostret är identisk med distributionen i fullvuxna (131). Bly penetrerar hjärn-blod barriären, men hjärnan ackumulerar inte bly nämvärt (8, 99).

## 1.3. Biotransformation

Oorganiskt bly biotransformeras inte i organismen.

## 1.4. Eliminering

Absorberat bly utsöndras till 75 - 80 % i urinen, väsentligen genom glomerulär filtrering (88, 120, 129). Övriga utsöndringsmekanismer är gastrointestinal sekretion (möjligen ca 15 %) och utsöndring via hår, naglar, samt svett (<8 %). Utsöndringen i bröstmjölken anges kunna vara 0,06  $\mu\text{mol/l}$  (12  $\mu\text{g}/\text{l}$ ) utan yrkesmässig exponering (72). Den biliära utsöndringen liksom den fraktion som eventuellt återupptas i tarmen är okänd.

1.5. Biologiska halveringstider

Uträkningar av den biologiska halveringstiden för bly stöder sig till största delen på isotopundersökningar utförda på ett par frivilliga personer (88). I stort sett kan blyet i kroppen indelas i två fraktioner vilka skiljer sig från varandra beträffande sin stabilitet. Bly i blod, mjukvävnader, samt en lätt utbytbar fraktion i ben har en halveringstid på omkring 20 dygn, medan den stabila fraktionen i ben anses ha en biologisk halveringstid på ca 10 år eller mera (77, 88, 119).

1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen

Den gastrointestinala blyabsorptionen är sannolikt högre hos barn än hos vuxna. Barn i åldern 3 mån - 8 1/2 år rapporterades absorbera ca 50 % (4) vilket vida överskrider det som anses normalt för vuxna (jfr sektion 1.1.2.). En låg kalcium- eller järnhalt i dieten ökar blyabsorptionen liksom även en fosforfattig kost (113, 114). Tillägg av protein till kosten ökar absorptionen hos råttor (70).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Toxikologiskt sett anses förmågan att binda sulfhydrylgrupper vara betydelsefull. På grund av den rikliga förekomsten av lättillgängliga ligander på cellmembranens yta bindes bly snabbt där, och flere av de toxiska effekterna är därför membraneffekter. Om effekterna av den del av blyet som penetrerar cellmembranen vet man mindre. Eventuellt påverkar bly mitokondriella funktioner. Bindningen till olika ligander ligger som grund för blyets hämmande verkan på ett flertal enzymer.

3. ORGANEFFEKTER

Blyets effekter utlöses huvudsakligen i de blodbildande organen och nervsystemet. Effekter på övriga organ eller system förekommer och har i korthet diskuterats men dessa kan sällan relateras till exponeringsgraden och är därför svåra att utnyttja vid diskussion om hygieniska gränsvärden

3.1. Hud och slemhinnor

Dålig munhygien förorsakar utfällning av blyulfid på tandköttet. Denna så kallade "Burtonian lead line" är inte ett symptom på blyförgifning utan endast ett tecken på blyexponering.

3.2. Andningsorganen

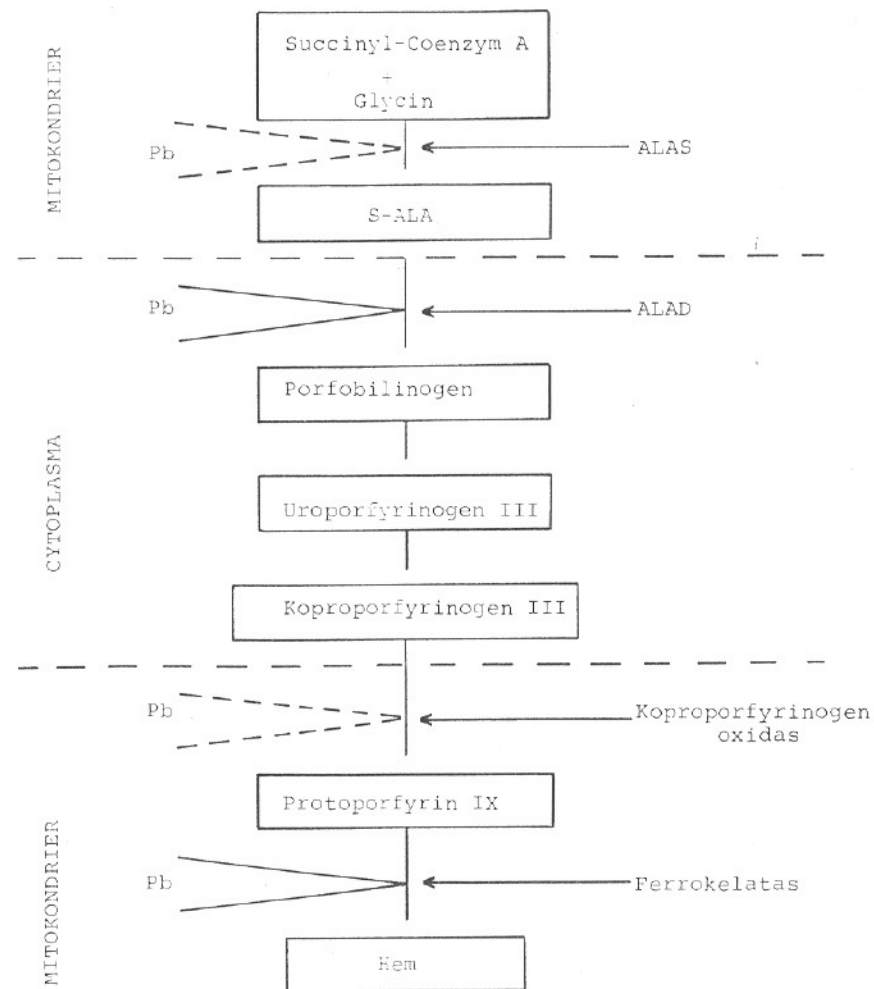
De exponeringsnivåer som här kan anses aktuella ger inga effekter från andningsorganen.



3.3. Blod och blodbildande organ

När klinisk anemi förekommer är den vanligen moderat, hemoglobinet (Hb) rör sig kring 5,0 - 7,5 mmol/l (80 - 120 g/l), mikro- eller normocytär. Blyanemin karakteriseras av en gråaktig blekhet som är betydligt mera uttalad än vad graden av anemi förutsätter. Anemin beror dels på hämning av hemsyntesen, dels på förkortad erythrocytlivslängd.

3.3.1. Hemoglobinsyntesen. Bly kan störa hematopoesen i flere olika skeden. De toxikologiskt viktigaste är hämningen av vissa enzyms aktivitet. Vëldokumenterade är hämningen av enzymen delta-aminolevulinsyradehydratas (ALAD) och ferrakelatas (hemsyntetas) (Fig 1). Hämningen av dessa enzymer resulterar i en ackumulering av enzymsubstraten, d v s delta-aminolevulinsyra (ALA) i serum och urin respektive protoporfyrin IX (PP) i erythrocyterna.

Fig. 1. Schematisk framställning av blyinterferens i hemsyntesen



Pb  = verifierad blyinterferens  
 Pb  = osäker blyinterferens

ALAD = aminolevulinsyra dehydratas (porfobilinogen syntetas)  
 ALAS = aminolevulinsyra syntetas  
 Koproporfyrinogenoxidas (koproporfyrinogen dekarboxylas)  
 Ferrokeltas (hemsyntetas)

Dessa två fynd är tidiga tecken på en reaktion på blyupptaget (44, 131).

In vitro experiment har påvisat att relativt höga koncentrationer av bly hämmar ALA syntetas (ALAS) aktiviteten, medan in vivo försök däremot antytt en ökad ALAS aktivitet och en ökning av glycininkorporeringen. Inte heller är det helt klarlagt huruvida ackumuleringen av koproporfyrin III i urinen (U-CP) beror på en hämning av enzymet koproporfyrinogen oxidas, vilket in vitro resultat har antytt, eller på andra faktorer (77, 131).

In vitro experiment har visat att inkorporeringen av glycin i globin hämmas av bly vilket kan tyda på att syntesen av hemoglobinets proteindelen likaså är störd (55).

3.3.2. Cirkulerande erythrocyter. Bly förkortar erythrocyternas levnadstid. Vid kronisk blyförgiftning är erythrocyternas livstid normalt endast måttligt minskad och ytterst sällan under 60 dygn (normal livstid för erythrocyter är ca 125 dygn). Det faktum att bly hämmar enzymet  $Na^+ - K^+ - ATP$ 'as kan förklara den förkortade livslängden (44).

3.4. Neurologiska effekter

3.4.1. Centralt nervsystemet. Yrkesförvärvad blyenkefalopati är synnerligen ovanlig i de Nordiska länderna. Den kan förekomma både i akut och kronisk form. I akut form kan den föregås av en försämring av koncentrationsförmågan eller minnet, depression, irritation, huvudvärk, svindel och tremor. Symptomen försvåras vid fortskridande enkefalopati och inkluderar då svårt illamående, apati, dåsighet, stupor och coma. Förloppet kan vara långsamt eller snabbt. Enkefalopati hos barn uppvisar en mortalitet på ca 5 %, medan ca 25 % av de som tillfrisknar beräknas få en permanent hjärnskada. Sena symptom och sequelae kan utgöras av mental hämning, epilepsi, kortikal atrofi, och blindhet (44).

Det är synnerligen svårt, om inte omöjligt, att skilja på kliniska symptom på kronisk enkefalopati och symptom förorsakade av en tidigare episod av akut enkefalopati. Typiska fynd vid kronisk enkefalopati i sin subkliniska form är långsamt utförande av tester, psykomotoriska störningar, störning i intelligensfunktioner och förändringar i personligheten (44).

- 3.4.2. Perifera nervsystemet. Oorganiskt bly har en toxisk inverkan på perifera nervsystemet. Vid stark exponering manifesterar sig dessa effekter som svaghet i extensorerna varvid de mest utnyttjade muskelgrupperna påverkas starkast. Sålunda är effekten huvudsakligen riktad mot de motoriska neuronerna medan de sensoriska är påverkade i lägre grad. Hyperestesi, analgesi, och anestesi har rapporterats. Patomorfologiska studier vid experimentell blyneuropati har visat segmentell degeneration i myelinskidan liksom även axonal degeneration. Den känsligaste tekniken att avslöja subkliniska effekter på perifera nervsystemet är i detta nu mätning av nervledningshastigheten hos speciellt de långsamma fibrerna av motoriska nerver (5, 15, 108, 110). Elektromyografiska undersökningar har visat, att ett minskat antal motoriska enheter deltar vid maximal kontraktion, samt fibrillära kontraktioner (1, 108).

3.5. Njurar

Njurarna kan påverkas av bly på olika sätt. En reversibel typ av blyeffekt yttrar sig som generaliserad aminosyrauri, hypofosfatemi, hyperfosfaturi, och glykosuri. Denna effekt reflekterar skada på proximala tubuli och har rapporterats bland barn med lätta blysymptom och bland yrkesmässigt exponerade arbetare (131).

