

- 1981: 1. **Ingvar Lundberg:**
Serumenzymnivåer hos plastbåtsarbetare exponerade för styren.
2. **Ingvar Lundberg:**
Medicinsk undersökning av färgindustriarbetare långvarigt exponerade för en blandning av organiska lösningsmedel.
3. **Maths Berlin och Anders Tunek:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Benzen.
4. **P C Elmes and J C Wagner:**
Criteria document for Swedish occupational standards: Man Made Mineral Fibres.
5. **Alf Askergren:**
Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.
6. **Lars Ehrenberg, Tore Hällström och Siv Osterman-Golkar:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Etylenoxid.
7. **Ann-Sofie Ljungberg och Francesco Gamberale:**
Lyft i sidled — fysiologiska och psykologiska reaktioner.
8. **Eva Lydahl, Bo Philipson, Mats Levin, Anders Glansholm, Bengt Knave och Björn Tengroth:**
Infraröd strålning och grå starr.
9. **Bengt Sjögren:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning.
14. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning.
10. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
19. Epiklorhydrin.
11. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
20. Benzen.
12. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
21. Metylkloroform (1,1,1-triklorethan).
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
22. Zink.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxi-ättiksyra).
15. **Axel Ahlmark och Lars Gerhardsson:**
Silikosen i Sverige sedan 1930.
16. **Francesco Gamberale, Jan-Erik Hansson, Bengt Jonsson, Åsa Kilbom och Ann-Sofie Ljungberg:**
Människans tolerans för lyft- och bärarbete.
17. **William J. Nicholson:**
Criteria document for Swedish occupational standards: Asbestos and Inorganic Fibers.
18. **Christer Edling:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Lustgas.
19. Underlag för hygieniska gränsvärden.
20. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
21. Scientific basis for Swedish occupational standards.
22. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
24. Organisk arsenik (utom arsenikväte).
23. **Bengt Sjögren, Marianne Håkansson, Ester Randma och Åke Swensson:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning.
18. Akuta effekter vid svetsning med MAG i omålat och målat stål, och med belagda elektroder i omålat stål.
24. **Mats Hagberg:**
On evaluation of local muscular load and fatigue by electromyography.
25. **Ulf Ulfvarson, Björn Bergström, Bengt-Olov Hallberg och Ulf Hallne:**
Arbetsmiljöproblem vid svetsning. 17. Luftföroreningar vid gasskärning i grundmålad grovplåt.
26. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
25. Mineralull
27. **Bengt Sjögren, Göran Hedenstierna och Ester Randma:**
Undersökning av lungfunktion och halter av alfa₁-antitrypsin och IgE hos personer exponerade för pankreaszymer.
28. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
26. Nickel
29. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
27. Kadmium.
- 1982: 1. **Ingvar Holmér och Jan Sundell:**
Arbete i kallt klimat.
2. **Francesco Gamberale, Mikael Goldstein, Anders Kjellberg, Ludwig Liszka och Per Löfstedt:**
Upplevd styrka och störningsgrad hos buller med lågfrekventa komponenter.
3. **Anders Carlsson:**
Uptake, distribution and elimination of methylene chloride and toluene.
4. **Carl-Gustaf Elinder:**
Kriteriedokument för gränsvärden. Aluminium.
5. **Ulf Ulfvarson och Svante Wold:**
Gruppering med datorprogrammet Clustan av luftföroreningskoncentrationsdata från svetsning.
6. **S. Lundberg:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 28. Dioxan.
7. **Christer Hogstedt:**
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
29. Etylenoxid
8. Underlag för hygieniska gränsvärden. 2.
9. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. II.

Arbete och Hälsa 1982:20

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

34.

LUSTGAS

Christer Edling

Linköping, maj 1982

ARBETE OCH HÄLSA

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

Arbetskyddsstyrelsen, 171 84 Solna

ISBN 91-7464-139-5
ISSN 0346-7821

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

John Erik Bjerk	Direktoratet för arbeidstilsynet Oslo
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøtilsynet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Thorkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens syfte att ge direktförslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid Arbetskyddsstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen.

Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

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

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av med lic Christer Edling, Regionsjukhuset, Linköping.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 1981-12-08--09 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	Sida
BAKGRUND	7
FYSIKALISKT-KEMISKA DATA	7
TOXIKOLOGI	7
1. METABOLISK MODELL	7
1.1. Upptag	7
1.1.1. Andningsorganen	7
1.1.2. Mag-tarmkanalen	8
1.1.3. Hud och slemhinnor	8
1.2. Distribution	8
1.3. Biotransformation	8
1.4. Eliminering	8
1.4.1. Andningsorgan	8
1.5. Biologiska halveringstider	8
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	9
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	9
3. ORGANEFFEKTER	10
3.1. Hud och slemhinnor	10
3.2. Andningsorgan	10
3.3. Lever	10
3.4. Njuror	10
3.5. Blod och blodbildande organ	11
3.6. Mag-tarmkanal	11
3.7. Hjärta och blodkärl	12
3.8. Centrala nervsystemet	12
3.9. Perifera nervsystemet	12
3.10. Reproduktionsorgan	13
3.11. Foster	13
3.12. Övriga organ	15

4.	ALLERGI	15
4.1.	Hud	15
4.2.	Andningsorgan	15
5.	GENOTOXISKA EFFEKTER	15
5.1.	Mutationer i modellsystem	15
5.2.	Kromosomskador	15
5.3.	Cellpåverkan	16
6.	CANCEROGENA EFFEKTER	16
7.	EXPONERINGSINDIKATIONER	16
7.1.	Lufthalter	16
7.2.	Biologiska indikationer	17
8.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	17
9.	FORSKNINGSBEHOV	17
10.	DISKUSSION	17
11.	SAMMANFATTNING	19
12.	ENGLISH SUMMARY	19
3.	LITTERATURREFERENSER	23
	Appendix I	36
	Referenser till Appendix I	36
	Appendix II	37
	Referenser till Appendix II	38

BAKGRUND

Lustgas, dikväveoxid, har använts som anestesigas sedan 1844 (85). Lustgas används vid operativa ingrepp antingen ensamt eller i kombination med andra medel som t ex halotan. Utsatta yrkesgrupper är operationsrumspersonal, förlossningspersonal, tandkirurgipersonal samt ambulanspersonal.

FYSIKALISKT-KEMISKA DATA

Trivialnamn: lustgas

Systemnamn: dikväveoxid, tidigare benämning kväveoxidul

CAS-nummer: 10024-97-2

Molekylformel: N₂O

Molvikt: 44

Strukturformel: N-O-N

Egenskaper: icke brännbar, färglös gas

Kokpunkt: -88°C

Ångtäthet: 1,5

Specifik vikt: 1,97 g/l (N.T.P.)

Blod/gaskoefficient: 0,47

Vävnads/blodfördelningskoefficient: lunga 1,0, hjärna 1,06, hjärta 1,13

Omräkningsfaktor: 1 volymprocent = 10 000 ppm; 100 ppm = 180 mg/m³.

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

1.1.1. Andningsorganen. Lustgas upptas genom lungan. Det som bestämmer upptaget är koncentrationsgradienten över alveolarmembranet, ämnets löslighet i blod och blodflödet genom lungkapillärerna. Lustgasens löslighet i blod är låg, vilket innebär att endast små mängder absorberas, varför den alveolära koncentrationen snabbt stiger (120).

1.1.2. Mag-tarmkanalen. Inga studier har återfunnits som beskriver upptag via mag-tarmkanalen.

1.1.3. Hud och slemhinnor. Inga studier har återfunnits som beskriver upptag genom hud eller slemhinna.

1.2. Distribution

Lustgas distribueras efter upptag via lungorna framför allt till hjärna, hjärta och fettväv (120). Lustgas distribueras lätt över placenta (55).

