

- 1979: 1. **Hans E Persson, Bengt Knave, J Michael Goldberg, Bo Johansson och Ivar Holmqvist:**
Långvarig exposition för bly. III. En neurologisk och neurofysiologisk undersökning av personal vid Rönnskärsverken, Boliden AB
2. **Rolf Alexandersson:**
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. II. Reaktionen i andningsorganen vid olika grad av exposition i hårdmetallindustri.
3. **Maria Steby och Mats Levin:**
Billackerares exposition för organiska lösningsmedel, damm och metaller. En studie med avseende på tidigare arbetsmiljöförhållanden.
4. **Bo Holmberg, Stig Elofsson, Lars Holmlund, Rein Maasing, Gustavo Molina o Peter Westerholm:**
Dödlighet och cancersjuklighet hos arbetare i svensk PVC-bearbetande industri.
5. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 2. Toluén
6. **Åke Swensson:**
Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten av slipdamm från kolfiberarmerad plast.
7. **Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna:**
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. III. Ventilationsförmåga, distribution av inandningsgas och luftvägsavstängning under pågående arbete och efter expositionsuppehåll.
8. **Rolf Alexandersson och Vitauts Lidums:**
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. IV. Koboltkoncentrationen i blod och urin som expositionsindikator.
9. **Per Gustavsson, Vitauts Lidums och Åke Swensson:**
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. V. Upptag, distribution och elimination efter intratracheal engångstillförsel av koboltsuspension på råttor.
10. **Rolf Alexandersson:**
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VI. Exposition, upptag och lungpåverkan av kobolt i hårdmetallindustri.
11. **Åke Swensson:**
Experimentella undersökningar över fibrogenetiska effekten av aluminiumsilikatfibrer.
12. **Åsa Kilbom:**
Fysisk arbetsförmåga hos brandmän med speciell hänsyn till kraven vid rökdykning.
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 3. Trikloretylen.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 4. Styren
15. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 5. Metylenklorid
16. **Birgitta Anshelm-Olson, Francesco Gamberale, Bertil Grönqvist och Karin Andersson:**
Lösningsmedels effekt på reaktionsförmåga hos järnverksarbetare.
17. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Kurt Erne, Marianne Håkansson och Anita Engqvist:**
Kontroll av yrkesmässig exponering för fenoxisyror (2,4-D och 2,4,5-T)
18. **Anders Kjellberg, Ewa Wigaeus, Jörgen Engström, Irma Åstrand och Elisabeth Ljungquist:**
Långtidseffekter av styrenexposition vid en plastbåtsindustri.
19. **Martin Friberg:**
Ergonomisk jämförelse av två biblioteksvagnar.
20. **Ingvar Holmér, Sture Elnäs, Björn Sköldström och Gustaf Kihlström:**
Fysiologisk belastning vid dykning i varmt vatten.
21. **Ingvar Lundberg, Bengt Sjögren, Ulf Hallne, Lars Hedström och Margareta Holgersson:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 8. Arbetsmiljöfaktorer och kadmiumupptag vid hårdlödning med silverlod.
22. **Åke Swensson:**
Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten av amorf kiseldioxid, biprodukt vid framställning av aluminiumfluorid.

Oslo, juli 1980

ISBN 91-7464-090-9

ISSN 0346-7821

Nordisk Ministerråd bevilget, etter forarbeid av en arbeidsgruppe, fra og med 1977 tilskudd til et prosjekt hvor foreliggende litteratur skulle fremskaffes og vurderes for skriving av dokumentasjonsgrunnlag for fastsettelse av yrkeshygieniske grenseverdier. Til å lede dette arbeidet ble det nedsatt en ekspertgruppe med følgende sammensetning:

Åke Swensson, ordfører,	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet København
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet København
Ulf Ulfvarson	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsettingen er, med støtte i en gjennomgang og vurdering av foreliggende litteratur, om mulig å fastlegge en dose-effekt og dose-respons vurdering, som kan legges til grunn for diskusjonen om en yrkeshygienisk grenseverdi. Ekspertgruppen skal derimot ikke gi direkte forslag til en yrkeshygienisk grenseverdi.

*Under Ulf Ulfvarssons tjenesteledighet går Gösta Lindstedt inn i hans sted.

Litteratursøkning og innsamling av materiale besørget av sekretariatet ved dokumentalist G. Heimbürger. Sekretariatet er plassert ved Arbeidsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Vurderingen av det innsamlede materialet og utarbeidelsen av preliminare dokumentutkast, som utgjør grunnlaget for ekspertgruppens stillingtagen, utføres i de enkelte land av personer som er utpekt av de respektive lands deltakere i ekspertgruppen. Ekspertgruppen kan foreslå endringer i dokumentet og står kollektivt ansvarlig for de synspunkter som kommer frem i det ferdige dokument.

Biologiske konsentrasjoner er angitt i potenser av mol/l, luftkonsentrasjoner i mg/m³. I de tilfeller hvor konsentrasjonene i de refererte arbeider ikke er uttrykt i disse enheter, er de regnet om.

Vurderingen av det innsamlede litteraturmaterialet og utarbeidelsen av arbeidsutkastet som ligger til grunn for det foreliggende dokument, er gjort av dr.med. Jan Aaseth, Yrkeshygienisk institutt, Oslo. Appendix II er utarbeidet av cand.real. Yngvar Thomassen, ved samme institutt.

Dokumentforslaget ble diskutert ved ekspertgruppens møte 80-4-22 og ble antatt etter bearbeidelse i gruppens møte 80-8-27 i sin nåværende form.

INNHold:

	side
BAKGRUNN	7
FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER	8
TOKSIKOLOGI:	
1. METABOLSK MODELL	
1.1. Opptak	
1.1.1. Luftveiene	9
1.1.2. Mage-tarmkanalen	9
1.1.3. Hud og slimhinner	10
1.2. Distribusjon	10
1.3. Biotransformasjon	11
1.4. Eliminering	
1.4.1. Luftveiene	12
1.4.2. Nyrer	13
1.4.3. Mage-tarmkanalen	13
1.4.4. Andre utskillelsesveier	13
1.5. Biologiske halveringstider	14
1.6. Faktorer som påvirker den metabolske modell	14
2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER	15
3. ORGANEFFEKTER	
3.1. Hud og konjunktiva	17
3.2. Nervesystemet	17
3.3. Åndedrettsorganer	
3.3.1. Øvre luftveier	18
3.3.2. Bronkier og lunger	18
3.4. Mage-tarmkanalen	19
3.5. Lever	19
3.6. Nyrer	20
3.7. Blod og bloddannende organer	21
3.8. Hjerne og blodkar	21
3.9. Reproduksjonsorganer	21
3.10. Foster	22

(Innhold, forts.)	side
4. ALLERGI	22
5. GENOTOKSISKE EFFEKTER	
5.1 Mutasjoner i modellsystemet	23
5.2 Kromosomskader	23
6. CANCEROGEN VIRKNING	23
7. EKSPONERINGSINDIKATORER	
7.1 Luftkonsentrasjoner	24
7.2 Biologiske indikatorer	
7.2.1 Kobber i urinen	24
7.2.2 Kobber i blodplasma	24
7.2.3 Måling av kobbernivå i hår	25
7.2.4 Målinger i leverbiopsi	25
8. SAMMENHENG MELLOM EFFEKT, EKSPONERING OG RESPONS	
8.1 Kortvarig, høy eksponering	25
8.2 Effekter ved langvarig eksponering	
8.2.1 Effekter som går over	26
8.2.2 Bestående skader	27
9. FORSKNINGSBEHOV	28
10. DISKUSJON OG VURDERING	29
11. SAMMENDRAG	30
12. ENGLISH SUMMARY	31
13. LITTERATURFORTEGNELSE	32
Appendix I: Liste over tillatte eller anbefalte grenseverdier i luft	41
Referanser i Appendix I	43
Appendix II: Prøvetaking og analysemetoder	44

BAKGRUNN

Hvert år er det ca. 2 mill. tonn kobber som fjernes fra sine naturlige leier i gruver og overføres til verdens øko-system. Nesten halvparten av alt kobber som utvinnes, brukes i elektrisk utstyr, på grunn av at kobber er et av de metallene som leder elektrisitet best. Kobber brukes også i legeringer sammen med bl.a. sølv, kadmium, tinn eller sink. Enkelte forbindelser av kobber kan brukes som pesticider. Kobbersulfat anvendes til sprøyting av vinplantasjer for å hindre meldugg.

Kobberforbindelser har også medisinsk anvendelse, bl.a. som brekkfremkallende middel, når de inntas peroralt. Videre brukes kobberforbindelsen Cuprol til pensling ved behandling for lus.

Kobber er et essensielt metall.

FYSIKALSK-KJEMISKE EGENSKAPER

Kjemisk tegn	Cu (metallisk kobber)
Atomnummer	29
Atomvekt	63,546
Smeltepunkt	1083,4°C
Kokepunkt	2567°C
Densitet	8,9

Kobber består av to naturlig forekommende isotoper: kobber-63 og kobber-65. Isotopene forekommer i et slikt mengdeforhold at den gjennomsnittlige atomvekt av naturlig kobber blir ca. 63,5. Kobberets spesielle elektronkonfigurasjon medfører at metallisk kobber er en meget god leder for varme og elektrisitet. I den animalske organisme kan kobber foreligge med oksydasjonstallet + 2 eller + 1, avhengig av det biologiske miljøets red-oks potensiale. Man regner med at en stor del av det fysiologisk forekommende kobber er enverdig, Cu^+ har ione-radius på 0,96 Å. Avgift av ytterligere ett elektron (Cu^{++}) resulterer i ioner med radius på 0,72 Å, hvilket er omtrent det samme som for ionisk Zn^{++} og ionisk Fe^{++} .