Långvarig och höggradig exponering för bly kan resultera i irreversibel nefropati. En höggradig exponering för bly under barndomen sattes i samband med en onormalt hög incidens av och

dödlighet i kronisk interstitiell nefrit i Queensland (29, 42, 43, 81). Latensperioden för dessa fall var 10 - 30 år innan njurinsufficiensen blev manifest. I litteraturen finns uppgifter om samma sjukdom som resultat av höggradig exponering av vuxna under vanligen mer än 10 år (2, 22, 66).

3.6. Lever

Blyets inverkan på leverfunktionerna är föga känd. Dodić et al (26) rapporterade störd leverfunktion hos patienter intagna på sjukhus för blyförgiftning. Leverstörningarna var vanligare bland de patienter som hade en svår förgiftning. Cooper et al (18) rapporterade en förhöjning av S-ASAT hos 301 arbetare sysselsatta med smältning och raffinering av bly.

3.7. Mag-tarmkanal

Vid blyförgiftning hör vanligen symptom från mag-tarmkanalen till bilden. Tidiga symptom på blyförgiftning är aptitförlust, obehag i maggropen, förstoppning men ibland diarré (44). Kolik är ett välkänt symptom på manifest förgiftning som beror på spasm i tarmens glatta muskulatur. En liknande spasm i arteriölmuskulaturen gör att koliken ofta följs av blekhet i ansiktet, övergående blodtrycksförhöjning och nedsatt glomerulär filtration (44, 77, 131).

3.8. Hjärta och blodkärl

Kunskaper om blyets inverkan på det kardiovaskulära systemet är begränsade. Vid akut blyenkefalopati ökar kapillärernas permeabilitet. Vid långvarig exponering för höga koncentrationer har arteriosklerotiska förändringar i njurarna konstaterats. Både hypertoni och hypotoni kan förekomma vid akut blyförgiftning (131).

En ökad mortalitet i cerebrovaskulära sjukdomar bland arbetare som blivit exponerade för bly under de 25 första åren av detta sekel konstaterades av Dingwall-Fordyce & Lane (25). Det är högst sannolikt att exponeringen av dessa arbetare var av betydligt högre grad än vad som förekommer i Norden i dagens läge. Eftersom blodtrycksförhöjning är en essentiell faktor i cerebrovaskulära sjukdomar, har undersökningar senare gjorts för att utreda huruvida blodtrycksförhöjning är vanligare hos blyexponerade arbetare. Cramer & Dahlberg (21) kunde inte finna skillnader i blodtryck mellan blyexponerade arbetare och en kontrollgrupp. Motsättningarna i litteraturen vad blodtryck och bly beträffar beror sannolikt på skillnader i exponeringsgrad.

### 3.9. Endokrina effekter

Störning av sköldkörtelfunktionen och binjurfunktionen har rapporterats. En del rapporter tyder på att bly kan påverka tryptofanmetabolismen, men litteraturen är inte helt enig därom (131).

### 3.10. Reproduktionsorgan

Äldre litteratur beskriver missfall bland blyexponerade kvinnor (83, 86). Nyligen rapporterades B-Pb nivån (medelvärde 1,3  $\mu\text{mol/l}$ , 26,0  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) hos mödrar med prematur födsel vara högre än hos mödrar med normal förlossningstid (medel B-Pb 0,6  $\mu\text{mol/l}$ , 13,1  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ). Likaså hade mödrar med för tidig fosterhinne-ruptur en högre B-Pb nivå. Orsaken till den högre blyabsorptionen framgick inte ur rapporten (30). Lancranjan et al (64) har beskrivit minskad fertilitet hos män exponerade för bly. En ökad hypospermi, astenospermi och teratospermi konstaterades. Effekten antogs bero på en direkt verkan på gonaderna. De rapporterade effekterna på reproduktionsorganen kräver en uppföljning innan en slutgiltig värdering kan göras.

### 3.11. Teratogena effekter

Litteraturens uppgifter om blyets teratogena effekter hos människor är synnerligen sparsamma (133). Ett fall finns dokumenterat där ett barn led av neuromuskulära förändringar och tillväxthämning vilka ansågs kunna bero på ett högt blyintag hos modern (85). Intravenösa injektioner av blyulfat, acetat, och nitrat åt gravida hamstrar resulterade i missbildningar. Blysalter har också rapporterats ha teratogena effekter på kycklingembryon (31).

### 4. ALLERGISKA EFFEKTER

Allergiska effekter har inte rapporterats i samband med exponering för oorganiskt bly.

### 5. GENOTOXISKA EFFEKTER

#### 5.1 Mutationer i modellsystem

Det finns få rapporter som tyder på mutagena egenskaper hos oorganiskt bly. Sirover & Loeb (111, 112) testade bl a bly(II)-kloridens ( $\text{PbCl}_2$ ) förmåga att påverka DNA-kopieringens noggrannhet, varvid en ökning av felfrekvensen konstaterades. Därtill minskade DNA-syntesen.

#### 5.2. Kromosomskador

Ett flertal undersökningar har gjorts för att utreda om yrkesmässig blyexponering innebär en ökad risk för kromosomaberrationer. Resultaten är fortfarande delvis kontroversiella. In vitro och in vivo undersökningar av humana perifera lymfocyter visade inga bevis för att bly inducerar kromosomaberrationer (98). Ett par forskarlag har rapporterat aberrationer

hos individer med B-Pb värden på 1,8 - 3,6  $\mu\text{mol/l}$  (38 - 75  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (32, 101). Det ena forskarlaget kunde inte i en senare undersökning bekräfta sina fynd (100). O'Riordan & Evans (84) och Bauchinger et al (10) fann inga aberrationer hos personer sysselsatta med fartygsnedskrotning respektive trafikdirigering. DeKnudt et al (24) rapporterade emellertid ett ökat antal aberrationer hos 14 arbetare med tecken på blyförgiftning. Dessa hade varit exponerade för kadmium och zink, förutom bly, men författarna ansåg närmast att blyexponeringen förorsakat aberrationerna. Också Bauchinger et al (9) fann ett ökat antal aberrationer hos 24 manliga arbetare sysselsatta med zinkelektrolys. Liksom beträffande den av DeKnudt et al (24) beskrivna gruppen hade även denna grupp varit exponerade för både bly, kadmium och zink, men dessa författare ansåg närmast kadmium skyldig till aberrationerna. Möjligheten av en synergistisk effekt av flera metaller framfördes också. Nyligen rapporterade Nordenson et al (78) en signifikant ökning av antalet kromosomaberrationer i en grupp på 6 arbetare med B-Pb värden över 2,4  $\mu\text{mol/l}$  (50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). Kromatidaberrationer noterades i en ökad frekvens hos 16 arbetare med B-Pb på 1,2 - 2,4  $\mu\text{mol/l}$  (25 - 50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) medan fynd av typen "gaps" var signifikant vanligare i en grupp på 4 arbetare med B-Pb under 1,2  $\mu\text{mol/l}$  (25  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) än hos oexponerade arbetare. Möjligheten av samtidig exponering för andra metaller (närmast arsenik) hade inte närmare diskuterats av författarna. I en annan undersökning fann Sarto et al (96) att kromosomaberrationer var vanligare i en grupp på 20 blyexponerade arbetare (B-Pb värden 2,6 - 4,8  $\mu\text{mol/l}$ , 53 - 100  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) än i en lika stor grupp av icke exponerade.

Ökad frekvens av kromosomaberrationer har påvisats i leukocyt-kulturer från möss som fått en tillsats av 1 % blyacetat till kosten (71).

## 6. KANCEROGENA EFFEKTER

Ett fåtal undersökningar har försökt klargöra huruvida oorganiska blyföreningar förorsakar cancer hos människan. Dingwall-Fordyce & Lane (25) kunde inte påvisa någon ökad dödlighet i maligna tumörsjukdomar bland blyexponerade arbetare. I en senare undersökning av sammanlagt 7 032 arbetare i blysmältverk och ackumulatorfabriker har en viss ökning av mortaliteten i maligna tumörsjukdomar rapporterats (statistik signifikans "nära 5 %-nivån"). Mortalitetsökningen kunde emellertid inte bindas vid oorganiskt bly då exponeringen för andra karcinogena ämnen hade förekommit i tillsvidare okänd omfattning (18, 19, 20).

Njurtumörer har påvisats hos möss och råttor som matats med en kost innehållande 100 eller 1000 mg/kg blyacetat (67, 126, 127) medan sådana tumörer inte hittades hos hamster som erhållit samma ämne i koncentrationen 100 eller 500 mg/kg i upp till 2 års tid (126). Njurtumörer rapporterades också hos råttor som erhållit blyacetat i sin kost i en koncentration om 1000 mg/kg (14). Blyoxid i kombination med benzo(a)pyrene tillfört intratrachealt en g/vecka i 10 veckors tid producerade lungadenom i 11 av 26 hamstrar medan enbart blyoxid eller benzo(a)pyrene inte förorsakade dylika tumörer (61). Intraperitoneal eller subkutan tillförsel av blyfosfat har också producerat njurtumörer hos råttor (91, 138).

## 7. FAKTORER SOM KAN PÅVERKA BLYETS TOXICITET

Barn förefaller absorbera mera bly från mag-tarmkanalen tydande på att låg ålder kan medföra en större känslighet för bly. Barn och kvinnor är känsligare för blyexponering vad avseende på ackumulering av protoporfyrin i erytrocyterna beträffar vilken hos dessa kategorier sker snabbare och börjar vid en lägre B-Pb nivå än hos vuxna män (131).



Järnbrist och bly har vardera en störande effekt på porfyrin-metabolismen i det skede där protoporfyrin IX omvandlas i hem, vilket kan resultera i en additiv effekt om järnbrist föreligger. Individer med vissa medfödda sjukdomar, som sickle-cell anemi och thalassemi, eller undernärda personer kan vara känsligare för bly. Likaså torde samtidig exponering för vissa andra ämnen, t ex alkohol, kunna öka känsligheten (131, 137).

## 8. EXPONERINGSINDIKATORER

Med dos avses vanligen den mängd bly som upptas av kroppen via lungor, magtarm-kanal, och hud. Det är naturligt att en exakt bestämning inte låter sig göras inom ramen för yrkes- eller omgivningshygien. Däremot kunde man bestämma exponeringsgraden genom att mäta blykoncentrationen i samtliga medier för vilka en individ exponeras (luft, mat, vatten, etc). Emellertid skulle inte heller en dylik arbetsdryg procedur nödvändigtvis avspegla den individuella dosen med någon större precision genom att individuella skillnader, t ex absorptionsgrad och andnings-voly m förblev obeaktade. Man måste därför ty sig till en eller flera mätbara variabler som avspeglar dosen eller exponerings-graden. Vid exponering för oorganiskt bly kan man välja mellan ett antal dylika exponeringsindikatorer vars för- och nackdelar i korthet diskuteras.