1.3. Biotransformation

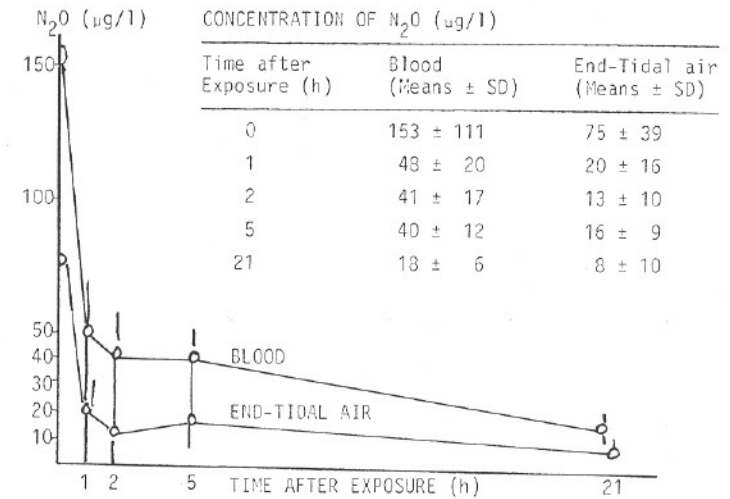
Lustgas har tidigare betraktats som en inert substans som ej metaboliseras i kroppen eller påverkar leverns mikrosomala enzymer (53, 54). Nya data synes dock tala för att lustgas genom att reduceras av tarmbakterier (22, 58, 82) kan bilda fria radikaler (17).

1.4. Eliminering

1.4.1. Andningsorgan. Inga studier har återfunnits som beskriver annan eliminering av lustgas än genom lungorna.

1.5. Biologiska halveringstider

Specifika studier av den biologiska halveringstiden har ej återfunnits. Dock redovisas i en finsk studie bl a blodkoncentrationen hos exponerad operationspersonal, varav framgår att det efter upphörd exponering sker en snabb minskning av uppmätt koncentration (se fig 1). Elimineringen av de sista resterna skedde långsamt och 3 dygn efter avslutad exponering kunde fortfarande 8 µg/l påvisas i alveolarluften. Medelkoncentrationen av lustgas i inandningsluften under exponeringen var 504 mg/m³.



Figur 1 (hämtad från referens 65)

1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Då uppgifter om att lustgas kan metaboliseras inte kommit förrän under senare år har den aktuella frågeställningen först nu börjat studeras. Däremot finns tidigare studier som visar att lustgas under inflytande av röntgenstrålning kan omvandlas till såväl kväveoxid som kvävedioxid (48, 121). Detta förhållande skulle kunna inträda under vissa typer av operativa ingrepp där röntgen genomlysning användes och eventuellt under mycket ogynnsamma förhållanden ge besvär som vid exponering för nitrösa gaser.

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Lustgas utövar sin verkan som anestesimedel genom effekter på cellmembraner (120). Lustgas reagerar kemiskt med vitamin B₁₂ varvid COB-(I)-alamin oxideras till COB-(III)-alamin (10). Detta påverkar vitamin B₁₂-metabolismen (18, 19, 64, 79, 87) vilket kan vara mekanismen bakom blodbildsförändringar och polyneuropati.

3. ORGANEFFEKT

3.1 Hud och slemhinnor

Inga studier har återfunnits där effekt på hud, slemhinnor eller konjunktiva har beskrivits.

3.2. Andningsorgan

Till skillnad mot halotan och enfluran har lustgas ingen effekt på ciliefunktionen (78).

3.3. Lever

I epidemiologiska studier har observerats en ökad frekvens av leverpåverkan hos anestesipersonal (23, 24, 85, 107). Endast i en studie har dock detta beskrivits efter exponering för lustgas (25).

Stevens et al (108) exponerade råttor, marsvin och möss för 365 000 mg/m³ lustgas under 24 timmar per dygn i 35 dagar. Möss uppvisade en ökning av inflammatoriska förändringar i levern. Råttorna uppvisade inga patologiska förändringar i levern men författarna konkluderar att lustgas eventuellt har en lätt levertoxisk effekt.

3.4 Njurar

I några epidemiologiska studier har en ökad frekvens av njurpåverkan observerats hos anestesipersonal (23, 24, 85, 107). Endast i en studie har detta dock beskrivits efter exponering för lustgas (25).

I djurexperiment har marsvin som exponerats för 365 000 mg/m³ lustgas under 24 timmar per dygn i 35 dagar erhållit en förkalkning av distala njurtubuli (108).