Omregningsfaktor:

$$1 \mu\text{g}/100 \text{ ml} = 0.1574 \text{ umol/l} = 0.01 \text{ ppm}$$

$$1 \text{ umol/l} = 6.3546 \text{ ug}/100 \text{ ml} = 0.0635 \text{ ppm}$$

TOKSIKOLOGI

1. METABOLSK MODELL

1.1. Opptak

1.1.1. Luftveiene. Det foreligger få publikasjoner som gir et bilde av kobberopptaket i luftveiene. Imidlertid er det klart at en viss fraksjon av kobber som inhaleres, kan absorberes til sirkulasjonen (14, 29, 82, 114). Ved et kraftig tilfelle av "metallfeber" i Norge hadde 8 av 17 arbeidere plasmakobbernivåer over 24 $\mu\text{mol/l}$.

1.1.2. Mage-tarmkanalen. Vanlig kost er angitt å inneholde gjennomsnittlig 1,6 mg kobber daglig i Sverige (36) og Norge (76). Omlag halvparten av oralt inngitt kobbersalt absorberes ved moderate mengder av kobbertilførsler, uansett om metallet er inntatt som kobbersulfat, kobberklorid eller kobberprotein-komplekser (65, 97, 113). Studier med bruk av ^{64}Cu og ^{67}Cu på 7 mennesker viste en gjennomsnittlig absorpsjon mellom 49 og 65% (87). I noen grad reguleres imidlertid gastrointestinal absorpsjon av kroppens totale kobberstatus. Ifølge en rapport ble ca. 30% absorbert da 100 mg ikke-radioaktivt kobber ble gitt som emeticum til et barn (52). Man regner med at absorpsjonen kan synke enda lavere, til 10-20%, ved god kobberstatus og inntak av store kobberdoser, forutsatt at ikke selve tarmepitelet skades av kobberinntaket (14).

Studier som har gjort bruk av radioaktivt kobber gitt til rotter, indikerer at ved inngift av små doser (under 1 μg) blir mer enn 50% absorbert, men ved økende doser blir forholdsvist mindre absorbert (80).

Kobberabsorpsjonen finner sted i ventrikkelen og øvre del av tynntarm (14). Absorpsjonen omfatter to trinn, først et raskt opptak av kobber fra tarminnholdet til mucosa-cellene,

derne en langsommere transport til blodplasma (14). I mucosa-celle kan kobber bindes temmelig fast, men reversibelt, til proteinet metallothionein. Det er antatt at metallothionein i uskadete tarmceller kan fungere som en beskyttende barriere, som bremser absorpsjonen ved inntak av store kobberdoser (14). Man har holdepunkter for at overføringen av kobber fra tarmcellene til plasma involverer en aktiv prosess (31, 37, 53).

1.1.3. Hud og slimhinner. Absorpsjon av kobber gjennom uskadet hud er meget liten. Det er imidlertid rapportert en stor grad av absorpsjon gjennom skadet hud, f.eks. når man bruker kobbersaltløsninger på brannsåre (51, 101).

Mens man regner med at kobberabsorpsjonen i tarmen reguleres av kroppens homeostatiske mekanismer, kan absorpsjon gjennom skadet hud eller slimhinner foregå mere uregulert. Gjennom uterus-slimhinnen regner man med at det kan foregå absorpsjon hos kvinner som bruker intrauterin antikonsepsjon ved hjelp av kobberspiral. Analyser av slike spiraler har vist et svinn på ca. 0,05 mg kobber pr. døgn (72, 77, 79), hvorav det er antatt at ca. halvparten absorberes inn i sirkulasjonen.

1.2. Distribusjon

Absorbert kobber transporteres i blodbanene hovedsakelig bundet til albumin (11). Konsentrasjonen av "direkte reagerende" serumkobber er normalt bare ca. 1 $\mu\text{mol/l}$, hvilket tilsvarer ca. 0,2% av albuminkonsentrasjonen (14). Det er holdepunkter for at en liten fraksjon av utskiftbart serumkobber er bundet til aminosyrer (75, 89). Mer enn 95% av serumkobber foreligger vanligvis i en ikke-utskiftbar form, bundet til ceruloplasmin (97), et blått plasmaprotein som hovedsakelig syntetiseres i levercellene. Total kobber-

konsentrasjon i blodplasma hos friske, voksne mennesker er 12-22 $\mu\text{mol/l}$.

Ved kobberforgiftninger kan den utskiftbare fraksjonen stige betydelig (14, 104). Sirkulerende, utskiftbart kobber stiger i løpet av en time etter et oralt inntak. Injisert eller absorbert kobber tas hovedsakelig opp i leveren, men noe mindre mengder går til andre organer, blant annet hjerte, hjerne, nyrer og muskler (1, 14, 29). Man vet lite om mekanismene for opptaket av kobber i leverceller og andre celler. Så snart kobber er opptatt i levercellene, bindes det initialt til et SH-rikt protein av molekylvekt 6000-10 000, som kalles metallothionein (37, 70). Metallothionein, som særlig finnes i cellenes cytosolfraksjon, kan avgi kobber for syntese av andre metalloproteiner, blant annet superoksyd dismutase (også kalt hepatocuproin) (67). Superoksyd dismutase er et blågrønt metalloprotein av molekylvekt ca. 33 000, som i levercellene hovedsakelig finnes i cytosolen. Funksjonen til dette proteinet er å omdanne giftige superoksyd-radikaler til mindre giftige forbindelser (57, 69). Superoksyd dismutase finnes også i erytrocytter og i andre vev (22, 38). Intracellulært (45) finnes kobber også i cellekjernen og i mitokondriene (i cytokrom oksydase). En del kobber opptas også av lysosomene, særlig når kobber tilføres i patologisk økte mengder (44). Fra levercellene kan kobber secernerer til blodet i form av ceruloplasmin (95, 97). Funksjonen til ceruloplasmin er dels å transportere kobber til perifere vev (6, 55), dels har det evnen til å oksydere to-verdig jern som derved kan mobiliseres som Fe^{+++} som bindes til transferrin (14).

1.3. Biotransformasjon

Mesteparten av det fysiologisk forekommende kobber finnes antagelig som enverdig, iallfall intracellulært (14, 116), men red-oks-potensialene i de forskjellige vevsvæsker er såvidt forskjellig at den toverdige tilstandsformen

antagelig prefereres enkelte steder. F.eks. er det Cu^{++} -ioner som er bundet til albumin (14).

Konsentrasjonen av frie kobber-ioner vil til vanlig være meget lav i biologiske systemer på grunn av at kobber danner meget stabile forbindelser med organiske ligander, f.eks. proteiner og aminosyrer (14, 116). I blodbanene vil de diffusible aminosyre-bundete formene av kobber stå i likevekt med den albumin-bundete fraksjonen. Cu-utskiftningen mellom disse transportmolekylene er bestemt av såkalte stabilitetskonstanter (14). Erytrocyttene inneholder også diffusible fraksjoner, antagelig Cu(I)-glutathionkomplekser (116), men hovedmengden av kobber, både ekstra- og intracellulært, er ikke direkte utskiftbart fordi det gjennom en biotransformasjon er fast innebygget i proteinmolekyler, f.eks. ceruloplasmin og superoksyd dismutase (19, 21). Overskudd av kobber induserer vanligvis økt syntese av både ceruloplasmin og metallothionein i levercellene (21, 37). Induksjonen skjer antagelig på transkripsjonsnivå, det vil si via en stimulert syntese av de aktuelle mRNA i cellekjernen (14). Toksisiteten av det biotransformerte kobberet i ceruloplasmin er sterkt nedsatt i forhold til reversibelt bundet kobber. Ceruloplasmin har molekylvekt ca. 160 000 og inneholder 7 kobberatomer pr. molekyl. Det er holdepunkter for at 3 av kobberatomene er toverdige, mens de øvrige er enverdige (39). Hos pasienter med nedsatt evne til å syntetisere ceruloplasmin, har kobber økt toksisitet, selv om det bare tilføres i form av vanlig diett. Nedsatt biotransformasjon og økt toksisitet av kobber er karakteristisk for Wilsons sykdom (90).

1.4. Eliminering

1.4.1. Luftveiene. Ingen data finnes om utskillelse via luftveiene. Det synes usannsynlig at slik utskillelse er av noen som helst praktisk betydning for totalutskillelsen.

1.4.2. Nyrer. Normal urin inneholder ekstremt små mengder av kobber. Kun ca. 0,3 μmol kobber utskilles pr. døgn i urinen på vanlig kost (109), det vil si bare ca. 1% av kobbermengden i faeces. Tilsvarende er det funnet at mindre enn 1% av en intravenøs injeksjon av en tracerdose ^{64}Cu -acetat ble utskilt i urinen over 72 timer (106). Urinutskillelsen avhenger av den ultrafiltrable (aminosyre-bundete) fraksjon av kobber i plasma, som normalt er mindre enn 0,1 $\mu\text{mol/l}$ (14). Det er ikke kjent noen tubulær sekresjonsmekanisme for kobber, men derimot foregår det tubulær reabsorpsjon av kobber etter ultrafiltrasjonen i glomeruli (34).

1.4.3. Mage-tarmkanalen. Hovedutskillelsen av kobber foregår via gallen både hos dyr og mennesker (26, 27, 58, 80, 100). Hos mennesker på vanlig kost uten ekstra kobbereksponering utskilles anslagsvis 10 μmol daglig i gallen (14). Hvis kobber inntas i økte doser, stiger galleutskillelsen kort tid etter inntaket (65). Mekanismen for kobberutskillelsen i gallen er ukjent, men i gallen finnes kobber dels bundet til protein og dels til et småmolekylært peptid som kan være glutathion (4). En del kobber i faeces kan også stamme fra pankreas-saft, spytt, magesaft eller sekresjon fra tarmvegg (91), foruten den delen av kobber som ikke er absorbert fra dietten. Den daglige kobbermengden i faeces vil omtrent tilsvare daglig kobberinntak (ca. 30 μmol).

Hos rotter er det en mindre del, ca. 15%, av kobber i gallen som reabsorberes i tarmen (26, 80). Hvorvidt en tilsvarende galle-, tarm-, blod-resirkulasjon også finnes hos mennesker, er ennå ikke undersøkt.