### 8.1. Blykoncentration i luft

Mätning av blykoncentrationen i luft utgör en viktig form av övervakning av arbetsplatshygien. Däremot är inte blyhalten i luft någon god indikator på upptagen dos. En orsak till detta är att blyintag från andra källor, t ex mat, dryck, och rökning, lämnas obeaktade. En annan orsak är att resorptionsgraden inte endast beror på blyhalten i luft, utan också på andra faktorer som partikelstorleken och lösligheten, graden av fysisk ansträngning i arbetet och proportionen som sväljes och absorberas från

mag-tarmkanalen. Dessa brister hos mätning av blyhalten i luft förklarar att försöken att korrelera blykoncentrationen i luft till koncentrationen i blod har varit föga framgångsrika (131, 137).

## 8.2. Biologiska indikatorer

8.2.1. Blykoncentrationen i blod (B-Pb). Efter att ha absorberats transporterats blyet till organen med blodströmmen. Man kan därför antaga att blykoncentrationen i blod reflekterar den absorberade mängden bly. Härigenom avspeglar B-Pb i allmänhet en färsk exponering för bly. En svaghet är att blykoncentrationen i blod också reflekterar en dynamisk jämvikt mellan blod och olika vävnader och påverkas sålunda av vävnadernas specifika affinitet för bly och rådande koncentrationsgradienter. Trots detta utgör i detta nu B-Pb den mest användbara indikatorn på dos.

8.2.2. Blykoncentrationen i urin (U-Pb). I likhet med B-Pb reflekterar U-Pb en exponering av relativt färskt datum. Som indikator är U-Pb mindre tillförlitlig än B-Pb. Sålunda kan man inte ta en normalutsöndring av bly i urinen som bevis på att exponeringsgraden är acceptabel.

Blyutsöndringen i urinen efter tillförsel av EDTA är en känslig indikator på ett förhöjt blyupptag och ger ett visst mått på blyhalten i de mobila depåerna. Den ger däremot ingen information om de stabila depåerna i skelettet. För rutinmässig övervakning är EDTA-metoden föga lämpad.

8.2.3. Blykoncentrationen i vävnader. Blyhalten i hår har använts som indikator för långtidsexponering, men p g a svårigheter att skilja på extern kontamination av håret och hårets blykoncentration är metodens användbarhet tillsvidare osäker. Blyhalten i tänder avspeglar en tidigare exponering. Denna kan ha sitt värde vid fastställandet av tidig exponering av barn, där mjölk-tänderna kan användas för analys. Blyhalten i skelettet är likaså en indikator på tidigare, långvarig exponering.



9. EFFEKTINDIKATORER

9.1. Delta-aminolevulinsyradehydratas i erythrocyterna (ALAD)

ALAD är den känsligaste indikatorn på blyeffekt. Den uppvisar en negativ korrelation till B-Pb, men vid B-Pb värden över ca 3,0 - 3,5  $\mu\text{mol/l}$  (60 - 70  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) närmar sig ALAD aktiviteten noll, vilket minskar metodens användbarhet vid B-Pb nivåer > 3,0  $\mu\text{mol/l}$  (60  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ).

9.2. Protoporfyrin IX i erythrocyterna (E-PP)

Vid bestämning av totala fria porfyriner (FEP) utgörs över 90 % av protoporfyrin IX (7). Protoporfyrin IX kan också bestämmas som zinkprotoporfyrinkomplex (ZPP). Protoporfyrinökningen i erythrocyterna är en känslig indikator på funktionsrubbnings vid blyexponering. Graden av rubbning visar god korrelation till log B-Pb upp till en B-Pb nivå på ca 3,4  $\mu\text{mol/l}$  (70  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). En fördel med denna effektindikator är att den avspeglar exponeringen för bly under de senaste 3 - 4 månaderna (3, 41, 97).

9.3. Aminolevulinsyrautsöndring i urinen (U-ALA); koproporfyrin-utsöndring i urinen (U-CP)

Både U-ALA och U-CP är indikatorer på en funktionsrubbnings vid blyexponering. Vardera visar en god logaritmisk korrelation till B-Pb värden börjande vid ett B-Pb värde på ungefär 1,9  $\mu\text{mol/l}$  (40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (39, 107). U-CP har rapporterats vara något känsligare än U-ALA (121).

9.4. Hemoglobinkoncentrationen (Hb)

En sänkning av hemoglobinkoncentrationen är en helt ospecifik effekt. För att kunna konstatera en lindrig sänkning av Hb-koncentrationen till följd av yrkesmässig blyexponering krävs en serie Hb-bestämningar (121).

9.5. Ledningshastigheter i perifera nerver

Denna undersökning lämpar sig inte för övervakning eller screening, men är en relativt känslig effektindikator som kan användas för att få fram skillnader mellan grupper utsatta för olika grad av blyexponering.

9.6. Psykologisk och prestationstestning

Dessa arbetsdryga metoder har i stort sett samma användningsområde som nervledningshastighetsmätningar.

10. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

För att kunna motivera yrkeshygieniska eller omgivningshygieniska gränsvärden bör man känna till sambandet mellan den erhållna dosen och intensiteten av en specificerad effekt hos en individ, här kallad dos-effekt sambandet, och sambandet mellan dosen och proportionen av en befolkningsgrupp som uppvisat en specificerad effekt, här benämnd dos-respons sambandet. Sällan finns det tillräckligt data för att erhålla en fullständig dos-effekt kurva och många effekter omnämnda i sektion 3 tillåter överhuvudtaget ingen korrelation till graden av exponering. För en del effekter kan man ange några punkter på dos-effektkurvan och i flere fall definiera den lägsta nivå där det har ansetts att en viss effekt har kunnat registreras.

Blykoncentrationen i blod (B-Pb) har som varande den bästa tillgängliga indikatorn på dos använts vid etablerandet av dos-effekt och dos-respons sambanden.

- 10.1. Dos-effekt samband
- 10.1.1. ALAD i erythrocyter. Det föreligger ett väletablerat negativt förhållande mellan ALAD aktiviteten i erythrocyterna och B-Pb upp till en B-Pb nivå på ca 3,0 - 3,5  $\mu\text{mol/l}$  (60-70  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (40, 45). Detta betyder att ALAD aktiviteten avtar med tilltagande B-Pb halt. Den lägsta B-Pb halten vid vilken ALAD-aktiviteten hämmas torde ligga under 0,5  $\mu\text{mol/l}$  (10  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (79).
- 10.1.2. Protoporfyrin IX i erythrocyter (E-PP). En stark positiv korrelation har påvisats mellan B-Pb och log E-PP hos yrkesmässigt exponerade arbetare (39, 41) liksom för andra befolkningsgrupper (87, 97). Korrelationen är god för B-Pb värden under 3,4  $\mu\text{mol/l}$  (70  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (137). Kvinnor och barn har vid samma B-Pb nivå högre protoporfyrinvärden än män och vid exponering stiger halten av PP snabbare hos dessa båda grupper. Hos fullvuxna män börjar E-PP öka vid en B-Pb nivå på ca 1,2 - 1,7  $\mu\text{mol/l}$  (25 - 30  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ), hos kvinnor och barn något tidigare, vid ca 1,0 - 1,5  $\mu\text{mol/l}$  (20 - 30  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (3, 93, 115).
- 10.1.3. ALA-utsöndringen i urinen (U-ALA). Logaritmen för U-ALA ökar linjärt med tilltagande B-Pb värden (39, 107). Denna effekt vidtar vid ett B-Pb värde på ca 1,9  $\mu\text{mol/l}$  (40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ).
- 10.1.4. Koproporfyrinutsöndringen i urinen (U-CP). En linjär korrelation föreligger också mellan U-CP och B-Pb (39). Ökning av U-CP vidtar vid ett B-Pb värde på ca 1,9  $\mu\text{mol/l}$  (40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (121).
- 10.1.5.  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP'as}$  i erythrocyterna. Effekten av bly på erythrocytmembranen inträffar sannolikt vid B-Pb värden överstigande 2,4 - 2,9  $\mu\text{mol/l}$  (50 - 60  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (131). En rapport har hävdats att en minskning av  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP'as}$  aktiviteten börjar redan vid ett B-Pb värde på 1,5 - 1,9  $\mu\text{mol/l}$  (30 - 40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (103).

- 10.1.6. Glutationkoncentrationen. Ett dos-effekt samband mellan B-Pb och sänkt glutationskoncentration i erythrocyterna har påvisats i ett par undersökningar (48, 92). I dessa rapporterades att denna effekt vidtar vid ett B-Pb på omkring 1,0 - 1,5  $\mu\text{mol/l}$  (20 - 30  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ).
- 10.1.7. Hemoglobinkoncentrationen (Hb). Lindrig sänkning av Hb rapporterades i en longitudinell undersökning av en grupp blyexponerade arbetare börja vid ett medelvärde för B-Pb av ca 2,4  $\mu\text{mol/l}$  (50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (121). Andra forskare har inte kunnat finna Hb-förändringar hos arbetare med B-Pb värden av samma storlek (94). Det anses osannolikt att mer än en obetydlig minskning av Hb - och än mindre en klinisk manifest anemi - kan inträffa vid B-Pb värden under 3,9  $\mu\text{mol/l}$  (80  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (137). Barn är känsligare vad Hb-sänkningen beträffar och man har ansett att en sådan kan inträffa vid en B-Pb nivå på ca 1,9  $\mu\text{mol/l}$  (40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (131).
- 10.1.8. Centrala nervsystemet (CNS). I allmänhet är barn känsligare än fullvuxna för bly också vad effekten på CNS beträffar. Man har på 70-talet försökt finna ett samband mellan mental efterblivenhet hos barn och exponering för bly. Det vanskliga i denna bevisföring har nyligen påtalats (28), och frågan måste anses obesvarad tillsvidare. En internationell expertgrupp, baserad på studier tillgängliga år 1975, konkluderade att möjligheten för dysfunktion i hjärnan ökar hos barn vid ett B-Pb värde överstigande 2,4  $\mu\text{mol/l}$  (50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) och hos fullvuxna vid 2,9 - 3,4  $\mu\text{mol/l}$  (60 - 70  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). Möjligheten av akut och kronisk enkefalopati ansågs öka hos barn vid B-Pb värden över 60  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  och hos vuxna eventuellt vid värden över 3,9  $\mu\text{mol/l}$  (80  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (131). Sedermera har fyra forskargrupper rapporterat en sänkning av den psykiska prestationsförmågan hos blyexponerade arbetare (34, 50, 89, 125). Samtliga använde omfattande testbatterier för mätning av den psykiska och visual-motoriska prestationsförmågan. De visual-motoriska funktions-

testerna och testerna mätande den perceptuella intelligensen var känsligast och avslöjade effekter ännu vid B-Pb halter under 2,9 - 3,4  $\mu\text{mol/l}$ , (60 - 70  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). Den tidsvägda medelblyhalten i blod korrelerade bättre till dessa effekter än den rådande blyhalten (50). Också subjektiva symptom från det centrala nervsystemet (trötthet, sömnstörningar, minnesnedsättning, tankspriddhet, oro, parestesier och svaghet i övre respektive nedre extremiteterna, samt svårighet att gå i mörker) var vanligare hos arbetare med B-Pb nivåer mellan 2,4 - 3,3  $\mu\text{mol/l}$  (50 - 70  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) än hos arbetare med B-Pb under 2,4  $\mu\text{mol/l}$  (50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (51).