3.5. Blod och blodbildande organ

Studier som, förutom maligna förändringar, studerat effekten på blod och blodbildande organ hos exponerad personal har ej återfunnits.

Lassen et al (75) beskrev effekten på vita blodbildningen hos tetanuspatienter som hade behandlats med lustgas. Olika hematologiska komplikationer tillstötte och författarna menade att kontinuerlig anestesi med lustgas kunde ge akut aplasi av benmärgen samt megaloblastisk anemi. Amess et al (3) studerade patienter som inför by-pass kirurgi fick lustgas. Man fann att en längre tids exponering för lustgas gav benmärgsdepression och megaloblastiska förändringar, sannolikt beroende på en ändrad B₁₂-metabolism.

I olika djurförsök har vid exponering av råttor för 365 000 mg/m³ lustgas eller mer noterats reduktion av vita blodkroppar samt förändringar i benmärg med en minskning av mogna cellformer samt en hämning av lymfocyterna (1, 49, 50, 70). Deacon et al (32) gav 900 000 mg/m³ lustgas till råttor och fann att lustgas experimentellt kunde inaktivera ett av två B₁₂-beroende enzymer, vilket skulle kunna förklara de iakttagna effekterna på vita blodbildningen efter långvarig exponering för lustgas. Det har också visats att råttor exponerade för 900 000 mg/m³ lustgas erhåller en minskning av serum-folat (80) samt av folatnehållet i levern (81) och sannolikt hämmar lustgas metioninsyntesen och blockerar därmed vitamin B₁₂'s reglering av folatmetabolismen (18, 19, 64).

Hos råttor som exponerades för 1 800 mg/m³ lustgas under 6 timmar dagligen, 5 dagar i veckan upp till 6 månaders tid, fann man vare sig leukopeni eller benmärgsförändringar (20).

3.6. Mag-tarmkanal

Inga studier har återfunnits som beskriver effekter på mag-tarmkanalen.

3.7. Hjärta och blodkärl

Försök på frivilliga försökspersoner har visat att exponering för 1 080 000 mg/m³ lustgas i oxygen kan ha exciterande effekt på hjärtat (60) medan exponering för 720 000 mg/m³ kan ha en depressiv effekt (39).

3.8. Centrala nervsystemet

Att lustgas given i höga doser påverkar den psykiska funktionen har bekräftats i ett flertal experimentella studier (5, 45, 66, 91, 98, 111, 115).

Vid undersökningar av narkospersonal (6, 7, 44, 67, 109) i arbete har dock inte påvisats några funktionsförändringar. Exponering är för dessa grupper mindre väldefinierad men tycks ha legat inom området 360 - 1 260 mg/m³ lustgas. Här har ibland förekommit samtidig exponering för halotan.

Det finns även några studier som tyder på att lustgas också i låga koncentrationer kan ha effekt på psykiska funktioner. En forskargrupp (13, 14, 15) har i laboratoriestudier påvisat vissa effekter i utfallet på psykometriska test efter exponering av försökspersoner under laboratorieförhållanden för 912 mg/m³ lustgas i 4 timmar. I ett av försöken (15) anser man sig också ha påvisat inverkan på utfallet i ett audiovisuellt test efter 4 timmars exponering för 90 mg/m³ lustgas.

I liknande laboratorieundersökningar har 4 andra grupper, som arbetat med liknande och delvis samma test som ovanstående men annorlunda exponeringstider, inte kunnat påvisa någon påverkan på resultaten av exponering för 900 mg/m³ lustgas under 1,5 - 2 timmar utan först vid betydligt högre koncentrationer (2, 26, 43, 105).

3.9. Perifera nervsystemet

I fallrapporter (76, 77, 86, 92, 101) har beskrivits att missbruk

av lustgas kan ge perifer neuropati. Några exponeringsnivåer eller exponeringstider finns dock ej angivna.