1.4.4. Andre utskillelsesveier. En relativt liten del av kobber utskilles daglig via svetten, antagelig ca. 1 μmol . Kobberkonsentrasjonen i svette er antagelig nokså varierende,

men de rapporterte verdier ligger på ca. 10 $\mu\text{mol/l}$ (50).

1.5. Biologiske halveringstider

På grunnlag av studier med intravenøs injeksjon av radioaktivt kobber til friske mennesker (106), fremgår at ca. 10% av dosen var utskilt etter 3 døgn, hvilket skulle tilsi en biologisk halvtid på flere uker. I andre studier, hvor man gjorde bruk av injisert kobber, ble halvtiden funnet å ligge på omkring 4 uker hos friske, voksne mennesker (35, 99).

1.6. Faktorer som påvirker den metabolske modell

Kobberabsorpsjonen i mage-tarmkanalen avhenger av ernæringsinnhold av andre sporelementer, og antagelig også av innholdet av fibre. Høyt innhold av sink og/eller kadmium hemmer absorpsjonen av kobber. Molybdat vil også kunne hemme kobberabsorpsjonen, spesielt gjelder dette hos drøvtyggende dyr (ruminants)(84, 104). Det finnes en spesiell sykdom, Menkes' syndrom (70), som er karakterisert ved nedsatt absorpsjon av kobber fra mage-tarmkanalen, slik at mindre enn 10% av fødens kobbermengde absorberes (35). Tilstanden er recessivt arvelig. Man finner lave kobberkonsentrasjoner i serum og de fleste av organismens vev (31).

Det er ingen holdepunkter for at det er noen forskjell på kobberopptaket hos de to kjønn. Imidlertid vet man at serumnivåene av kobber er noe høyere hos kvinner (14). Under graviditet eller bruk av østrogenholdige piller øker serumkobber. Denne hormonelt betingede økningen i kobbernivåene kommer i stand ved en stimulering av ceruloplasminsyntesen (14). Det er ukjent i hvilken grad lignende hormonelle faktorer kan spille rolle for utskillelseshastigheten av kobber.

Sykdommer i ekskresjonsorganene, spesielt i leveren, vil kunne nedsette kobberutskillelsen og føre til vevsakkumulasjon av elementet. Eksponering for thiocarbamater og

antagelig for CS_2 kan også virke hemmende på kobberutskillelsen (1). Ved Wilson's sykdom (hereditært betinget, kronisk kobberforgiftning) finnes nedsatt galleutskillelse av kobber (40), hvilket fører til kobberdeponering i lever, hjerne, nyrer og andre organer. Ved andre tilfeller av leversykdom, spesielt ved primær biliær cirrhose, kan det også komme nedsatt galleutskillelse av kobber (13, 85, 86).

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Patologisk økte mengder av sirkulerende, utskiftbart kobber, uansett om det skyldes økt peroral eller parenteral tilførsel, reagerer med erytrocytter og kan forårsake hemolyse. Ved tilfelle av "hemolytisk krise" kan konsentrasjonen av "direkte reagerende" kobber i plasma ha steget fra 1 $\mu\text{mol/l}$ til 20-80 $\mu\text{mol/l}$ (14). Den toksiske virkning av kobber på erytrocyttmembranene har antagelig prinsipielle likhetspunkter med kobberets toksisitet når det gjelder alle levende celler. I tilslutning til det økte plasmakobberet kan det registreres et fall i den intracellulære konsentrasjonen av redusert glutathion, før hemolysen finner sted (15, 93). Det er velkjent at kobber-ioner kan katalysere oksydasjon av lavmolekylære thiol, som glutathion og cystein (56). I erytrocyttene kommer det også en oksydasjon av hemoglobin som fører til dannelsen av methemoglobin og såkalte "Heinz' bodies" (71, 93, 103). Kobber-ioner kan også reagere direkte med kjemiske grupper på cellemembranene (2, 59, 60), spesielt med thiolgrupper. Kobber-ioner kan også katalysere peroksydering av lipider i membranene (25). Imidlertid antar man at membranskadene henger nøye sammen med fallet i konsentrasjonen av intracellulært redusert glutathion. Samtidig finnes nedsatt aktivitet av glutathion peroksydase-systemet. Dette enzym-systemet er avhengig av glutathion for å fungere og har til oppgave å beskytte cellulære membraner mot peroksydasjonsskader. I tilslutning til enzymets aktive senter

sitter en selen-gruppe som antagelig kan blokkeres av patologisk økte mengder av kobber (4). In vitro er det vist at kobber kan hemme mange enzymer som inneholder thiol-grupper (18).

Akkumulering av kobber i leverceller ved Wilson's sykdom (90) eller andre tilfeller av kronisk kobbereksponering (7), ledsages også av interaksjon av kobber-ioner med thiolholdige molekyler. Ved Wilson's sykdom kan det komme en betydelig kobberdeponering i lysosomene, før det registreres ødeleggelser av lysosom-membranene (20). Dette kan forklares ved at Cu-ionene er fast kompleksbundet til metallothionein-lignende molekyler. Fordi levercellene har mer velutviklede detoksifiseringsmekanismer enn erytrocyttene, kan kobberkonsentrasjonen ha kommet opp i meget høye verdier, ca. 3000 $\mu\text{mol/kg}$, før membranskadene utvikles (29). Normale leverceller kan også detoksifisere kobber ved å inkorporere elementet i ceruloplasmin, eller via utskillelse til gallen (58). Det siste foregår antagelig delvis som et kobber-glutathion kompleks (4). Ved patologisk økte mengder av kobber kan glutathion oksyderes (116). Dette kan føre til økt tendens til peroksydasjoner og membranskade (104). Kobber kan også reagere direkte med celledmembraner og forårsake lipoperoksydering (25). I visse tilfeller av meget høye kobberkonsentrasjoner i leveren kan man observere en akutt kritisk levercellenekrose (29, 104).

Også i andre vev hvor kobber har toksiske virkninger kan disse antagelig tilskrives membranskader, enten på grunn av inaktivering av membranbeskyttende enzymssystemer, eller ved direkte reaksjon med vulnerable grupper i membranene (49).

En virkning av kobber som ikke direkte kan forklares ved denne mekanismen, er den såkalte "metallfeberen". Slik feberreaksjon har vært tilskrevet denaturering av proteiner

i respirasjonstractus som følge av inhalasjon av metallforbindelser (14). Introduksjon av kobber-ioner i sirkulasjonen gir temperaturstigning, uansett om kobber inhaleres eller kommer inn i blodbanene via hemodialyse eller på annen måte (29, 68).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud og konjunktiva

Kobberholdige smykker kan gi opphav til en blålig misfarging av huden, men det foreligger ingen sikre rapporter om kraftigere hudreaksjoner som følge av slike smykker. Kobberlegeringer brukes i enkelte dentale proteser og til dels også i andre proteser, og her er kobber angitt å kunne forårsake gingivitt (107), lichen planus (41) og eksem (9). Ved systemiske avleiringer av kobber, spesielt ved Wilson's sykdom, kan det opptre en blålig misfarging av corneas omkrets, den såkalte Kayser-Fleischer's ring, som tidligere ble oppfattet som patognomonisk for Wilson's sykdom.

3.2. Nervesystemet

Systemiske avleiringer av kobber vil også kunne passere blod-hjerne-barrieren og forårsake symptomer fra nervesystemet. Kliniske rapporter om slike symptomer foreligger imidlertid bare for Wilson's sykdom (hepatolentikulær degenerasjon), hvor man finner karakteristiske kobberavleiringer i hjernens basalganglier. Disse patologiske forandringer gir seg til kjenne klinisk ved ataxi, tremor, og senere massive nevrologiske symptomer. Det er uklart om disse nevrologiske symptomene delvis henger sammen med metabolske forandringer som er spesielle for Wilson's sykdom. Ved tilfeller av akutt forgiftning kommer det sjelden kobberdeponering i hjernen (14). I forsøk med eksponerte rotter må det gis store kobberdoser gjennom lang tid for å fremkalle signifikant økte hjernekonsentrasjoner.

3.3. Åndedrettsorganer

3.3.1. Øvre luftveier. Som et resultat av eksponering for støv av kobbersalt er det rapportert irritasjon fra de øvre luftveier (28, 115), blant annet i form av rennende nese (5). Langvarig eksponering kan føre til atrofiske forandringer i slimhinnene. Irritasjon av øvre luftveier ved inhalasjon av kobberstøv er hyppig kombinert med feberreaksjon ("metallfeber") (29).

3.3.2 Bronkier og lunger. Vingårdsarbeidere som bruker kobbersulfat som sprøytemiddel, er rapportert å kunne rammes av patologiske forandringer i lungene i form av fibrose (81, 82). I slike lunger kan man finne økt kobberinnhold og i enkelte tilfeller også granulomer. De histopatologiske forandringene kan finnes selv mange år etter at eksponeringen er opphørt (110). Det er fortsatt noe uklart om det er kobber alene, eller bidrag fra forurensninger i sprøytevæsken, f.eks. arsenater, som er ansvarlig for de patologiske funnene (110). Andre studier har søkt å finne patologiske forandringer i lungene til gruvearbeidere som utsettes for støv av uløselig kobbersulfid og kobberoksyd, f.eks. i Chile, men det er kun påvist små eller ingen patologiske forandringer i disse undersøkelsene (43, 47). Hvorvidt eksponering for kobberstøv kan forårsake fibrose i lungevevet, er imidlertid først og fremst et spørsmål om dose (62). I tillegg spiller støvpartiklenes størrelse en viss rolle, og man anser finfordelt kobberoksydstøv for å være mere risikabelt enn andre støvformer (14). Det er noe uklart om kobberstøv i konsentrasjoner under 1 mg/m^3 kan gi årsak til irreversible lungeforandringer. I en enkelt studie av personer som arbeider med sveising av kobber eller kobberlegeringer, er det rapportert nekrose av alveolceller og interstitiell peribronkitt (111), men det fremgår ikke helt klart om det er kobber eller andre forbindelser som er hovedansvarlig for de patologiske forandringene. I forsøk med dyr som er eksponert for svært høye

luftkonsentrasjoner av kobber ($\geq 10 \text{ mg/m}^3$) har man fått fremkalt en interstitiell celleinfiltrasjon klassifisert som diffus interstitiell lungefibrose (62).