- 10.1.9. Perifera nervsystemet. En negativ korrelation mellan B-Pb och perifera nervledningshastigheten har redovisats hos blyarbetare med en B-Pb variationsvidd på 0,10 - 3,52  $\mu\text{mol/l}$  (2 - 73  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (5). I en annan undersökning av 65 ackumulatorfabriksarbetare med B-Pb medelvärden mellan 1,01 - 3,19  $\mu\text{mol/l}$  (21 - 66  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (endast 3 medelvärden över 2,90  $\mu\text{mol/l}$  (60  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) registrerades ingen förändring i nervledningshastigheten (60). Seppäläinen et al (110) registrerade nedsatt nervledningshastighet hos arbetare vars B-Pb aldrig konstaterats överskrida 3,4  $\mu\text{mol/l}$  (70  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). I en mera detaljerad undersökning av 61 blyarbetare vars B-Pb veterligen inte överskridit 3,4  $\mu\text{mol/l}$  (70  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ), 17 arbetare vars B-Pb hade överstigit detta värde, och 34 icke exponerade, uppmätte Seppäläinen et al (109) ledningshastigheten i fem olika nerver. Ulnarnervens långsamma fibrer reagerade känsligast och visade en nedsatt ledningshastighet jämfört med kontrollgruppen redan hos arbetare vars högsta B-Pb varit 1,9 - 2,4  $\mu\text{mol/l}$  (40 - 49  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). I grupperna med högsta B-Pb på 2,4 - 2,9  $\mu\text{mol/l}$  (50 - 59  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) respektive 2,9 - 3,3  $\mu\text{mol/l}$  (60 - 69  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) konstaterades motsvarande skillnader i ledningshastigheten för ytterligare två nerver (n.medianus och n.tibialis posterior) (se även sektion 10.2.).

- 10.1.10. Effekter på njurarna. Data saknas för fastställandet av en exponeringsnivå som inverkar på njurarna. Sannolikt krävs långtids-exponering för höga blykoncentrationer motsvarande en B-Pb nivå över 3,5 - 3,9  $\mu\text{mol/l}$  (70 - 80  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) för att producera nefropati (131).

En summering av den lägsta B-Pb nivån vid vilken en viss effekt har rapporterats återfinns i Tabell 2.

- 10.2. Dos-respons samband

För de flesta effekter saknas data för erhållandet av ett dos-respons samband. Utgående från kalkyler utförda av Zielhuis (136) enades en internationell expertgrupp om dos-respons kurvor för ALAD-hämning, U-ALA och protoporfyrin-koncentration i erytrocyterna. Dessa dos-respons kurvor är beskrivna i Fig 2.

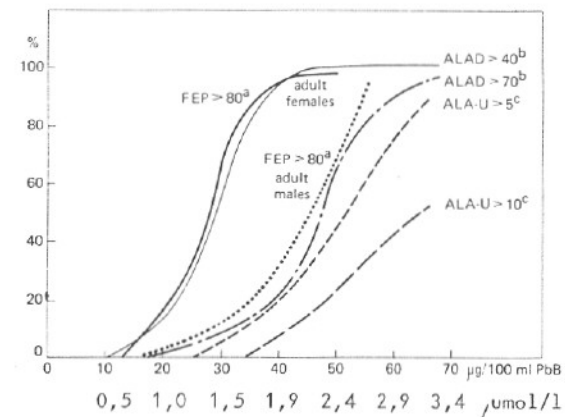
Dos-respons kurvorna i Fig 2 överensstämmer väsentligen med den dos-responstabell som "Second International Workshop Permissible Levels for Occupational Exposure to Inorganic Lead" enades om (137) och som återgivits i Tabell 3. Det i Tabell 3 angivna dos-respons sambandet för den perifera nervledningshastigheten baserar sig på preliminära resultat från den undersökning, utförd av Seppäläinen et al., som beskrivits på sida 28 och som senare har publicerats (109). Tabell 4 återger i summerad form det rapporterade dos-respons sambandet. Sålunda förefaller det vara möjligt att notera ett dos-respons samband för nervledningshastigheten börjande vid en B-Pb nivå på ca 1,9 - 2,4  $\mu\text{mol/l}$  (40 - 50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). Frekvensen av arbetare med onormala ledningshastigheter ökar då B-Pb överstiger 2,4  $\mu\text{mol/l}$  (50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). Moderata förändringar i nervledningshastigheten kan förväntas i upp till 50 % av exponerade arbetare med B-Pb värden på 3,4 - 3,9  $\mu\text{mol/l}$  (70 - 80  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ).

Tabell 2. Den lägsta B-Pb nivå vid vilken nedanstående effekter konstaterats (131)

Effekt	B-Pb		Befolknings- kategori
	$\mu\text{mol/l}$	( $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )	
ALAD hämning	<0,5	(<10)	barn; fullvuxna
Protoporfyrin IX	1,0 - 1,2	(20 - 25)	barn
Protoporfyrin IX	1,0 - 1,5	(20 - 30)	kvinnor
Protoporfyrin IX	1,2 - 1,7	(25 - 35)	män
Hämning av $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}^+ \text{as}$	1,5 - 1,9	(30 - 40)	allmän
U-ALA	1,9	(40)	barn; fullvuxna
U-CP	1,9	(40)	fullvuxna
Hemoglobinsänkning <sup>a)</sup>	1,9	(40)	barn
Perifer neuropati	2,4	(50)	fullvuxna
Hemoglobinsänkning <sup>a)</sup>	2,4	(50)	fullvuxna
Subtil hjärndysfunktion	2,4 - 2,9	(50 - 60)	barn
Subtil hjärndysfunktion	2,9 - 3,4	(60 - 70)	fullvuxna
Enkefalopati	2,9 - 3,4	(60 - 70)	barn
Enkefalopati	>3,9	(>80)	fullvuxna

<sup>a)</sup> ordet "anemi" i den ursprungliga tabellen (131) har utbytt mot "hemoglobinsänkning"

Fig 2. Dos-respons samband mellan B-Pb och ALAD, U-ALA, samt protoporfyrin IX i erythrocyterna (131)



a =  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  röda blodkroppar  
 b = hämning uttryckt i %  
 c = mg/l

Tabell 3. Blyinducerade effekter relaterade till B-Pb (131)

B-Pb nivån uttryckt i  $\mu\text{mol/l}$  ( $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )

	<0,9 (<20)	1,0-1,4 (21-30)	1,5-1,9 (31-40)	2,0-2,4 (41-50)	2,5-2,9 (51-60)	3,0-3,4 (61-70)	3,5-3,9 (71-80)
ALAD hämning	+	+(+)	++	++(+)	+++	+++	+++
PP ökning	-	+ <sup>a)</sup>	+	++	++(+)	+++	+++
U-ALA ökning	-	-	(+)	+	+	++	++(+)
U-CP ökning	-	-	-	+	+	++	++(+)
Sänkning av perifer nerv- lednings- hastighet	-	-	-	?	+	+(+)	++

- = ej förändringar; + = lindriga förändringar i en låg proportion av de exponerade; ++ = moderata förändringar hos upp till 50 % av de exponerade; +++ = markanta förändringar hos 50 % eller flere; a) = endast kvinnor; ( ) = gränsområde vad intensitet eller frekvens beträffar

Tabell 4. Antal onormala <sup>x)</sup> nervledningshastigheter (av 11 mätningar) hos blyexponerade arbetare med olika exponeringsgrad (enligt det högsta B-Pb värde som uppmätts) och proportionen arbetare uppvisande onormala ledningshastigheter uttryckt i procent (109)

Högsta B-Pb ( $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )	N	Antal onormala					Antal onormala $\geq 1$ %	Antal onormala $\geq 2$ %
		0	1	2	3	4		
Oexponerade (medel B-Pb = 11)	34	33	-	1	-	-	3	3
<40	3	2	1	-	-	-	..	..
40-49	11	8	3	-	-	-	27	0
50-59	28	19	5	2	1	1	32	14
60-69	19	11	5	2	-	1	42	16
>70	17	8	7	1	1	-	53	12

<sup>x)</sup> onormal = lägre än medelvärdet minskat med 2 SD för varje enskild nerv jämfört med laboratoriets referensmaterial

11. DISKUSSION OCH VÄRDERING

11.1 Olika effekters betydelse

Många effekter beskrivna i sektion 3, t ex blyenkefalopati och nefropati, utgör genom sin grava natur klara indikationer på försämrat hälsotillstånd. Dessa uppträder emellertid inte som solitära fenomen utan i samband med övriga och mätbara effekter. Däremot är flere av de biologiska effekter som uppträder i frånvaro av subjektiva symtom, speciellt de hematologiska och neurologiska tidiga effekterna, svåra att värdera i relation till deras hälsorisk.

11.1.1. Hämning av ALAD i erythrocyterna. Experimentellt har påvisats att hämning av ALAD i erythrocyterna åtföljs av en liknande effekt i övriga organ, t ex hjärnan och levern (131). Man har emellertid inte kunnat påvisa någon för människans hälsa skadlig följd av ALAD-hämningen. ALAD-aktiviteten är därför inte att betrakta som en hälsoindikator, men väl en känslig indikator på blyabsorption.

11.1.2. Ökning av protoporfyrin IX i erythrocyterna är en indikator på att hemsyntesen är störd, men det är osannolikt att en måttlig ökning har någon betydelse för hälsan.

11.1.3. Ökning av ALA och CP i urinen utgör vardera en indikator på blyeffekt och störning av hemsyntesen. Lätta förhöjningar har inte påvisats vara hälsovådliga.

11.1.4. Effekter på de cirkulerande erythrocyterna. En minskning av  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}'\text{as}$  och en förkortning av erythrocyternas levnadstid kan resultera i anemi. En minskning av den endogena glutationkoncentrationen i erythrocyterna kan inte bedömas i förhållande till sin eventuella betydelse för hälsan på basen av existerande data (137).

11.1.5. Neurologiska effekter. En tydligt nedsatt nervledningshastighet i mer än en perifer nerv kan anses vara ett förstadium till kliniskt manifesterad neuropati och bör därför betraktas som en potentiell hälsorisk.

Lindriga effekter på centrala nervsystemet kan avslöjas med rätt stor känslighet och specificitet genom psykologisk- och prestationstestning, förutsatt att ett tillförlitligt batteri av tester används. Dylika effekter är självfallet oacceptabla.

11.1.6. Effekter på reproduktionsorganen. En rapport om effekt av yrkesmässig blyexponering på mäns fertilitet föreligger. Man har även rapporterat ett samband mellan förhöjda blyvärden i moderns blod och prematur födsel. Dessa fynd kräver uppföljning innan en slutlig värdering kan göras.