Nyligen har redovisats resultat från en epidemiologisk enkätstudie där drygt 30 000 tandläkare och assistenter svarade (12). De med yrkesmässig exponering för lustgas redovisade en överfrekvens av neurologiska symtom (domningar, stickningar och muskelsvaghet) jämfört med oexponerade. Dyck (36) tillfrågade 36 tandläkare om förekomsten av neurologiska symtom men fann ingen skillnad mellan högexponerade och lågexponerade. Av de 36 undersöktes 19 med ledningshastighet utan att några skillnader mellan högexponerade och lågexponerade noterades.

Hos råttor och möss exponerade för 50 % lustgas och 50 % oxygen utvecklades snabbt biokemiska förändringar tydande på vitamin B₁₂-brist. Några neurologiska störningar kunde dock icke noteras efter 8 månader. En apa exponerad på samma sätt uppvisade redan efter 2 månader neurologiska störningar i form av koordinationsrubbingar och ataxi. I ryggmärgen noterades degenerativa förändringar av den typ som ses vid vitamin B₁₂-brist (33). Råttor som exponerades för 70 % lustgas och 30 % oxygen i 4 timmar om dagen 5 dagar i veckan under 6 månader, uppvisade inga neurologiska störningar (36).

3.10. Reproduktionsorgan

Kripke et al (69) studerade lustgasens effekt på testikelvävnad hos råttor som hade exponerats för 365 000 mg/m³ lustgas intermitent (8 timmar) eller kontinuerligt (24 timmar) under varierande antal dagar. Det påvisades en supression av spermatogenesis tydande på en cytostatisk effekt av lustgas samt en reversibel antispermatogenetisk effekt. Land et al (71) exponerade möss för 146 000 eller 1 460 000 mg/m³ lustgas 4 timmar per dag i 5 dagar men fann ingen effekt på spermatozoer.

3.11. Foster

I ett flertal epidemiologiska studier har rapporterats en ökad

risk för spontanaborter hos personal som yrkesmässigt exponeras för narkosgaser (4, 27, 47, 52, 62, 99, 106, 112). I en finsk studie (100) rapporteras ingen ökad risk för graviditetskomplikationer. Problematiken vid utvärderingen av dessa studier är dock att det icke föreligger uppgifter om vare sig typ av exponering eller exponeringsnivåer.

I en nyligen publicerad rapport av Cohen och medarbetare (24) redovisas resultat av en stor epidemiologisk studie rörande hälsoeffekter hos tandläkare och deras assistenter. Man fann att långtidsexponering för anestetika hos manliga tandläkare ledde till en ökad frekvens av spontanaborter hos deras hustrur samt att exponerade kvinnliga assistenter uppvisade en ökad frekvens av spontanaborter och barn med kongenitala missbildningar. De assistenter som exponerades för enbart lustgas hade en dubbelt så hög frekvens spontanaborter och en 1,5 gångers ökning av frekvensen missbildningar jämfört med oexponerade.

Ett flertal djurförsök har visat att exponering för höga halter lustgas, över 456 000 mg/m³, i kombination med oxygen kan medföra fosterskadande effekter på såväl kycklingägg som råttor (34, 52, 72, 73, 74, 94, 95, 97, 102, 103) medan andra ej påvisat någon effekt (84, 90, 104).

Corbett och medarbetare (28) undersökte effekten av låga koncentrationer lustgas på gravida råttor. I en grupp som exponerades för 1 800 mg/m³ förelåg signifikant färre graviditeter/råttor och högre fosterdödlighet (inkluderande resorption, macererade foster samt döda foster) jämfört med oexponerade kontroller. I en grupp som exponerades för 180 mg/m³ förelåg en ökad fosterdödlighet vid jämförelse med en av tre kontrollgrupper. Vieira och medarbetare redovisar tre studier av fosterskadande effekt på råttor efter exponering för låga halter lustgas (450 - 180 000 mg/m³). Vid såväl 1 800 som 9 000 mg/m³ erhöles en statistiskt signifikant förhöjning av antalet missfall, färre graviditeter samt högre andel skelettanomalier jämfört med oexponerade kontrolldjur. Det förelåg också en sämre fostertillväxt hos de oexponerade. Inga effekter noterades vid exponering för 450 resp 900 mg/m³. Författarna tolkar sina resultat som

att den kritiska koncentrationen för lustgas som kan ge fetal dödlighet och resorption hos råttor vid kontinuerlig exponering under dräktigheten ligger mellan 900 och 1 800 mg/m³ (116, 117, 118).