3.4. Mage-tarmkanalen

Ved peroralt inntak av kobbersalter, f.eks. kobbersulfat, aksidentelt eller i suicidal hensikt, opptrer en akutt forgiftning med primært gastrointestinale symptomer (28). Disse symptomene kan være begrenset til brekninger og diaré. Slike symptomer kan opptre når man drikker vann som i lengre tid har vært oppbevart i kobberkjeler. I alvorligere tilfeller utløses abdominalkramper, melena og hematemese (16, 23, 54). I verste fall kan det inntre generelle symptomer med blodtrykksfall. Den orale toksisiteten av kobber er imidlertid begrenset av at kobber virker emetisk. Alvorlig, akutt forgiftning beskrives derfor i lærebøker som meget sjelden (74). I India forekommer imidlertid slike forgiftninger relativt hyppig, siden kobbersulfatinntak utgjør ca. 30% av alle selvmordsforsøkene i New Delhi-regionen (23, 24).

3.5. Lever.

Ved akutt forgiftning på grunn av peroralt inntak av kobbersalt kan det absorberes såvidt mye kobber-ioner at det kan tilstøte levernekrose (24, 33).

Hos vingårdsarbeidere som innånder kobbersulfat, er det beskrevet flere tilfeller av en granulomatøs fibrose i leveren (82, 83). En mikronodulær cirrhose kan også opptre hos disse pasientene, men de aktuelle publikasjonene har ikke angitt pasientenes alkoholinntak. Forfatterne mener at observasjonene antyder en etiologisk sammenheng mellom kobbersulfateksponeringen og de patologiske forandringene, men dette er ennå uklart.

Kronisk kobberforgiftning finnes hos menneske nesten bare ved Wilson's sykdom. Denne ledsages først og fremst av lever-cirrhose. Kobbernivåene i leveren kan imidlertid ha kommet opp i verdier på mer enn 30 ganger normalverdiene før det opptrer klinisk leversvikt. Normalverdiene av kobber i leveren er omlag 100 $\mu\text{mol/kg}$ (76). Leverforandringene ved Wilson's sykdom starter ofte med fettdegenerasjon før det kommer cellulær nekrose og senere postnekrotisk cirrhose (29).

Ved primær biliær cirrhose eller andre tilstander med blokkert kobberutskillelse, akkumuleres patologiske kobbermengder i levercellene og andre vev (13, 85, 86). Det er sannsynlig at kobbereksponering hos denne pasientgruppen er mere risikabel enn hos et kontrollmateriale, og kobberakkumuleringen kan antagelig akselerere cirrhoseutviklingen (13). I dyreforsøk er det mulig å fremkalle lever-cirrhose ved å gi gjentatte kobberinjeksjoner (14). Blant de dyrearter som har minst kapasitet for å utskille kobber via gallen til leveren, er sau (svensk: får). Hos får er kobberforgiftning med leversvikt en fryktet klinisk forgiftning (104).

3.6. Nyrer.

Akutt kobberforgiftning kan resultere i proteinuri, oliguri og nyresvikt (24). I Chuttanis materiale fra India med alvorlige perorale forgiftninger, ble hemoglobinuri og hematuri observert i ca. 30% av tilfellene. Økende urin-stoff i serum ble funnet i løpet av 1-2 døgn etter kobberinntaket. Det har vært diskutert om det nefrotoksiske agens er hemoglobin fra hemolyserte, røde blodlegemer (28), men i dyrestudier er det også vist at kobber-ioner kan gi prok-

simal tubulær nekrose uten at det samtidig foreligger hemolyse (111).

Ved tilfelle av langtids kobbereksponering vil det i meget sjeldne tilfelle kunne utvikles levercellenekrose med akutt frigjøring av kobber til sirkulasjonen, og sirkulerende kobber kan gi årsak til tilsvarende nyreskader som ved den akutte forgiftning.

3.7. Blod og blodannende organer

Hemolyse med anemi og sjokk kan være et hovedsymptom ved akutt peroral kobberforgiftning (24). Hemolyse er også rapportert ved bruk av kobbersulfat-løsninger på større brannår (51), og ved bruk av kobberholdige membraner til hemodialyse (64).

Ved langtids kobbereksponering hos mennesker eller dyr kommer som regel ikke hemolysen før etter opptreden av patologiske forandringer i levercellene (14, 103, 104). Leverforandringer fører til at større mengder kobber frigjøres til sirkulasjonen, hvor de primært virker toksisk på erytrocyttene.

3.8. Hjerte og blodkar

Det finnes ingen litteratur om eventuell direkte hjertetoksisk virkning av kobberforbindelser. Sirkulasjonskollapset som opptrer ved akutt forgiftning, kan antagelig dels tilskrives hemolyse og dels væsketap.

3.9. Reproduksjonsorganer

Ingen litteratur foreligger om dette, bortsett fra den antikonsepsjonelle virkningen av kobberholdig intrauterin spiral. Kobberavgiften pr. dag er liten, bare ca. 1% av kroppens totale kobberinntak. Men konsentrasjonen av kobber i endometriet stiger fra ca. 30 $\mu\text{mol/kg}$ til ca.

60 $\mu\text{mol/kg}$ ved bruk av slik spiral (48). Dette spiller antagelig ingen rolle for spermienes levetid, eller for selve fertiliseringen av eggcellen. Men det økte kobberinnholdet kan påvirke membranstabiliteten og syntesen av DNA, RNA og prostaglandinene i endometriet, og derved bidra til å hindre implantasjonen av det befruktede egget (14).

3.10. Foster

Det foreligger noen få indikasjoner på at kobber i økte konsentrasjoner kan gi fosterskader (10,46). Det er kjent at kobber penetrerer placenta-barrieren inn i fosteret (3). Dyrestudier har vist at kobber i store doser kan virke embryoletalt og/eller teratogent (14). En injeksjon av 4 mg Cu/kg, som kobbersulfat, til gravide mus resulterte i skader i fostrenes sentralnervesystem, hvis injeksjonen ble gitt relativt tidlig i graviditeten (78).

Ved terminen inneholder friske humane fostre påfallende store leverdepoter av kobber, ca. 900 $\mu\text{mol/kg}$ (65). Dette kobberet finnes hovedsakelig bundet til et metallothioneinlignende protein (14). Ceruloplasmin-kobber i plasma er lavt ved fødselen, ca. 3-4 $\mu\text{mol Cu/l}$.

4. ALLERGI

Det er åpenbart at kobberallergi er en sjelden tilstand, siden det kun foreligger noen ganske få rapporter om slike reaksjoner. Mekanismen for kobberallergien er ukjent (17, 28). Men det allergiske kontakteksemet oppstår, ifølge Salzer & Wilson (88), antagelig ved at et carrier-kompleks sensibiliserer lymfocytter og fører til en forsinket hypersensitivitetsreaksjon. Det er rapportert at hypersensitivitet for kobber kan verifiseres ved å teste med 0,1% kobbersulfat (42). Andre allergiske manifestasjoner av kobber enn fra hud og slimhinner (8, 28) er ikke rapportert.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER

5.1. Mutasjoner i modellsystemet

Det foreligger noen få rapporter om at kobber kan fremkalle mutasjoner i modellsystemet. Sirover og Loeb (92) undersøkte en rekke metall-ioners påvirkning på DNA-syntesen in vitro, og fant ut bl.a. at Cu^{++} -salter ga økt frekvens av ikke-komplementære nucleotider i den syntetiserte helix-strukturen.

Andre studier har rapportert at samtidig tilstedeværelse av ascorbinsyre, H_2O_2 , og relativt høye kobberkonsentrasjoner kan gi skader på DNA-molekylene in vitro (32, 73, 98). Det er antydnet at ascorbinsyre fører til dannelselse av enverdige Cu^+ -ioner som kan redusere H_2O_2 til hydroksyl-radikaler, som kan angripe DNA.

5.2. Kromosomskader

Tilførsel av kobber i overskudd in vivo til forskjellige celler gir økt opptak i kjernematerialet (14).

Kromosomaberrasjoner kan fremkalles ved flere forskjellige metoder in vitro, f.eks. ved å inkubere ovarialceller fra kinesisk hamster i et medium som inneholder faeces (97). Det har vist seg at slik induksjon av kromosomaberrasjoner kan stimuleres hvis man samtidig tilsetter toverdige kobber-ioner. Induksjon av kromosomaberrasjoner med kombinert tilsetning av faeces og kobber (97) kan motvirkes ved samtidig tilsetning av katalase.

6. CANCEROGEN VIRKNING

Det er ikke rapportert dyreforsøk hvor man har observert økt cancerincidens etter oralt inntak av forøkte mengder av sporelementet kobber (29). Hos personer som arbeider i kobbersmelteverk er det rapportert økt cancerincidens (61), men dette har ikke vært satt i forbindelse med at arbeiderne samtidig eksponeres for arsen-forbindelser. Det er også rapportert om maligne tumorer (hemangiosarkomer) i lever og lunger hos personer som arbeider med sprøyting av vingårder med kobbersulfat

(109), men også dette kan være et resultat av blandings-eksponering med arsenater (83).

7. EKSPONERINGSINDIKATORER

7.1. Luftkonsentrasjoner

Måling av konsentrasjoner av kobber i arbeidsatmosfæren må ansees for å være den beste dose-indikatoren i de tilfellene det er spørsmål om inhalasjon. Innsamlingsprosedyrer er nærmere beskrevet i Appendix II.

7.2. Biologiske indikatorer

7.2.1. Kobber i urinen. Ved høygradig eksponering hos leverfriske pasienter utskilles hovedparten av kobberet i gallen, slik at urinundersøkelsen er av begrenset verdi. Hvis kapasiteten av den biliære utførselsveien overskrides, og det altså oppstår risiko for toksisitet, vil urinutskillelsen øke signifikant over normalnivåene (90). Ved enkelte leversykdommer, inklusive Wilson's sykdom, øker urinutskillelsen av kobber betydelig (85).