11.1.7. Kancerogena, mutagena och teratogena effekter. Vissa oorganiska blyalter är kancerogena för möss och råttor.

I sin värdering av oorganiska blyföreningars kancerframkallande effekt hos människan konkluderade IARC år 1972 att det inte finns bevis för att bly skulle ha denna effekt (52). Bindande bevis för att bly skulle ha kancerogen effekt på människa saknas fortfarande. Nya undersökningar har emellertid tillkommit. Undersökningar (i modellsystem) av bly(II)kloridens inverkan på DNA-syntesen visade en minskning av själva syntesen. Kromosomaberrationer har förorsakats experimentellt hos djur genom blyexponering. Antalet rapporter om kromosomförändringar hos blyexponerade arbetare har ökat. Dessa tillåter ännu inte en slutgiltig hälso-riskvärdering utan kräver uppföljande undersökningar. Inte heller betydelsen av de registrerade effekterna är ännu känd. Typen av effekt bör emellertid betraktas som oönskad och potentiellt hälsovådlig.

De tillgängliga undersökningarna beträffande oorganiska blyföreningars teratogena effekt på människa tillåter inte en värdering. Teratogena effekter av olika blysalter har beskrivits hos hamster och kyckling.

11.2. Mått på exponering

11.2.1. Blykoncentrationen i luft. Behovet av kontinuerlig kontroll av arbetsplatsens luft är odiskutabelt. Blykoncentrationen ger en god uppfattning om den teknisk-hygieniska situationen på arbetsplatsen, och kan användas för att avgöra om och när personliga skyddsåtgärder som bärandet av skyddsmasker, bör tillgripas. Däremot har det visat sig svårt att enas om ett hygieniskt gränsvärde (137), vilket även framgår ur Appendix I över gränsvärden i olika länder. Vid framställandet av gränsvärden borde partikelstorleksdistributionen beaktas i högre grad än vad är fallet, liksom också i vilken kemisk form blypartiklarna uppträder. Vardera faktorn kan påverka graden av upptag, medan sistnämnda därtill påverkar toxiciteten.

11.2.2. Biologiska indikatorer. När det gäller arbetare exponerade för bly måste biologisk monitoring alltid användas. Härvid har man att tillgå ett stort antal mätbara variabler av vilka en del reflekterar den absorberade blymängden och andra den biologiska effekten av den absorberade mängden bly.

Som indikator på den erhållna dosen bly är blykoncentrationen i blod (B-Pb) bäst genom att den reflekterar det totala blyintaget oavsett tillförselsättet och korrelerar därtill väl till flere biologiska effekter. Blyutsöndringen i urin (U-Pb) är inte lika tillförlitlig som B-Pb.

ALAD aktiviteten i erythrocyter är den känsligaste biologiska effektindikatorn. Den lämpar sig t ex för screening av yrkesgruppers exponeringsgrad. Dess användbarhet minskar vid exponeringsgrader motsvarande en B-Pb nivå över 2,9  $\mu\text{mol/l}$  (60  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ).

Som indikation på biologisk effekt är protoporfyrin IX i erythrocyterna en användbar metod. ALA-utsöndringen i urin (U-ALA) eller alternativt koproporfyrinutsöndringen i urin (U-CP) är relativt okomplicerade tester som kan utföras med god precision. Vardera är något mindre känslig än protoporfyrin-metoden. Hemoglobinkoncentrationen är helt ospecifik men kan avspegla blyeffekt på hemoglobin-syntesen och de cirkulerande erythrocyterna. Hemoglobin-värdet måste bestämmas upprepade gånger för att vara användbart.

11.3. Värdering av hälsorisk vid olika exponeringsgrader

Eftersom B-Pb utgör vår mest tillförlitliga indikator på den absorberade mängden bly och därför indirekt på exponeringsgraden, kan en hälsoriskvärdering (utgående från Tabell 2 - 4 och Fig 2) göras genom att uppskatta intensiteten och/eller förekomsten av olika biologiska effekter vid olika B-Pb nivåer. Härvid bör möjligheten av ett 10 %:s metodfel vid B-Pb analysen beaktas. ALAD-aktiviteten i erythrocyterna är inte en kritisk effekt (11.1.1.) och har därför ej beaktats vid hälsoriskvärderingen.

B-Pb 2,9 - 3,4  $\mu\text{mol/l}$  (60 - 70  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). U-ALA utsöndringen överstiger 76  $\mu\text{mol/l}$  (10 mg/l) hos mer än 50 % av de exponerade, U-CP överstiger 153 nmol/l (100  $\mu\text{g}/1$ ) och PP i erythrocyterna 1,42  $\mu\text{mol/l}$  (80  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) hos större delen av de exponerade. Nedsatt nervledningshastighet kan uppmätas hos ca 50 % av de exponerade. Subtila förändringar i hjärnfunktionen och subjektiva symtom från CNS kan konstateras hos en del individer. Effekter som hemoglobinsänkning och förkortad erythrocytlivstid kan



uppträda. Såväl typen som intensiteten av effekterna vid denna exponeringsnivå är helt oacceptabel.

B-Pb 2,4 - 2,9  $\mu\text{mol/l}$  (50 - 60  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). De flesta exponerade har PP värden som överstiger normalpopulationens referensvärden och omkring 50 % uppvisar en markant ökning. Ca 30 - 50 % har en U-ALA utsöndring över 76  $\mu\text{mol/l}$  (10 mg/l). Hos en del (10 - 20 %) av de exponerade kan en nedsättning av nervledningshastigheten uppmätas i minst två nerver. Möjligheten av en skadlig inverkan med progredierande neuropati som följd av fortgående exponering kan inte uteslutas. Vid testning kan speciellt den perceptuella intelligensen och den visuomotoriska prestationsförmågan hos en del (ca 20 %) visa sig försämrade. Subjektiva symtom från CNS kan uppträda i ökande frekvens.

B-Pb 1,9 - 2,4  $\mu\text{mol/l}$  (40 - 50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). De flesta exponerade kvinnorna och ca 50 % av männen har PP värden som överstiger normalpopulationens referensvärden. U-ALA och U-CP utsöndringen är lindrigt förhöjt i en låg proportion (<20 %) av de exponerade. Nedsatt nervledningshastighet i ulnarnerven (vars ledningshastighet är lätt mätbar) kan uppmätas hos ca 1/4 av de exponerade. Hurvida denna B-Pb nivå utgör en hälsorisk för ett foster kan inte avgöras på basen av tillgängliga data.

B-Pb 1,5 - 1,9  $\mu\text{mol/l}$  (30 - 40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). En lindrig ökning av PP halten i erytrocyterna jämfört med normalpopulationens referensvärden kan noteras hos ca 90 % av kvinnorna och 20 % av männen. 10 - 20 % av de exponerade har en U-ALA utsöndring över 38  $\mu\text{mol/l}$  (5 mg/l) och ca 5 % överstiger 76  $\mu\text{mol/l}$  (10 mg/l).

B-Pb 1,5  $\mu\text{mol/l}$  (<30  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). Av de relevanta effekterna kan endast en lätt ökning av PP halten i erytrocyterna hos ca 1/3 av kvinnorna och ca 5 % av männen noteras.

I ett flertal länder har 0,15 mg/m<sup>3</sup> (Appendix I) rekommenderats som den högsta tillåtna koncentrationen av bly i arbetsplatsluften. En i detta sammanhang ofta citerad undersökning är Williams et al (132) i vilken arbetare utsatta för en exponeringsnivå på 0,15 mg/m<sup>3</sup> uppvisade ett B-Pb medelvärde på 2,9  $\mu\text{mol/l}$  (60  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ). En annan undersökning av ackumulatorindustriarbetare rekommenderade ett hygieniskt gränsvärde på ca 0,12 mg/m<sup>3</sup> (8 - 10 h/dag) för att U-CP nivån skulle hållas under 0,25  $\mu\text{mol/l}$  (50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) och 0,10 mg/m<sup>3</sup> för att U-Pb skulle hållas under 0,72  $\mu\text{mol/l}$  (150  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) (124). Nyligen har NIOSH (76) reviderat sina rekommendationer och härvid diskuterat (icke närmare specificerade) undersökningar som berör sambandet mellan bly i luft och blod. Man konkluderade härvid att ett årligt tidsvägt medeltal på 0,10 mg/m<sup>3</sup> eller lägre krävs för att B-Pb nivån skall ligga under 2,9  $\mu\text{mol/l}$  (60  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) hos mer än 90 % av arbetarna medan ett medeltal på 0,05 mg/m<sup>3</sup> eller lägre skulle hålla B-Pb nivån under 1,9  $\mu\text{mol/l}$  (40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) hos mer än 50 % av arbetarna.

Vid ställningstagandet till oorganiskt bly bör beaktas att ett hygieniskt gränsvärde för blyhalten i luft inte ensamt utgör ett tillräckligt skydd för exponerade. Vid exponering för oorganiskt bly bör individkontroll utövas genom biologisk monitorering. Härvid är, trots sina brister, B-Pb den bästa dosindikatorn. De effekter som vid diskussion om ett hygieniskt gränsvärde närmast bör ligga till grund för ställningstagandet är PP-halten i erytrocyterna, U-ALA, U-CP, perifera nervledningshastigheten och effekter på CNS. Tillgängliga uppgifter om effekt av bly på kromosomer räcker inte för erhållandet av ett dos-effekt eller dos-respons samband och tillåter heller inte en hälsoriskvärdering. För ett slutgiltigt ställningstagande till denna effekt krävs kompletterande undersökningar vilka bör ges hög prioritet.



12. SAMMANFATTNING

Dokumentet innehåller en kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för fastställande av ett hygieniskt gränsvärde för oorganiskt bly. Gränsvärdesdiskussionen bär baseras på protoporfyrinhalten i erytrocyterna, utsöndringen i urinen av aminolevulinsyra och koproporfyrin, perifera nervledningshastigheten samt effekter på centrala nervsystemet.

Nyckelord: Oorganiskt bly, hygieniskt gränsvärde, yrkesmässig exponering.

13. SUMMARY

Inorganic lead. Nordic Expert Group.

The document contains a review and an evaluation of selected literature on inorganic lead to be used as background for discussions of maximum permissible levels. This discussion ought to be based on the amount of erythrocyte protoporphyrin, the urinary excretion of aminolevulinic acid and coproporphyrin, the peripheral nerve conduction velocity and effects on the central nervous system.

In Swedish. 147 references.

Keywords: Inorganic lead, maximum permissible levels, occupational exposure.