3.12. Övriga organ

Andra organeffekter än ovan redovisade har ej rapporterats.

4. ALLERGI

4.1. Hud

Några rapporter som redovisar allergiska manifestationer från huden har ej återfunnits.

4.2. Andningsorgan

Några rapporter som redovisar allergiska manifestationer från andningsorganen har ej återfunnits.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

Garret och Fuerst fann lustgas mutagent på *Drosophila* (46). Waskell rapporterade (113) att lustgas testat i ett vanligt Ames' test ej visat sig vara mutagent vare sig med eller utan metabolisk aktivering. Baden och Monk fann lustgas icke mutagent i bakterietest (8). Baden et al (9) undersökte urinen från personal som yrkesmässigt exponerats för lustgas (90 mg/m³), halotan (6 mg/m³) samt enfluran (12 mg/m³). Urinen testades i ett Ames' test och befanns ej vara mutagen.

5.2. Kromosomskador

Ingen förhöjning av systerkromatidförändringar (SCE) i lymfocyter förelåg hos operationspersonal exponerade för halotan och lustgas (59).

Lustgas är ett cellgift som förhindrar celler i interfasa att gå i mitos samt medför spindelstruktion och kromosomabnormiteter vid celledelingen (62).

5.3. Cellpåverkan

I andra studier har framkommit att lustgas blockerar mitosen hos HeLa-celler (11, 96), hämmar mitosen i human benmärg (30) och i tumörceller hos möss (89). Vidare hämmas celltillväxten i musbenmärg (88) och celldelningshastigheten hos heteroploida musceller (41). I samtliga dessa in vitro försök har exponering för lustgas skett i koncentrationer över 465 000 mg/m³.

6. CANCEROGENA EFFEKTER

Flera epidemiologiska studier har påvisat en ökad cancerfrekvens, framför allt i lymfvävnad, hos anestesipersonal (16, 23, 29, 110) medan andra icke funnit någon ökad cancerfrekvens (35, 63, 93, 100). Samtliga dessa epidemiologiska studier saknar dock uppgift om exponeringstid resp exponeringsnivåer. I en epidemiologisk studie bland tandläkare och deras assistenter (25) kunde inte i någon av grupperna påvisas någon signifikant ökning av totala cancerfrekvensen. Dock förelåg bland assistenterna en högre förekomst vid högre exponering även då hänsyn togs till dem som exponerats för enbart lustgas.

Bedömdes samtliga exponerade kvinnliga assistenter, förelåg en signifikant ökning av cervixcancer hos de kraftigt exponerade. Några exponeringsnivåer för lustgas anges ej.

Råttor som exponerades för lustgas (273 000 mg/m³ resp 1 095 000 mg/m³) under 3 månader (varav ½ intrauterint och 2½ extrauterint) uppvisade inga neoplastiska förändringar efter en observationstid på 15 månader (40).

7. EXPONERINGSINDIKATIONER

7.1. Lufthalter

Luftens halt av lustgas kan bestämmas med tillgängliga analysmetoder, jfr appendix II.

7.2. Biologiska indikationer

Det är möjligt att mäta lustgas i venöst blod, vilket också skett i några exponeringsstudier (65, 68), jfr appendix II.

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

I de flesta av de redovisade experimentella studierna över lustgasens toxiska effekter har exponeringsnivåerna varit högre än 126 000 mg/m³. Emellertid exponeras operationsrumspersonal och tandvårdspersonal för betydligt lägre nivåer, i äldre operations-salar kring 720 - 5 400 mg/m³, även om enstaka toppar på upp till 12 600 mg/m³ registrerats och i bättre ventilerade lokaler för nivåer under 720 mg/m³ (4, 21, 31, 37, 84, 119). Detta gör att en bedömning av hälsorisker, vid lägre nivåer, för personal endast kan baseras på ett fåtal av de experimentella undersökningarna.