7.2.2. Kobber i blodplasma. Økt kobberinntak eller eksponering fører til økning av den utskiftbare kobberfraksjonen i løpet av den første timen etter eksponeringen (14). Økte ceruloplasmin-nivåer kan induseres sekundært ved økt eksponering for kobber. Gjennomsnittsverdiene for utskiftbart kobber og ceruloplasmin hos ikke-eksponerte personer er henholdsvis ca. 1 og 16 $\mu\text{mol Cu/l}$. I praksis kan man måle både totalt kobber i serum og ceruloplasmin. Man

kan da beregne den utskiftbare kobberfraksjonen. Slike beregninger har flere feilkilder og egner seg kun for å påvise store økninger i utskiftbart kobber, på over 4-5 $\mu\text{mol/l}$. Metoden brukes i klinikken ved oppfølging og kontroll av tilfeller med Wilson's sykdom. Å bedømme tilfeller av industriell kobbereksponeering ved hjelp av de samme parametrene er imidlertid vanskelig (66), blant annet på grunn av at ceruloplasmin stiger ved en lang rekke øvrige tilstander enn ved kobbereksponeering, f.eks. ved akutte og kroniske betennelsestilstander (12).

7.2.3. Måling av kobbernivå i hår. Enkelte publikasjoner angir at en god eksponeringsindikator er forholdet mellom konsentrasjonene av kobber i hårroten og i hårskaftet. En signifikant høyere kobbermengde i hårroten enn i skaftet synes å være en meget sikker indikasjon på eksponering (30). Risikoen for ekstern forurensning av prøvematerialet representerer imidlertid en feilkilde.

7.2.4. Målinger i leverbiopsi. Kobbermålinger i leverbiopsi angis å være en meget god indikator på kroppens totale kobberstatus (108). Denne metoden egner seg ikke til rutinemålinger av industriarbeidere.

8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

8.1. Kortvarig, høy eksponering

Tegn på forgiftning i form av gastrointestinale symptomer kan utvikles etter så liten dose som 10-15 mg inntatt oralt som kobbersulfat (29, 91). Doser ned til ca. 1 g (ca. 14 mg/kg) har vært rapportert som dødelige (74). Men det er også rapportert om at pasienter som har inntatt 30 g kobbersulfat oralt, har overlevd forgiftningen. Det som er avgjørende for prognosen, er hvor stor fraksjon av kobberet som er absorbert, og så lenge tarmepitelet ikke er skadet, vil absorpsjonen være liten (14). En absorbert mengde på 1 mg/kg ville - ved en tenkt

uniform fordeling i kroppen - svare til en gjennomsnittskonsentrasjon på ca. 15 $\mu\text{mol/l}$. Absorpsjonen til blodplasma gjennom intakte mucosa-celler skjer imidlertid langsomt i forhold til kobberopptaket i leveren, slik at noe større mengder antas å kunne absorberes før utskiftbart plasmakobber kommer opp i 15 $\mu\text{mol/l}$. Verdiene for "kritisk plasmakonsentrasjon" avhenger av flere faktorer, blant annet av glutathion-syntesen i blodlegemene (93), men ved en plasmakonsentrasjon på 15 $\mu\text{mol/l}$ av utskiftbart kobber regner man med at det er risiko for hemolyse (14). In vitro fant imidlertid Sivertsen (93) meget langsom hemolyse ved 78 $\mu\text{mol Cu/l}$ så lenge blodlegemenes glutathion-syntese ble opprettholdt, men hemolysen ble akselerert hvis glutathion-syntesen ble retardert.

Ved dyrestudier har man kommet fram til LD_{50} -verdier i området 3-7 mg/kg (105). De anførte letale dosene i dyrestudiene er gitt ved injeksjon (mens de akutte toksiske eksponeringene hos menneske har foregått ved oralt inntak).

8.2. Effekter ved langvarig eksponering

8.2.1. Effekter som går over. Det vanlige, daglige kobberinntaket hos menneske ligger på omkring 2 mg (29). Hvis man i særlig grad overskrider denne dosering, kan det tenkes en toksisk akkumulering av kobber. For å øke leverkonsentrasjonen av kobber i rotteforsøk må det imidlertid gis minst 0,5 mg/kg pr. døgn (63). Ekstrapolering fra rotte til menneske på grunnlag av kroppsoverflate (ansees for å være mer riktig enn beregning basert på vekt når man skal bedømme metabolismen av toksiske substanser) indikerer risiko for vevsakkumulering ved daglig kobberabsorpsjon på over 6 mg, hvilket skulle tyde på risiko for vevsakkumulering hvis dagsinntaket av kobber øker fra 2 til 20 mg. (Dette skulle tilsi at leveren har kapasitet til å øke døgnutskillelsen av kobber

i gallen med en faktor på 8-10 i forhold til et gjennomsnittlig utgangsnivå. Så lenge tarmmucosacellene (som regulerer absorpsjonen) og levercellene (som sørger for galleutskillelsen) fungerer normalt, er det lite sannsynlig at det opptrer vevsakkumulering og organskader ved oral tilførsel av kobber. Det er heller ikke rapportert om generell vevsakkumulering som følge av industriell kobbereksposering ved inhalasjon (29).

Hvorvidt slimhinne-atrofii luftveiene også er reversibel hvis eksponeringen opphører, er uvisst. Lette irritasjonssymptomer fra luftveiene og "metallfeber" er rapportert hos arbeidere eksponert for luftkonsentrasjoner ned til 0,12 mg/m^3 av finfordelt kobberstøv (43).

8.2.2. Bestående skader. Ved massiv eksponering i dyreforsøk kan man fremkalle irreparable leverskader (14).

Uspesifikk interstitiell celleinfiltrasjon i lungene utvikles hos forsøksdyr som eksponeres for høye luftkonsentrasjoner (10 mg/m^3) (62). Ekstrapolering til menneske når det gjelder hvilke luftkonsentrasjoner av kobberstøv som kan gi irreversible lungeforandringer, er vanskelig, men verdier i området 1-10 mg/m^3 må ansees for risikable på bakgrunn av den foreliggende litteratur (14, 62, 110, 114, 115). De rapporterte, irreparable lunge- og lever-fibrosene hos vingårdsarbeidere som inhalerer kobbersulfat-aerosol, kan ha relasjon til luftkonsentrasjoner i dette område, men tilleggs eksponering

av andre toksiske stoffer (arsenater, alkohol) kan senke toleransen.

9. FORSKNINGSBEHOV

Det er viktig å identifisere grupper av personer som av en eller annen grunn har nedsatt detoksifiseringspotensiale for kobber. Dette synes blant annet å gjelde visse pasientgrupper med leversykdommer. Man vet at levercellene kan biotransformere kobber til ceruloplasmin, og de samme cellene kan utskille kobberforbindelser til gallen, men mekanismene for disse detoksifiseringsprosessene er fortsatt delvis ukjent (4, 58).

Selv om de yrkesmedisinske problemene pga. kobbereksposering er små, åpner det seg flere interessante problemstillinger av basal-toksikologisk art i dette feltet. Mekanismene for de biologiske effektene og vevsskadene som kommer i stand ved økte vevskonsentrasjoner av kobber, er for en stor del ukjente. Det trengs også studier av mulige detoksifiseringsprosesser i andre celletyper enn levercellene, f.eks. i fibroblaster og celler i respirasjonstractus. Det er mulig at økte kobbernivåer i disse celletypene kan føre til patologisk kollagen-syntese, fibrose, cirrhose, og endog økt risiko for utvikling av cancer (13, 61, 62). Fibroblaster og bronchialceller antas å inneholde glutathion som kan binde og detoksifisere tunge metaller, inklusive kobber (4). Hvorvidt glutathiondepletering som følge av massiv kobbereksposering i luftveiene kan øke cancerrisikoen, er ukjent (14, 110).

Det er ennå ikke med sikkerhet etablert hva som er optimal daglig tilførsel av sporelementet kobber, og det er derfor

ønskelig med videre studier for å komme fram til hvilke nivåer man skal anbefale i mat og drikkevann. De anbefalte inntakene av kobber synes imidlertid å være avhengig av mengdene molybden, sulfat, jern og sink i kosten, slik at det er ønskelig med nærmere studier av interaksjonene mellom disse sporelementene.

10. DISKUSJON OG VURDERING

Kobber er et essensielt metall for planter og dyr. Det fysiologiske kobbernivået i planter ligger på ca. 1 mg/kg (1 ppm) eller noe mer. Hos de fleste pattedyrarter ligger det gjennomsnittlige nivået på ca. 2 mg/kg (svarende til ca. 1,5 mmol/70 kg hos menneske).

Kobber detoksifiseres fortrinnsvis i leveren, enten ved utskillelse i gallen, eller ved biotransformering til mindre giftige forbindelser, bl.a. ceruloplasmin. Friske personer kan antagelig øke døgnutskillelsen av kobber i gallen med en faktor på 8-10 i forhold til det normale nivået. Ved eksponering via arbeidsatmosfæren finner man meget sjelden alvorlige grader av lungepatologi, og de få tilfellene av lungefibrose som er beskrevet i litteraturen kan tilskrives blandingseksponering hvor andre toksiske stoffer kan ha spilt hovedrollen.

Ved fastsettelsen av en yrkeshygienisk grenseverdi for kobber i arbeidsatmosfære er irritasjonssymptomer fra øvre luftveier og "metallfeber" de biologiske effektene som må kunne legges til grunn. Disse effektene opptrer angivelig lettere ved inhalasjon av røyk enn av støv (14, 29). Det er rapportert luftveisirritasjon hos mennesker som arbeider i en atmosfære med så små kobberkonsentrasjoner som $0,12 \text{ mg/m}^3$ som finfordelt støv (43).

11. SAMMENDRAG

Kobber: Nordisk Ekspertgruppe for grenseverdidokumentasjon. Arbete och Hälsa. 1980:21 side 1-44.