14. LITTERATURFÖRTECKNING

1. ABBRITTI, G., PERTICONI, G.F., COLANGELI, C., CURRADI, F., CIANCHETTI, C., SIRACUSA, A. & MORUCCI, P. Piombo e neuropatia. Studio elettromiografico di 118 soggetti con diversa entità di assorbimento e di intossicazione da piombo. *Med.Lavoro*, 1977, 68, 412-430
2. ALBAHARY, C., RICHET, G., GUILLAUME, J. & MOREL-MAROGER, L. Le rein dans le saturnisme professionnel. *Arch.Mal.prof.*, 1965, 26, 5-19
3. ALESSIO, L., CASTOLDI, M.R., BURATTI, M., MARONI, M. & BERTAZZI, P.A. Behaviour of some indicators of biological effect in female lead workers. *Int.Arch.occup.Environ.Health*, 1977, 40, 283-292
4. ALEXANDER, F.W., DELVIS, H.T. & CLAYTON, B.E. The uptake and excretion by children of lead and other contaminants. In: *Proceedings of the International Symposium; Environmental Health Aspects of Lead*, Amsterdam, 2-6 October 1972. Luxembourg, Commission of the European Communities, 1973, 319-330
5. ARAKI, S. & HONMA, T. Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers. *Scand. J. Work environ. Health*, 1976, 4, 225-231
6. ASKEVOLD, R. Routine analysis of porphyrines in urine. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 1951, 3, 318-319
7. BALOH, R.W. Laboratory diagnosis of increased lead absorption. *Arch. environ. Health*, 1974, 28, 198-208
8. BARRY, P.S.I. & MOSSMAN, D.B. Lead concentrations in human tissues. *Br.J.ind. Med.*, 1970, 27, 339-351
9. BAUCHINGER, M., SCHMID, E., EINBRODT, H.J. & DRESP, J. Chromosome aberrations in lymphocytes after occupational exposure to lead and cadmium. *Mutat.Res.*, 1976, 40, 57-62
10. BAUCHINGER, M., SCHMID, E. & SCHMIDT, D. Chromosomenanalyse bei Verkehrspolizisten mit erhöhter Bleilast. *Mutat.Res.*, 1972, 16, 408-412
11. BERLIN, A., DEL CASTILHO, P. & SMEETS, J. European inter-comparison programmes. In: *Proceedings of the International Symposium; Environmental Health Aspects of Lead*, Amsterdam, 2-6 October 1972. Luxembourg, Commission of the European Community, 1973, 1033-1046

12. BERLIN, A., SCHALLER, K.H. & SMEETS, J. Standardization of ALAD activity determinations at the European level; Inter-calibration and applications. In: Proceedings of CEC-EPA-WHO International Symposium: Recent Advances in the Assessment of the Health Effects of Environmental Pollution. Paris, 24-28 June 1974. Luxembourg, Commission of the European Communities, 1975, 1087-1101
13. BONSIGNORE, D., CALISANO, P. & CARTASEGNA, C. Un semplice metodo per la determinazione della delta-amino-levulinico-deidratasei nel sangue. *Med.Lav.*, 1965, 56, 199-205
14. BOYLAND, E., DUKES, C.E., GROVE, P.L. & MITCHLEY, B.C.V. The induction of renal tumours by feeding lead acetate to rats. *Brit. J. Cancer*, 1962, 16, 283-288
15. CATTON, M.J., HARRISON, M.J.G., FULLERTON, P.M. & KAZANTZIS, G. Subclinical neuropathy in lead workers. *Brit.med.J.*, 1970, 2, 80-82
16. CERNIK, A.A. Determination of blood lead using a 4.0 mm paper punched disc carbon sampling cup technique. *Brit.J.ind.Med.*, 1974, 31, 239-245
17. CERNIK, A.A. & SAYERS, M.H.P. Determination of lead in capillary blood using a paper punched disc atomic absorption technique application to the supervision of lead workers. *Brit.J.ind.Med.*, 1971, 28, 392-398
18. COOPER, W.C., TABERSHAW, I.R. & NELSON, K.W. Laboratory studies of workers in lead smelting and refining. In: Proceedings of the International Symposium; Environmental Health Aspects of lead, Amsterdam, 2-6 October 1972. Luxembourg, Commission of the European Communities, 1973, 517-529
19. COOPER, W.C. & GAFFEY, W.R. Mortality of lead workers. *J.occup. Med.*, 1975, 17, 100-107
20. COOPER, W.C. Cancer mortality patterns in the lead industry. *Ann. N.Y. Acad.Sci.*, 1976, 271, 250-259
21. CRAMER, K. & DAHLBERG, L. Incidence of hypertension among lead workers. *Brit.J.ind.Med.*, 1966, 23, 101-104
22. DANILOVIĆ, V. Chronic nephritis due to ingestion of lead-contaminated flour. *Brit.med. J.*, 1958, 1, 27-28
23. DAVIS, J.R. & ANDELMAN, S.L. Urinary delta-aminolevulinic acid levels in lead poisoning. A modified method for the rapid determination of urinary delta-aminolevulinic acid using disposable ion-exchange chromatography columns. *Arch. environ.Health*, 1967, 15, 53-59
24. DEKNUDT, G., LEONARD, A. & IVANOV, B. Chromosome aberrations observed in male workers occupationally exposed to lead. *Environ. Physiol.Biochem.*, 1973, 3, 132-138

25. DINGWALL-FORDYCE, J. & LANE, R.E. A follow-up study of lead workers. *Brit. J.ind.Med.*, 1963, 20, 313-315
26. DODIĆ, S., VIDAKOVIĆ, A., PERIŠIĆ, V. & STEFANOVIĆ, S. Stanje jetre u pojedinih profesionalnih intoksikacija. In: III Jugoslavinski Kongres Medicine Dela, Ljubljana, 1971. Ljubljana, 20-24 September, 1971, Jzdange "Lek" 1971, 285-293
27. ECKARDT, R.E. & SCALA, R.A. Percutaneous absorption of leaded greases. *Proc. XVI Intern.Congr.Occupat.Health*, Tokyo, 1971, 531-533
28. EDITORIAL. Lead and mental handicap. *Lancet*, 1978, i, 365
29. ENMERSON, B.T. Chronic lead nephropathy: The diagnostic use of calcium EDTA and the association with gout. *Austr. Ann.Med.*, 1963, 12, 310-324
30. FAHIM, M.S., FAHIM, Z., & HALL, D.G. Effects of subtoxic lead levels on pregnant women in the state of Missouri. *Res. Commun. Chem.Pathol.Pharmacol.*, 1976, 13, 309-331
31. FERM, V.H. The teratogenic effects of metals on mammalian embryos. In: D.H.M.Woollam ed., *Advances in Teratology*, vol. 5, Logos Press, 1972, 59-60
32. FORNI, A. & SECCHI, C.C. Chromosome changes in preclinical and clinical lead poisoning and correlation with biochemical findings. In: Proceedings of the International Symposium, Environmental Aspects of lead, Amsterdam, 2-6 October 1972. Luxembourg, Commission of the European Communities, 1973, 473-483
33. GRABECKI, J., HADUCH, T. & URBANOWICZ, H. Die einfachen Bestimmungsmethoden der delta-Amino-lävulinsäure in Harn. *Int.Arch.Geberbe-path. Gewerbehyg.*, 1967, 23, 226-240
34. GRANDJEAN, P., ARNVIG, E. & BECKMANN, J. Psychological dysfunction in lead-exposed workers: Relation to biochemical parameters of exposure. *Scand.J.Work environ & health*, 1978, 4, 295-303
35. GRANICK, S., SASSA, S., GRANICK, J.L., LEVERE, R.D. & KAPPAS, A. Assays for porphyrins. *Proc.Nat.Acad.Sci. USA*, 1972, 69, 2382-2385
36. GRENNFELT, P., ÅKERSTRÖM, A. & BROSSET, C. Determination of filter-collected airborne matter by X-ray fluorescence. *Athmospheric Environ. Pergamon Press*, 1971, 5, 1.
37. GRIMES, H., SAYERS, M.H.P., CERNIK, A.A., BERLIN, A., RECHT, P. & SMEETS, J. Note on the lead exposure of children: determinations carried out on behalf of the Commission in Western Ireland. Luxembourg, Commission of the European Communities (Report V/F/1491/75). 1975.
38. HAEGER-ARONSEN, B. Studies on urinary excretion of  $\delta$ -aminolevulinic acid and other haem precursors in lead workers and lead intoxicated rabbits. *Scand.J.clin.Lab.Invest.*, 1960, 12, suppl. 47.

39. HAEGER-ARONSEN, B. An assessment of the laboratory tests used to monitor the exposure of lead workers. *Brit.J.ind.Med.*, 1971, 28, 52-58
40. HAEGER-ARONSEN, B., ABDULLA, M. & FRISTEDT, B. Effect of lead on delta-aminolevulinic acid dehydrase activity in red blood cells. *Arch.environ.Health*, 1971, 23, 440-445
41. HAEGER-ARONSEN, B. & SCHÜTZ, A. Zinkprotoporfyrin i blod - en ny metod för bedömning av blypåverkan. *Läkartidningen*, 1978, 75, 3427-3430
42. HENDERSON, D.A. The etiology of chronic nephritis in Queensland. *Med.J.Austr.*, 1958, 1, 377-386
43. HENDERSON, D.A. & INGLIS, J.A. The lead content of bone in chronic Bright's disease. *Austr.Ann.Med.*, 1957, 6, 145-154
44. HERNBERG, S. Lead. In: Occupational medicine. Principles and practical applications. Ed. C.Zenz. Yearbook Medical Publishers, Chicago, Illinois, 1975, 715-769
45. HERNBERG, S., NIKKANEN, J., MELLIN, G. & LILIUS, H. Delta-aminolevulinic acid dehydrase as a measure of lead exposure. *Arch.environ.Health*, 1970, 21, 140-145
46. HESSEL, D.W. A simple and rapid quantitative determination of lead in blood. *Atom.Absorpt. Newslett.*, 1968, 7, 55-56
47. HINE, C.H., CAVALLI, R.D. & BELTRAN, S.M. Percutaneous absorption of lead from industrial lubricants. *J.occup.Med.* 1969, 11, 568-575
48. HOWARD, J.K. Interrelationships of glutathione reductase, delta-aminolevulinic acid dehydratase and free sulfhydryl groups in the erythrocytes of normal and lead-exposed persons. *J.Toxicol. & Environ.Health*, 1978, 4, 51-57
49. HURSCH, J.B., & SUOMELA, J. Absorption of  $Pb^{212}$  from the gastrointestinal tract of man. *Acta Radiol.*, 1968, 7, 108.
50. HÄNNINEN, H., HERNBERG, S., MANTERE, P., VESANTO, R. & JALKANEN, M. Psychological performance of subjects with low exposure to lead. *J.occup.Med.*, 1978, 20, 683-680
51. HÄNNINEN, H., MANTERE, P., HERNBERG, S., SEPPÄLÄINEN, A.M. & KOCK, B. Subjective symptoms in low exposure to lead. *Neurotoxicol.* 1979 (in press)
52. IARC MONOGRAPHS. Evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Vol. 1, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1972, 184 p.
53. KAMMOLZ, L.P., THATCHER, L.G., BLODGETT, F.M. & GOOD, T.A. Rapid protoporphyrin quantitation for detection of lead poisoning. *Pediatrics*, 1972, 50, 625-631