Dokumentet inneholder en kritisk gjennomgang og vurdering av den litteratur som er relevant som vurderingsgrunnlag for fastsettelse av en hygienisk grenseverdi for kobber i arbeidsatmosfære. Det er foreslått at irritasjons-symptomer fra øvre luftveier og "metallfeber" er de biologiske effekter som må kunne legges til grunn ved fastsettelsen av en slik grenseverdi.

116 referanser.

Nøkkelord: Ceruloplasmin, kobber, hygienisk grenseverdi, eksponering, metallfeber, metallothionein, Wilson's sykdom.

12. ENGLISH SUMMARY

Copper: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa. 1980:21 pp. 1-44.

A survey is given of literature on copper to be used as background for discussion of occupational exposure limits. It is recommended that the biological effect to be used in this discussion should be irritations of the upper respiratory tract and "metal fever".

In Norwegian. 116 references.

Key words: Ceruloplasmin, copper, occupational exposure limits, occupational exposure, metal fume fever, metallothionein, Wilson's disease.

LITTERATURFORTEGNELSE

1. AASETH, J., SØLI, N., FØRRE, Ø.: Increased brain uptake of copper and zinc in mice caused by diethyldithio-carbamate. Acta. Pharmacol. et Toxicol. 45 (1979) 41-44.
2. ADAMS, K.F., JOHNSON, G., HORNOWSKI, K.E., LINEBERGER, T.H.: The effect of copper on erythrocyte deformability. A possible mechanism of hemolysis in acute copper intoxication. Biochim. Biophys. Acta 550 (1979) 279-287.
3. ADELSTEIN, S.J., VALLEE, B.L.: Copper metabolism in man. New Engl. J. Med. 265 (1961) 892-897.
4. ALEXANDER, J., AASETH, J.: Biliary excretion of copper and zinc in the rat as influenced by diethylmaleate, selenite and diethyldithiocarbamate. Biochem. Pharmacol. (1980), in press.
5. ASKERGREN, A., MELLGREN, M.: Changes in the nasal mucosa after exposure to copper salt dust. Scand. J. Work Environ. Health 1 (1979) 45-49.
6. BALEVSKA, P., IVANCHEVA, E., RUSSANOV, E.: Studies on the transfer of copper from ceruloplasmin to mitochondria. Agressologie 16 (1975) C:7-11.
7. BARBOUR, B.H., BISCHEL, M., ABRAMS, D.E.: Copper accumulation in patients undergoing chronic hemodialysis. The role of cuprophane. Nephron 8 (1971) 455-462.
8. BARKOFF, J.R.: Urticaria secondary to a copper intra-uterine device. Int. J. Dermatol. 15 (1976) 594-595.
9. BARRANCO, V.P.: Eczematous dermatitis caused by internal exposure to copper. Arch. Derm. 106 (1972) 386-387.
10. BARRIE, H.: Congenital malformation associated with intra-uterine contraceptive device. Br. Med. J. 1 (1976) 488-490.
11. BEARN, A.G.: Wilson's disease. In J.B. Stanbury, J.G. Wyngaarden & D.S. Fredrickson (eds.) The metabolic basis of inherited disease. (3rd ed.) McGraw-Hill Book Co., New York (1972) 1033-1050.
12. BEISEL, W.R.: Trace elements in infectious processes. Med. Clin. North Am. 60 (1976) 831-849.
13. BENSON, G.D.: Hepatic copper accumulation in primary biliary cirrhosis. Yale Biol. Med. 52 (1979) 83-86.
14. BERGOVIST, U., SUNDBOM, M.: Copper - health and hazard. USIP Report 78-05. Institute of Theoretical Physics, University of Stockholm, 1980.

15. BEUTLER, E.: Red cell metabolism. Grune & Stratton, New York & London (1971).
16. BOHRE, G.F., HUISMAN, J.: Acute copper poisoning aboard a ship. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 109 (1965) 978-979.
17. BOCKENDAHL, H., REMY, W., MASUCH, E.: Untersuchungen zum Mechanismus des Kontaktekzems gegen Kupfer. *Arch. Dermatol. Forsch.* 250 (1974) 167-171.
18. BOULARD, M., BLUME, K.-G., BEUTLER, E.: The effect of copper on red cell enzyme activities. *J. Clin. Inv.* 51 (1972) 459-461.
19. BREMNER, I., MARSHALL, R.B.: Hepatic copper- and zinc-binding proteins in ruminants. 1. Distribution of Cu and Zn among soluble proteins of livers of varying Cu and Zn content. *Br. J. Nutr.* 32 (1974) 283-291.
20. BREMNER, I.: Heavy metal toxicities. *Q. Rev. Biophys.* 7 (1974) 75-124.
21. BREMNER, I., DAVIES, N.T.: Studies on the appearance of a copper-binding protein in rat liver. *Biochem. Soc. Trans.* 2 (1974) 425-427.
22. CARRICO, R.J., DEUTSCH, H.F.: Isolation of human hepatocuprein and cerebro-cuprein. Their identity with erythrocuprein. *J. Biol. Chem.* 244 (1969) 6087-6093.
23. CHUGH, K.S., SAKHUJA, V.: Acute copper intoxication. *Int. J. Artif. Organs* 2 (1979) 181-182.
24. CHUTTANI, H.K., GUPTA, P.S., GULATI, S., GUPTA, D.N.: Acute copper sulfate poisoning. *Am. J. Med.* 39 (1965) 849-854.
25. CHVAPIL, M., RYAN, J.N., ZUKOSI, C.F.: The effect of zinc and other metals on the stability of lysosomes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 140 (1972) 642-646.
26. CIKRT, M.: Enterohepatic circulation of ⁶⁴Cu, ⁵²Mn and ²⁰³Hg in rats. *Arch. Toxicol.* 31 (1973) 51-59.
27. CIKRT, M., HAVRDOVA, J., TICHY, M.: Changes in the binding of copper and zinc in the bile during 24 hours after application. *Arch. Toxicol.* 32 (1974) 321-329.
28. COHEN, S.R.: A review of the health hazards of copper exposure. *J. Occup. Med.* 16 (1974) 621-624.

29. Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants: Copper. National Academy of Sciences, Washington, D.C. (1977).
30. CROSS, J.D., LESLIE, C.D., SMITH, M.: Copper levels in human tissue. *Forensic Sci. Soc. J.* 16 (1976) 311-316.
31. DANKS, D.M., CARTWRIGHT, E., STEVENS, B.J., TOWNLEY, R.W.: Menkes' kinky hair disease: Further definition of the defect in copper transport. *Science* 179 (1973) 1140-1142.
32. DAUNE, M.: Interactions of metal ions with nucleic acids. In Sigel, H. (ed): Metal ions in biological systems, vol 3: High molecular complexes. Marcel Dekker, New York (1974) 2-43.
33. DAVENPORT, S.J.: Review of literature on health hazards of metals. I. Copper. U.S. Bureau of Mines Information Circular No. 7666. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office (1953).
34. DAVIDSON, I.W.F., BURT, R.L., PARKER, J.C.: Renal excretion of trace elements: chromium and copper. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 147 (1974) 720-725.
35. DEKABAN, A.S., AAMODT, R., RUMBLE, W.F., JOHNSTON, G.S., O'REILLY, S.: Kinky hair disease, study of copper metabolism with use of ⁶⁷Cu. *Arch. Neurol.* 32 (1975) 672-675.
36. DENCKER, I., FRISTEDT, B., ØVRUM, P.: Järn, koppar, krom, nickel, bly och kobolt i föda. *Läkartidn.* 68 (1971) 4027-4030.
37. EVANS, G.W.: Copper homeostasis in mammalian systems. *Physiol. Rev.* 53 (1973) 535-570.
38. FRIDOVICH, H.: Superoxide dismutases. *Adv. Enzymol.* 41 (1974) 35-97.
39. FRIEDEN, E., OSAKI, S.: Ceruloplasmin: A possible missing link between copper and iron metabolism. In Maniloff, J., Coleman, J.R. & Miller, M.W. (eds): Effects of metals on cells, subcellular elements and macromolecules. Charles C. Thomas, Illinois, U.S.A. (1970) 39-74.
40. FROMMER, D.J.: Defective biliary excretion of copper in Wilson's disease. *Gut* 15 (1974) 125-129.
41. FRYKHOLM, K.O., FRITHIOF, L., FERNSTROM, A.I.B., MOBERGER, G., BLOHM, S.G., BJORN, E.: Allergy to copper derived from dental alloys as a possible cause of oral lesions of lichen planus. *Acta Derm. Venereol.* 49 (1969) 268-281.

42. FORSTROM, L., KRISTALA, R., TARVAINEN, K.: Hypersensitivity to copper verified by test with 0.1% CuSO_4 . *Contact Derm.* 3 (1977) 280-281.
43. GLEASON, R.P.: Exposure to copper dust. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 29 (1968) 461-462.
44. GOLDFISCHER, S., STERNLIEB, I.: Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Am. J. Path.* 53 (1968) 883-901.
45. GREGORIADIS, G., SOURKES, T.L.: Intracellular distribution of copper in the liver of the rat. *Can. J. Biochem.* 45 (1967) 1841-1851.
46. GUILLEBAUD, J.: IUD and congenital malformation. *Br. Med. J.* 1 (1976) 1016.
47. HAMILTON, A., HARDY, H.: "Industrial Toxicology", 3rd ed. Publishing Sciences Group, Acton, Mass., U.S.A. (1974) 79-80.
48. HERNANDEZ, O., AZNAR, R., HICKS, J.J., BALLESTEROS, L.M., ROSADO, A.: Subcellular distribution of trace metals in the normal and in the copper treated human secretory endometrium. *Contraception* 11 (1975) 451-464.
49. HILL, R.: Copper toxicity. *Br. Vet. J.* 133 (1977) 219-224, 365-373.
50. HOHNADDEL, D.C., SUNDERMAN, F.W.Jr., NECHAY, M.W., McNEELY, 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.
51. HOLTZMAN, N.A., ELLIOTT, D.A., HELLER, R.H.: Copper intoxication. Report of a case with observations on ceruloplasmin. *New Engl. J. Med.* (1966) 347-352.
52. HOLTZMAN, N.A., HASLAM, H.A.: Elevation of serum copper following copper sulfate as an emetic. *Pediatrics* 42 (1968) 189-193.
53. HOLTZMAN, N.A.: Menkes' kinky hair syndrome: a genetic disease involving copper. *Fed. Proc.* 35(1976) 2276-2280.
54. HOPPER, S.H., ADAMS, H.S.: Copper poisoning from vending machines. *Public Health Rep.* 73 (1958) 910-914.