54. KARHAUSEN, L. Intestinal lead absorption. In: Proceedings of the International Symposium: Environmental Health Aspects of Lead, Amsterdam, 2-6 October 1972. Commission of the European Communities, Luxembourg, 1973, 427-440
55. KASSENAAR, A., MORELL, H. & LONDON, I.U. The incorporation of glycine into globin and the synthesis of heme *in vitro* in duck erythrocytes. *J.biol.Chem.*, 1957, 229, 423-435
56. KEENAN, R.C., BYERS, D.H., SALTZMAN, B.E. & HYSLOP, F.L. The "USPHS" method for determining lead in air and in biological materials. *Am.Ind.Hyg.Assoc.*, 1963, 24, 481-491
57. KEHOE, R.A. The metabolism of lead in health and disease. The Harben Lectures, 1960. *J.Roy. Inst.Publ.Health Hyg.* 1961, 24, 81-96, 101-120, 129-143, 177-203
58. KEMPF, Th. & SONNENBORN, M. Vergleich von Methoden zur Bestimmung von Spurenmetallen in Wasserkreislauf. *Z.anal.Chem.*, 1973, 267, 267-270
59. KEPPLER, J.F., MAXFIELD, M.E., MOAS, W.D., TIETJEN, C. & LINCH, A.L. Interlaboratory evaluation of the reliability of blood lead analyses. *Am.Ind.Hyg.Assoc.J.*, 1970, 31, 412-429
60. KNAVE, B., GOLDBERG, J.M., PERSSON, H.E. & WILDT, K. Undersökningar av kroniskt blyexponerad personal. II. En neurologisk och neurofysiologisk undersökning av personal vid Nordiska Ackumulatorfabriker NOACK AB. *Arbete och Hälsa*, 1975, No 4
61. KOBAYASHI, N. & OKAMOTO, T. Effects of lead oxide on the induction of lung tumors in Syrian hamsters. *J.Nat.Cancer Inst.*, 1974, 52, 1605-1610
62. LAMOLA, A.A. & YAMANE, T. Zinc protoporphyrin in the erythrocytes of patients with lead intoxication and iron deficiency anaemia. *Science*, 1974, 186, 936-938
63. LAMOLA, A.A., JOSELOW, M. & YAMANE, T. Zinc protoporphyrin (ZPP): A simple sensitive, fluorometric screening test for lead poisoning. *Clin.Chem.*, 1975, 21, 93-97
64. LANCRANJAN, I., POPESCU, H.I., GĂVĂNESCU, O., KLEPSCH, I. & SERBĂNESCU, M. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch.environ.Health*, 1975, 30, 396-401
65. LAUWERYS, R., BUCHET, J.P., ROELS, H. & HUBERMONT, G. Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and carbon monoxide in women. *Environ.Res.*, 1978, 15, 278-289
66. LILIS, R., GAVRILESCU, N., NESTORESCU, B., DURIMTIU, C. & ROVENTA, A. Neuropathy in chronic lead poisoning. *Brit.J.ind.Med.*, 1968, 25, 196-202
67. MAO, P. & MOLNAR, J.J. The fine structure and histochemistry of lead-induced renal tumours in rats. *Am.J.Pathol.*, 1967, 50, 571-603

68. MATSON, W.R. Rapid sub-nanogram simultaneous analysis. In: Proceedings of the University of Missouri's 4th Annual Conference on Trace Substances in Environmental Health, Missouri, 23-25 June 1970. Columbia, ed. D.D.Hemphill, University of Missouri, 1971, 396-406
69. MAUZERALL, D. & GRANICK, S. The occurrence and determination of delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine. J.Biol.Chem., 1956, 219, 435-446
70. MILEV, N., SATTLER, E-L. & MENDEN, E. Aufnahme und Einlagerung von Blei im Körper unter verschiedenen Ernährungsbedingungen. Med.Ernähr., 1970, 11, 29.
71. MURO, L.A. & GOYER, R.A. Chromosome damage in experimental lead poisoning. Arch.Pathol., 1969, 87, 660-663
72. MURTHY, G.M. & RHEA, U.S. Cadmium, copper, iron, lead, manganese and zinc in evaporated milk, infant products and human milk. J.Dairy Sci., 1971, 54, 1001-1005
73. NAS-NRC. Airborne Lead in Perspective, Washington, D.C. Nat.Acad.Sci., 1972
74. NIKKANEN, J., HERNBERG, S. & TOLA, S. Modifications of the delta-aminolevulinic acid dehydratase test and their significance for assessing different intensities of lead exposure. Work-Environment-Health, 1972, 9, 46-52
75. NIOSH. Manual of Analytical Methods. US DHEW Publication No. (NIOSH), Ohio, 1974, 75-121
76. NIOSH. Criteria for a recommended standard.... Occupational exposure to inorganic lead. Revised criteria - 1978. National Institute for Occupational Safety and Health, US DHEW, XII - Appendix V. 1978
77. NORDBERG, G.F. Ed. Effects and dose-response relationships of toxic metals. Proceedings from an international meeting organized by the subcommittee on the Toxicology of Metals of the Permanent Commission and International Association on Occupational Health. Tokyo, 18-23 November 1974. Amsterdam, Elsevier, 1976, 15.
78. NORDENSON, I., BECKMAN, G., BECKMAN, L. & NORDSTRÖM, S. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. IV. Chromosomal aberrations in workers exposed to lead. Hereditas, 1978, 88, 263-267
79. NORDMAN, C.H. Environment lead exposure in Finland. A study on selected population groups. Doctoral Thesis, University of Helsinki, 1975, 1-118
80. NOZAKI, K. Method for studies on inhaled particles in human respiratory system and retention of lead fume. Ind.Health (Jpn) 1966, 4, 118-128

81. NYE, L.J.J. An investigation of the extraordinary incidence of chronic nephritis in young people in Queensland. Med.J. Austr., 1929, 2, 145-159
82. NYGAARD, S.-P., BONDE, G.J. & HANSEN, J.C. Normalvaerdier av bly og cadmium i humant blod. Nord.hyg.Tidskr., 1973, 54, 153-162
83. OLIVER, T. Lead poisoning and the race. Brit.Med.J., 1911, 1, 1096-1098
84. O'RIORDAN, M.L. & EVANS, H.J. Absence of significant chromosome damage in males occupationally exposed to lead. Nature (Lond.), 1974, 247, 50-53
85. PALMISANO, P.A., SNEED, R.C. & CASSADY, G. Untaxed whisky and fetal lead exposure. J.Pediatr., 1969, 75, 869
86. PAUL, C. Etude sur l'intoxication lente par les preparations de plomb; de son influence par le produit de la conception. Arch.Gen.Med., 1860, 15, 513-533
87. PIOMELLI, S. A micromethod for free erythrocyte porphyrin: the FEP test. J.Lab.Clin.Med., 1973, 81, 932-940
88. RABINOWITZ, M.B., WETHERILL, G.W. & KOPPLE, J.D. Lead metabolism in the normal human: stable isotope studies. Science, 1973, 182, 725-727
89. REPKO, J.D., CORUM, C.R., JONES, P.D. & GARCIA, Jr. L.S. The effects of inorganic lead on behavioral and neurologic function. Final report. DHEW (NIOSH) Publication No. 1978, 78-128
90. RIMINGTON, C. & SVEINSSON, S.L. The spectrophotometric determination of uroporphyrin. Scand.J.clin.Lab.Invest., 1950, 2, 209-216
91. ROE, F.Y., BOYLAND, C.E., DUKES, C.E. & MITCHLEY, B.V.C. Failure of testosterone or xanthopterin to influence the induction of renal neoplasms by lead in rats. Brit.J.Cancer, 1965, 19, 860-866
92. ROELS, H.A., BUCHET, J.P., LAUWERYS, R.R. & SONNET, J. Comparison of *in vivo* effect of inorganic lead and cadmium on glutathione reductase system and  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase in human erythrocytes. Brit.J.ind.Med., 1975, 32, 181-192
93. ROELS, H.A., LAUWERYS, R.R., BUCHET, J.P. & VRELUST, M. Response of free erythrocyte porphyrin and urinary delta-aminolevulinic acid in men and women moderately exposed to lead. Int.Arch.Arbeitsmed., 1975, 34, 97-108

94. SAKURAI, H., SUGITA, M. & TSUCHIYA, K. Biological response and subjective symptoms in low level lead exposure. *Arch.viron. Health*, 1974, 29, 157-163
95. SANO, S. & RIMINGTON, C. Excretion of various porphyrins and their corresponding porphyrinogens by rabbits after intravenous injection. *Biochem.J.*, 1963, 86, 203-212
96. SARTO, F., STELLA, M. & ACQUA, A. Studio citogenetico su un gruppo di lavoratori con indici di aumentato assorbimento di piombo. *Med.Lavoro*, 1978, 69, 172-180
97. SASSA, S., GRANICK, J.L., GRANICK, S., KAPPAS, A. & LEVERE, R.D. Studies in lead poisoning. I. Microanalysis of erythrocyte protoporphyrin levels by spectrofluorometry in the detection of chronic lead intoxication in the subclinical range. *Biochem. Med.*, 1973, 8, 135-148
98. SCHMID, E., BUCHINGER, M., PIETRUCK, S. & HALL, G. Die cyto-genetische Wirkung von Blei in menschlichen peripheren Lymphocyten in vitro und in vivo. *Mutat.Res.*, 1972, 16, 401-406
99. SCHROEDER, H.A. & TIPTON, J.H. The Human Body Burden of Lead. *Arch. Environ. Health*, 1968, 17, 965-978
100. SCHWANITZ, G., GEBHART, E., ROTT, H.D., SHCALLER, K.H., ESSING, H.G., LAUER, O. & PRESTEL, H. Chromosome investigations in subjects with occupational lead exposure. *Dtsch.Med.Wsch.*, 1975, 100, 1007-1011
101. SCHWANITZ, G., LEHNERT, G. & GEBHART, E. Chromosomenschäden bei beruflicher Bleibelastung. *Dtsch.Med.Wsch.*, 1970, 95, 1636-1641
102. SCHWARTZ, S. & WIKOFF, H. The relation of erythrocyte coproporphyrin and protoporphyrin to erythropoiesis. *J.Biol.Chem.*, 1952, 194, 563-573
103. SECCHI, G.C., ALESSIO, L. & CAMBIOGGHI, G. Na/K-ATPase activity of erythrocyte membranes. *Arch.viron. Health*, 1973, 28, 131-132
104. SECCHI, G.C., ERBA, L. & CAMBIOGGHI, G. Delta-aminolevulinic acid dehydratase activity of erythrocytes and liver tissue in man. *Arch.viron. Health*, 1974, 28, 130-133
105. SELANDER, S. & CRAMER, K. Determination of lead in urine by atomic absorption spectrophotometry. *Brit.J.ind.Med.*, 1968, 25, 139-43
106. SELANDER, S. & CRAMER, K. Determination of lead in blood by atomic absorption spectrophotometry. *Brit.J.ind.Med.*, 1968, 25, 209-213
107. SELANDER, S. & CRAMER, K. Interrelationships between lead in blood, lead in urine and ALA in urine during lead work. *Brit.J. ind.Med.*, 1970, 27, 28-39