55. HSIEH, H.S., FRIEDEN, E.: Evidence for ceruloplasmin as a copper transport protein. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 67 (1975) 1326-1331.
56. JELLEM, E., AASETH, J., ELDJARN, L.: Mercaptodextran, a metalchelating and disulphide-reducing polythiol of high molecular weight. *Biochem. Pharmacol.* 22 (1973) 1179-1188.
57. KIMMEL, J.R., MARKOWITZ, H., BROWN, D.M.: Some chemical and physical properties of erythrocyte copper. *J. Biol. Chem.* 234 (1959) 46-50.
58. KLAASSEN, C.D.: Biliary excretion of metals. *Drug Metab. Rev.* 5 (1976) 165-196.
59. KOSOWER, N.S., SONG, K.R., KOSOWER, E.M.: Glutathione. IV. Intra-cellular oxidation and membrane injury. *Biochim. Biophys. Acta (Amst.)* 192 (1969) 23-28.
60. KUMAR, K.S., ROWSE, C., HOCHSTEIN, P.: Copper-induced generation of superoxid in human red cell membrane. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 83 (1978) 587-592.
61. KURATSUNE, M., TOKUDOME, S., SHIRAKUSA, T., YOSHIDA, M., TOKUMITSU, Y., HAYANO, T., SEITA, M.: Occupational lung cancer among copper smelters. *Int. J. Cancer* 13 (1974) 552-558.
62. KRIZNECOV, L.B.: The fibrogenic effect of copper oxide dust on the lungs of experimental animals. *Grigiena Truda i professional, Moskva* 10 (3) (1966) 22-27.
63. LAL, S., SOURKES, T.L.: Deposition of copper in rat tissues - the effect of dose and duration of administration of copper sulfate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 20 (1971) 269-283.
64. LYLE, W.H., PAYTON, J.E., HUI, M.: Haemodialysis and copper fever. *Lancet* 2 (1976) 1324-1325.
65. LINDER, M.C., MUNRO, H.N.: Iron and copper metabolism during development. *Enzyme* 15 (1973) 111-138.
66. MAKINO, S., TAKENSHI, H., MIYATA, S.: On serum and urinary copper levels of workers grinding copper alloy. *Acta Scholl. Med. Univ. Grifu* 24 (1976) 246-252.
67. MANN, T., KEILIN, D.: Haemocuprein and hepatocuprein, copperprotein compounds of blood and liver in mammals. *Proc. Roy. Soc. London B*, 126 (1938) 303-315.

68. McCORD, C.P.: Metal fume fever as an immunological disease. *Ind. Med. Surg.* 29 (1960) 101-106.

69. McCORD, J.M., FRIDOVICH, I.: Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocytorein (hemocytorein). *J. Biol. Chem.* 244 (1969) 6049-6055.

70. MENKES, J.H., ALTER, M., STEIGLEDER, G.K., WEAKLEY, D.R., SUNG, J.H.: A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 29 (1962) 764-779.

71. METZ, E.N.: Mechanism of hemolysis by excess copper (Cu). *Clin. Res.* 17 (1969) 32.

72. MIDDLETON, J.C., KENNEDY, M.: The biological actions of endouterine copper. *Contraception* 11 (1975) 209-225.

73. MINCHENKOVA, L.E., IVANOV, V.I.: Influence of reductants upon optical characteristics of the DNA-Cu²⁺ complex. *Biopolymers* 5 (1967) 615-625.

74. MOESCHLIN, F.: Poisoning, diagnosis and treatment. 4th ed. Grune, New York (1965) 124.

75. NEUMANN, P.Z., SASS-KORTSAK, A.: The state of copper in human serum: evidence for an amino acid-bound fraction. *J. Clin. Invest.* 46 (1967) 646-658.

76. NORHEIM, G., AASETH, J.: Essential trace elements in human liver in Norway: copper, zinc, molybdenum and selenium. *J. Oslo City Hosp.* (1980) in press.

77. OKEREKE, T., STERNLIEB, I., MORELL, A.G., SCHEINBERG, I.H.: Systemic absorption of intrauterine copper. *Science* 177 (1972) 358-362.

78. OSHEA, K.S., 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.

79. OSTER, G.O., SALGO, M.P.: The copper intrauterine device and its mode of action. *N. Engl. J. Med.*, Aug 28 (1975) 432-438.

80. OWEN, C.A. Jr.: Absorption and excretion of Cu⁶⁴-labelled copper by the rat. *Am. J. Physiol.* 207 (1964) 1203-1206.

81. PIMENTEL, J.C., MARQUES, F.: "Vineyard sprayer's lung": A new occupational disease. *Thorax* 24 (1969) 678-688.

82. PIMENTEL, J.C., MENEZES, A.P.: Liver granulomas containing copper in vineyard sprayer's lung. A new etiology of hepatic granulomatosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 111 (1975) 189-195.

83. PIMENTEL, J.C., MENEZES, A.P.: Liver disease in vineyard sprayers. *Gastroenterology* 72 (1977) 275-283.

84. RANA, S.V.S., KUMAR, A.: Simultaneous effect of dietary molybdenum and copper on the accumulation of copper in the liver and kidney of copper poisoned rats. A histochemical study. *Industr. Health* 16 (1979) 119-125.

85. RITLAND, S., STEINNES, E., SKREDE, S.: Hepatic copper content, urinary excretion, and serum ceruloplasmin in liver disease. *Scand. J. Gastroent.* 12 (1977) 81-90.

86. RITLAND, S., ELGJO, K., JOHANSEN, O., STEINNES, E.: Liver copper content in patients with inflammatory bowel disease and associated liver disorders. *Scand. J. Gastroent.* 14 (1979) 711-715.

87. ROBINSON, M.F., MCKENZIE, J.M., THOMSON, C.D., VAN RIJ, A.L.: Metabolic balance of zinc, copper, iron, molybdenum and selenium in young New Zealand women. *Br. J. Nutr.* 30 (1973) 195-205.

88. SALTZER, E.I., WILSON, J.W.W.: Allergic contact dermatitis due to copper. *Arch. Dermatol.* 98 (1968) 375-376.

89. SARKAR, B., KRUCK, T.P.A.: Copper-amino acid complexes in human serum. In Peisach, J., Aisen, P. & Blumberg, W.H. (eds.): The biochemistry of copper. Proceedings of the symposium on copper in biological systems, held at Arden House, Harriman, New York, September 1965. Academic Press, New York (1966) 183-196.

90. SASS-KORTSAK, A.: Copper metabolism. *Adv. Clin. Chem.* 8 (1965) 1-67.

91. SCHEINBERG, I.H., STERNLIEB, I.: Metabolism of trace metals. In Bondy, P.K., Duncan, G.G. (eds.): Diseases of metabolism. Vol. 2. Endocrinology and nutrition (6th ed.). W.B. Saunders Co., Philadelphia (1969) 1321-1334.

92. SIROVER, M.A., LOEB, L.A.: Infidelity of DNA synthesis in vitro: Screening for potential metal mutagens or carcinogens. *Science* 194 (1976) 1434-1436.

93. SIVERTSEN, T.: Copper-induced GSH depletion and methemoglobin formation in vitro in erythrocytes of some domestic animals and man. A comparative study. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 46 (1980) 121-126.

94. STERNLIEB, I.: Gastrointestinal copper absorption in man. *Gastroenterology* 52 (1967) 1038-1041.

95. STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H.: Ceruloplasmin in health and disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 94 (1961) 71-76.
96. STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H.: Penicillamine therapy in hepatolenticular degeneration. *J.A.M.A.* 189 (1964) 748-754.
97. STERNLIEB, I., MORELL, A.G., SCHEINBERG, I.H.: The uniqueness of ceruloplasmin in the study of plasma protein synthesis. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 75 (1962) 228-234.
98. STICK, H.F., KUHNLEIN, H.: Chromosome braking activity of human feces and its enhancement by transition metals. *Int. J. Cancer* 24 (1979) 284-287.
99. STICK, H.F., KARIM, J., KOROPATNICK, J., LO, L.: Mutagenic action of ascorbic acid. *Nature* 260 (1976) 722-724.
100. STRICKLAND, G.T., BECKNER, W.M., LEU, M.-L.: Absorption of copper in homozygotes and heterozygotes for Wilson's disease and controls: isotope tracer studies with ^{64}Cu and ^{67}Cu . *Clin. Sci.* 43 (1972) 617-625.
101. SUMMERLIN, W.T., WALDER, A.I., MONCRIEF, J.A.: White phosphorus burns and massive hemolysis. *J. Trauma* 7 (1967) 476-484.
102. SØLI, N.E., FRØSLIE, A., NORHEIM, G.: Chronic copper poisoning in sheep. III. The distribution of soluble copper- and zinc-binding liver proteins of lambs compared with adult sheep. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 40 (1977) 570-574.
103. SØLI, N.E., FRØSLIE, A.: Chronic copper poisoning in sheep. I. The relationship of methaemoglobinemia to Heinz body formation and haemolysis during the terminal crisis. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 40 (1977) 169-177.
104. SØLI, N.E.: Chronic copper poisoning in sheep. A review of the literature. (1980) in press.
105. TAKEUCHI, F., IWASA, A.: Studies on lethal doses of copper and zinc in rabbit. *J. Tokyo Wom. Med. Coll.* 46 (1976) 527-529.
106. TAUXE, W.M., GOLDSTEIN, N.P., RANDALL, R.V., GROSS, J.B.: Radiocopper studies in patients with Wilson's disease and their relatives. *Am. J. Med.* 41 (1966) 375-380.
107. TRACHTENBERG, D.I.: Allergic response to copper - its possible gingival implications. *J. Periodontol.* 43 (1972) 705-707.

108. TU, J.B., BLACKWELL, R.O., WATTEN, R.H.: Copper balance studies during the treatment of patients with Wilson's disease. *Metabolism* 14 (1965) 653-666.
109. UNDERWOOD, E.J.: Trace elements in human and animal nutrition (3rd ed.). Academic Press, New York (1971).
110. VILLAR, T.G.: Vineyard sprayer's lung. Clinical aspects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 110 (1974) 545-555.
111. VLASOVA-PRIADILOVA, N.V.: An occupational health study of arc welding and cutting of copper. "Grigrena Truda i professional" Moskva 15 (3) (1971) 20-24.
112. VOGEL, F.S.: Nephrotoxic properties of copper under experimental conditions in mice, with special reference to the renal alterations in Wilson's disease. *Am. J. Path.* 36 (1960) 699-711.
113. WEBER, P.M., O'REILLY, S., POLLYCOVE, M., SHIPLEY, L.: Gastrointestinal absorption of copper: Studies with ^{64}Cu , ^{95}Zr , a whole-body counter and the scintillation camera. *J. Nucl. Med.* 10 (1969) 591-596.
114. WILDE, C.: Aerosol metallic paints: Deliberate inhalation. A study of inhalation and/or ingestion of copper and zinc particles. *Int. J. Addict.* 10 (1975) 127-134.
115. WOLDGREN, J.R. in Patty, F.A. (ed.): Industrial hygiene and toxicology, vol.2, 2nd revised edition. Interscience, New York (1962) 1037.
116. OSTERBERG, R., LIGAARDEN, R., PERSSON, D.: Copper (I). Complexes of penicillamine and glutathione. *J. Inorg. Biochem.* 10 (1979) 341-355.

APPENDIX I

LISTE OVER TILLATTE ELLER ANBEFALTE GRENSEVERDIER I LUFT

A. Kobber Cu totalt (støv)

Land	mg/m ³	År	Anm.	Ref.
Australia	1	1973		5
Belgia	1	1974		5
Danmark	1,0	1979		2
Finland	1	1972		7
Italia	1	1975		5
Jugoslavia	1	1971		5
Nederland	1	1973		5
Norge	1	1979		1
Polen	1	1976		5
Romania	0,5 1,5	1975	T	5
Sveits	1	1976		5
Sverige	1,0	1978		3
USA (ACGIH)	1	1979		6
(ISHA)	1	1975		5
Vest--Tyskland	1	1978		4
Øst-Tyskland	0,5 1	1978	T	8

T = takverdi

B. Kobber Cu (røk)

Land	mg/m ³	År	Anm.	Ref.
Australia	0,1	1973		5
Belgia	0,2	1974		5
Danmark	0,1	1979		2
Finland	0,1	1972		7
Italia	0,2	1975		5
Jugoslavia	0,1	1971		5
Nederland	0,2	1973		5
Norge	0,1	1979		1
Polen	0,1	1976		5
Romania	0,05 0,15	1975	T	5
Sveits	0,1	1976		5
Sverige	0,2	1978		3
USA (ACGIH)	0,2			
(OSHA)	0,1	1979		6
Vest-Tyskland	0,1	1978		4
Øst-Tyskland *	0,2 0,4	1979	T	8

T = takverdi

* Beregnet som CuO

REFERANSER TIL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfære. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo (1979).
2. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænseværdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænseværdier. Arbejdstilsynet, København (1979).
3. Arbetarskyddsstyrelsen: Hygieniska gränsvärden. Anvisningar nr. 100. Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm (1978).
4. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1978).
5. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, International Labour Office, Geneva (1977).
6. 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).
7. Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuus. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors (1977).
8. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizin - Information, Berlin, Germany (Dem. Rep.,) 5:3 (1978) Annex p. 7-18.

APPENDIX II

Prøvetaking og analysemetoder

Luft. Oppsamling av partikulært materiale i luft fra innåndingssonen bør skje ved bruk av personbåren prøvetaker. Luften bør fortrinnsvis filtreres gjennom membran eller glassfiberfiltere med en porestørrelse på ca. 0.8 μm . Ideelt bør størrelsesfordelingen av partiklene og kobberkonsentrasjonen i de respektive fraksjoner bestemmes, men dette er upraktisk ved rutineovervåking.

Støvfilterne dekomponeres om nødvendig med egnet syre/syreblending avhengig av støvtype. Tungtløselige partikler kan nødvendiggjøre dekomponering i autoklav.

Direkte kvantitativ bestemmelse av kobber på filter kan utføres ved neutronemisjons-aktivering eller røntgenfluoresensspektroskopi.

Bringes prøven i løsning, kan den kvantitative bestemmelsen utføres ved polargrafi, spektrofotometri, anodisk stripping voltametri, atomabsorpsjonsspektroskopi (AAS) eller indusert koplet plasma emisjonsspektroskopi (ICP). Den mest benyttede metode for kobberbestemmelse i støv er AAS.

Biologisk materiale

Prøvebehandling: Siden forskjellen mellom referanse og patologiske nivåer for biologiske prøver kan være liten, må muligheten for forurensning av prøvene alltid tas i betraktning. Prøvetaking, prøvebehandling og kvantitativ bestemmelse bør skje mest mulig direkte. Den analytiske metode som utvilsomt er best egnet for rutinebestemmelse av kobber i biologisk materiale, er AAS.

Serum: Kobber bestemmes direkte i serum med flamme-mikroskopteknikk AAS med utmerket presisjon og nøyaktighet.

Urin: Direkte bestemmelse kan foretas med elektrotermisk AAS. Ved flammeatomisering må urinen dekomponeres og kobber oppkonsentreres ved kompleksering med ammoniumpyrrolidendithiokarbamat (APDC) og ekstraksjon over i metylisobutylketon (MIBK).

Hår og lever: Prøvene homogeniseres/dekomponeres direkte eller eventuelt etter en tørrforaskning med egnede syreblandinger. Løsningen kan ved høye kobberkonsentrasjoner analyseres direkte med flamme AAS. Ved lave konsentrasjoner anvendes enten elektrotermisk AAS eller oppkonsentrering og bestemmelse i flamme (som for urin).

Litteratur:

En oversikt over relevante referanser for atomabsorpsjonsspektroskopiske bestemmelser av kobber i de aktuelle prøver kommer årlig i:

Annual Reports on Analytical Atomic Spectroscopy.
The Chemical Society, Burlington House, London, W1V 0BN.

23. **Jan-Erik Hansson och Bengt-Olov Wikström:**
Jämförelse av några tekniska metoder för bedömning av helkroppsvibrationer.
24. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.**
6. Oorganiskt bly.
25. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.**
7. Tetrakloretylen
26. **Bertil Magnusson, Sigfrid Fregert och Jan Wahlberg:**
Bestämning av kemikaliers egenskaper att framkalla hudallergi.
27. **Erik Lindberg:**
Exposition för sågångor.
28. **Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Medicinsk undersökning av spårsvetsare vid SJ.**
Bengt Sjögren, Jan Persson, Ester Randma och Åke Swensson:
Del 9. En tvärsnittsstudie av spårsvetsare.
Lars Hedström:
Del 10. En kohortstudie av tumörförekomst och dödlighet hos spårsvetsare.
29. **Inga Jakobson:**
The significance of glutathione S-transferases in biochemical toxicology: Kinetic and binding studies designed to establish a mechanism of action of glutathione S-transferase A from rat liver.
30. **Kjell Hansson Mild, Ulf Landström och Bertil Nordström:**
Biologiska effekter av elektromagnetiska fält inom radiofrekvens och mikro vågsområdet. Risker och gränsvärden.
31. **Ulf Ulfvarson:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 11. Kartläggning av luftföroreningar vid svetsning. Sammanfattning av resultat.
32. **Samuel W. Glass:**
Vibration analysis of high cycle 5400 hand grinders used on flat steel plates.
33. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:**
8. Krom.
34. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:**
9. Diisocyanater.
35. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:**
10. Xylen.
- 1980: 1. **Gösta Lindstedt och Jan Sollenberg:**
Polyaromater i arbetsmiljön.
2. **L.M. Ödkvist, I. Åstrand, B. Larsby och C. Käll:**
Ger styren störningar i människans balansapparat?
3. **Per Höjerdal och Sven Alenius:**
Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga — II Provresultat för sex-ton avskiljare.
4. **Karl Gunnar Lövstrand och Sven Bergström:**
Exposition för elektriska fält. En kartläggning av den elektrofysikaliska arbetsmiljön i ställverk
5. **Rolf Alexandersson, Birgitta Kolmodin-Hedman, Göran Hedenstierna och Moje Magnusson:**
Diisocyanater — HDI. Lungfysiologiska undersökningar av billackerare.
6. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:**
11. Klor Klordioxid.
7. **Samuel W Glass and Sten Sundin:**
Factors effecting vibration levels in impact drills.
8. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:**
12. Kolmonoxid
9. **Rolf Alexandersson och Jan-Henrik Atterhög:**
Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VII. Hjärteffekter av exposition i svensk hårdmetallindustri.
10. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna:**
Diisocyanater — MDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i plastindustri.
11. **Ewa Wigaeus, Stina Holm och Irma Åstrand:**
Exposition för aceton. Upptag och eliminering hos människa.
12. **Göran Blomquist, Erik Johansson, Bengt Söderström och Svante Wold:**
Karaktärisering och identifiering av mögelsvamp med pyrolysgaskromatografi — Pattern-Recognition (Py-Gc-Pr).
13. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation** 13. Borsyra och Borax.
14. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation** 14. Etylenglykol.
15. **Sven Carlsöö:**
Vibrationers inverkan på skelett, leder och muskler. Litteraturstudie.
16. **Per Höjerdal och Sven Alenius:**
Stoftavskiljare med rensbart mikrofilter. Prov med kvartsdamm, svetsrök och oljedimma.
17. **Lars Friberg:** Kriteriedokument för gränsvärden.
Kadmium.
18. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:**
15. Isopropanol.
19. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:**
16. Hexan.