108. SEPPÄLÄINEN, A.M. & HERNBERG, S. Sensitive technique for detecting subclinical lead neuropathy. *Brit.J.ind.Med.*, 1972, 29, 443-449
109. SEPPÄLÄINEN, A.M., HERNBERG, S. & KOCK, B. Relationship between blood lead levels and neurophysiological changes in peripheral nerves. *Neurotoxicol.*, 1979, (in press)
110. SEPPÄLÄINEN, A.M., TOLA, S., HERNBERG, S. & KOCK, B. Subclinical neuropathy at "safe" levels of lead exposure. *Arch.viron. Health*, 1975, 30, 180-183
111. SIROVER, M.A. & LOEB, L.A. Infidelity of DNA synthesis in vitro: screening for potential metal mutagens or carcinogens. *Science*, 1976a, 194, (4272), 1434-1436
112. SIROVER, M.A. & LOEB, L.A. Metal-induced infidelity during DNA synthesis. *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 1976b, 73, 2331-2335
113. SIX, K.M. & GOYER, R.A. Experimental enhancement of lead toxicity by low dietary calcium. *J.Lab.clin.Med.*, 1970, 76, 933-942
114. SIX, K.M. & GOYER, R.A. The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat. *J.Lab.clin.Med.*, 1972, 79, 128-136
115. STUIK, E.J. Biological response of male and female volunteers to inorganic lead. *Int.Arch.Arbeitsmed.*, 1974, 33, 83-97
116. SUN, M.W., STEIN, E. & GRUEN, P.W. A single column method for the determination of urinary delta-aminolevulinic acid. *Clin.Chem.*, 1969, 15, 183-189
117. TABERSHAW, J.R. & COOPER, W.C. Health study of lead workers. A report prepared for the International Lead and Zinc Research Organization, 1974
118. TASK GROUP ON LUNG DYNAMICS. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. *Health Phys.*, 1966, 12, 173-207
119. TASK GROUP ON METAL ACCUMULATION. Accumulation of toxic metals with special reference to their absorption, excretion and biological half-times. *Environm.Physiol.Biochem.*, 1973, 3, 65.
120. TEISINGER, J. & SRBOVA, J. The value of mobilization of lead by calcium ethylene-diamine-tetra-acetate in the diagnosis of lead poisoning. *Brit.J.ind.Med.*, 1959, 16, 148-152
121. TOLA, S., HERNBERG, S., ASP, S. & NIKKANEN, J. Parameters indicative of absorption and biological effect in new lead exposure: A prospective study. *Brit.J.ind.Med.*, 1973, 30, 134-141
122. TOLA, S., NORDMAN, C.H. Smoking and blood lead concentrations in lead-exposed workers and an unexposed population. *Environ. Res.*, 1977, 13, 250-255



123. TOMOKUMI, K. & OGATA, M. Simple method for determination of urinary delta-aminolevulinic acid as an index of lead exposure. *Clin.Chem.*, 1972, 18, 1534-1536
124. TSUCHIYA, K. & HARASHIMA, S. Lead exposure and the derivation of maximum allowable concentrations and threshold limit values. *Br. J.ind.Med.*, 1965, 22, 181-186
125. VALCIUKAS, J.A., LILIS, R., EISINGER, J., BLUMBERG, W.E., FISCHBEIN, A. & SELIKOFF, J.I. Behavioral indicators of lead neurotoxicity: Results of a clinical field survey. *Int.Arch.occup.Environ.Health*, 1978, 41, 217-236
126. VAN ESCH, G.J. & KROES, R. The induction of renal tumours by feeding basic lead acetate to mice and hamsters. *Brit. J.Cancer*, 1969, 23, 765-771
127. VAN ESCH, G.J., VAN GENDEVEN, H. & VINK, H.H. The induction of renal tumours by feeding of basic lead acetate to rats. *Brit. J.Cancer*, 1962, 16, 289-297
128. VAN PETEGHEIM, T. & DE VOS, H. Toxicity study of lead naphthenates. *Brit.J.ind.Med.*, 1974, 31, 233-238
129. VOSTAL, J. Study of the renal excretory mechanisms of heavy metals. 15th International Congress Occupational Health, Vienna, 19-24 September, 1966, V.3, 61-64
130. WEAST, R.C., Ed. Handbook of Chemistry and Physics, 55th Ed., Cleveland, CRC Press, 1974
131. WHO. Environmental Health Criteria 3. Lead. World Health Organization, Geneva, 1977, 1-160
132. WILLIAMS, M.K., KING, E. & WALFORD, J. An investigation of lead absorption in an electric accumulator factory with the use of personal samplers. *Brit.J.ind.Med.*, 1969, 26, 202-216
133. WILSON, J.G. Environment and birth defects. New York, Academic Press, 1973, 78
134. WITH, T.K. Porphyrin concentration from ultraviolet extinction. A note on the calculation. *Scand.J.clin.Lab. Invest.*, 1955, 7, 193-194
135. WRANNE, L. Free erythrocytes copro- and protoporphyrin: A methodical and clinical study. *Acta Paediatrica*, 1960, 49, (suppl.124)
136. ZIELHUIS, R.L. Dose response relationships for inorganic lead. I. Biochemical and haematological responses. II. Subjective and functional responses. Chronic sequelae. No-response levels. *Int.Arch.occup.Health*, 1975, 35, 1-18, 19-35

137. ZIELHUIS, R.L. Second International Workshop Permissible Levels for Occupational Exposure to Inorganic Lead, September 21-23, 1976. Coronal Laboratory, University of Amsterdam. *Int.Arch.occup.Environ.Health*, 1977, 39, 59-72
138. ZOLLINGER, H.U. Durch chronische Bleivergiftung erzeugter Nierenadenome und Carcinome bei Ratten und ihre Beziehungen zu den entsprechenden Neubildungen des Menschen. *Virshows Arch.Bd.*, 1953, 323, 694-710
139. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Direktoratet for arbeidstilsynet, nr 316, 1978
140. Arbeidstilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier. Bilag til publikation nr 62: Hygiejniske graensevaerdier 1978
141. Arbetarskyddsstyrelsen. Hygieniska gränsvärden. Arbetarskyddsstyrelsen anvisningar nr 100, 1978
142. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1978
143. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No 37, ILO, Geneve, 1977
144. Summary of NIOSH recommendations for occupational Health standards, 1978
145. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1978, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, 1978
146. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuudet. Sosiaali- ja Terveysministeriö, Helsinki 1977
147. Valeurs limites de concentration des substances toxiques dans l'air. Cahiers de notes documentaires No 90, 1978 (citerar GOST 12.1.005-76 (USSR) )

## APPENDIX I

Hygieniska gränsvärden för oorganiskt bly (som Pb) i olika länder

Land	mg/m <sup>3</sup>	År	Anm	(Ref)
Australien	0,15	1973		(143)
Belgien	0,15	1973		(143)
Danmark	0,1	1978		(140)
Finland	0,15	1972		(146)
Italien	0,15	1975		(143)
Japan	0,15	1975		(143)
Jugoslavien	0,15	1971		(143)
Nederländerna	0,15	1976		(143)
Norge	0,1	1978		(139)
Polen	0,05	1976		(143)
Rumänien	0,1	1975	T	(143)
	0,2			
Schweiz	0,15	1976		(143)
Sovjetunionen	0,01	1977		(147)
Sverige	0,1	1978		(141)
Tjeckoslovakien	0,05	1954 <sup>1)</sup>	T	(143)
	0,2			
Tyska demokratiska republiken	0,15	1973	T	(143)
	0,3			
Tyska förbundsrepubliken	0,1	1978		(142)
Ungern	0,02	1974		(143)
USA (ACGIH)	0,15	1978		(145)
(OSHA)	0,2	1977	(8h)	(143)
(NIOSH)	< 0,1	1978		(144)

T = takvärde

1) uppdateras efter hand

## APPENDIX II

## PROVTAGNING OCH ANALYSMETODER

Bly i luft

Personburna provtagningsapparater, försedda med en luftpump som samlar provet på ett filter, ger ett mera tillförlitligt mått på den individuella exponeringsgraden än provtagningar vid fasta punkter. Personburna provtagningsapparater är därför att föredraga (131). Vid provtagning anpassas luftmängden efter analysmetodens känslighet. Vid provtagning av arbetsplatsluft räcker i allmänhet en luftmängd på ca 100 l/prov för de analysmetoder som står till buds.

I Norden är atomabsorptionsspektrofotometri den överlägset mest använda analysmetoden. Denna har en tillräcklig känslighet (1 µg/prov) och kan utföras med tillfredställande precision (73, 75). Tidigare användes allmänt den kolorimetriska dithizonmetoden (56, 76) och denna används fortfarande på flere håll i världen. Icke destruktiva metoder som röntgen fluorescens (36) kräver dyrare utrustning och är tillsvidare använda mest för forskningssyften.

Bly i blod (B-Pb)

Metoder finns tillgängliga för analys av blyhalten i både venöst och kapillärt blod. För att undvika kontamination måste noggrannhet iakttagas vid val och preparering av instrument, liksom vid rengöringen av hudområdet varifrån provet togs (75).

Den förhärskande analysmetoden är atomabsorptionsspektrofotometri (46, 75, 106). Flamlös atomabsorptionsspektrofotometri har även använts och har den fördelen att ytterst små mängder blod behövs (16, 17, 37).

Dithizonmetoden (76) är användbar men rätt arbetsdryg och används därför inte så mycket längre. Anodstrippning voltometri är en ännu relativt ny metod för blodblyanalyser (58, 68). Oavsett vilken metod som används har jämförande studier visat att metodfel kring 10 % inte är ovanliga vid blodblyanalyser (11, 59). Kontinuerlig kontroll med andra laboratorier är alltid att rekommendera.

#### Aminolevulinsyra i urin (U-ALA)

Den klassiska metoden för analys av U-ALA är den av Mauzeroll & Granick (69) utvecklade, som dock inte skiljer mellan ALA och aminoacetone. Detta har betydelse närmast vid marginella ökningar av U-ALA. Metoden har efterföljts av ett flertal modifieringar (23, 33, 116, 123).

#### Koproporfyryn i urin (U-CP)

Analys av koproporfyryner i urinen görs vanligen genom extrahering av porfyrynerna i dietyleter (6) eller etylacetat-ättiksyra (95). Bestämningen av CP sker efter oxidering (90, 134).

#### Protoporfyryn IX i erythrocyter (E-PP)

En del metoder mäter specifikt protoporfyryn IX halten (35, 97, 102, 135) medan andra inte skiljer mellan protoporfyryner och kopro- och uroporfyryner (53, 87). Detta är emellertid av föga praktisk betydelse då över 90 % av de totala fria porfyrynerna i erythrocyterna utgörs av protoporfyryn IX (7). Lamola & Yamane (62) påvisade att protoporfyryn IX i erythrocyterna förekom i samband med blyförgiftning i form av ett zinkkomplex. På basen av detta utvecklades en fluorimetrisk metod vars fördel är större specificitet, enkelhet och snabbhet, samt att endast små blodmängder behövs (63).

#### Aminolevulinsyradehydratas i blod (ALAD)

Vid analys av ALAD aktiviteten mätes mängden av porfobilinogen som bildas per tidsenhet i närvaro av ett överskott av ALA. Den ursprungliga metoden (13) har modifierats av flere laboratorier (t ex 12, 74). Metoden kräver ingen dyr apparatur men har nackdelen att analysen helst bör utföras inom ca fem timmar efter provtagningen.