Den lägsta exponeringsnivå vid vilken en statistiskt säkerställd fosterskadande effekt på råttor iakttagits är 1 800 mg/m³. Vid exponering för 180 mg/m³ har en antydd förhöjd fosterdödlighet observerats (tabell 1).

Beträffande psykiska funktioner har i en experimentell studie påvisats funktionsförsämring vid exponering för 90 mg/m³ lustgas under 4 timmar (tabell 2).

9. FORSKNINGSBEHOV

Ytterligare undersökningar rörande lustgasens effekt på psykiska funktioner vid låga exponeringsnivåer (under 900 mg/m³) bör göras.

Bättre epidemiologiska studier, där såväl exponeringsnivåer som effekter beskrives, är önskvärda.

10. DISKUSSION

Fosterskadande effekter synes vara den kritiska effekten vid lustgasexponering. Dessa effekter är irreversibla. Den lägsta

exponeringsnivå vid vilken en dylik effekt säkert iakttagits är 1 800 mg/m³. Detta framkommer i två oberoende studier där olika råttstammar använts. Det är alltid vanskligt att överföra resultat från djurförsök till risker för människa, som dock uppges vara lika känslig som testdjur vad gäller teratogen effekt av kemikalier (56).

Beträffande den studie där fosterskadande effekt iakttagits vid exponering för 180 mg/m³ noteras att en signifikant avvikelse erhålles endast vid jämförelse med en av tre kontrollgrupper. Detta kan tolkas så att det förekom en labilitet i förhållandena i laboratoriedjurstallarna och att det erhållna resultatet är en effekt av detta snarare än en effekt av exponering.

Vad gäller cerebrala effekter har i de studier som utförts på operationsrumspersonal icke kunnat konstateras några akuta verkningar i haltområden mellan 360 - 1 260 mg/m³. I laboratoriestudier har noterats vissa effekter i psykometriska test vid exponering för 900 resp 90 mg/m³ lustgas. Dessa resultat har inte kunnat bekräftas i andra studier där dock exponeringsperiodernas längd varit kortare och exponeringsnivåerna delvis högre, vilket gör att de olika studierna ej är helt jämförbara. Experimentella undersökningar har också visat att man vid samtidig exponering för lustgas och halotan får en additionseffekt, vilket bör beaktas vid gränsvärdesättning.

De teratogena effekterna som beskrivits i epidemiologiska studier har hänförs till exponering för anestesigaser, särskilt lustgas. Studierna lider dock den bristen att några exponeringsnivåer eller bruk av andra fetotoxiska substanser såsom alkohol och tobak sällan registrerats. Rökning under graviditeten har, hos sjukvårdspersonal, visat sig öka risken för, såväl spontanabort som kongenitala missbildningar (57). I den tidigare refererade studien (25) över amerikanske tandläkare och deras assistenter kvarstår, även då hänsyn tagits till rökvanor, en förhöjd risk för fosterskador. Denna studie har kritiskt kommenterats av Vessey och Nunn (114) vilka menar att studien visar på en ökad risk för aborter i samband med exponering

för höga koncentrationer av lustgas. Greenfield (51) hävdar att resultaten tyder på en hälsorisk och understryker vikten av att åtgärder snarast vidtages för att minska tandläkarpersonalens yrkesmässiga exponering för narkosgaser.

11. SAMMANFATTNING

Lustgas, Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1982:20

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde för lustgas samt rekommendation av att effekterna, fosterskada och psykisk funktionspåverkan, lägges till grund för ett sådant ställningstagande.

Nyckelord: Lustgas, Dikväveoxid, Hygieniskt gränsvärde, Exponering, Anestesigaser, Översikt.

12. ENGLISH SUMMARY

Nitrous Oxide, Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1982:20

Survey of literature on Nitrous Oxide, to be based as background for discussion of occupational exposure limits.

It has been shown in different in vitro experiments that nitrous oxide inhibits cellular growth and division. Animal experiments have demonstrated teratogenic effects, effects on white blood cells, and an inhibition of the vitamin B₁₂-metabolism. Case-reports have described polyneuropathy in persons who misused nitrous oxide and psychological effects have been demonstrated in experimental situations. Epidemiologic studies have indicated an increased risk for pregnancy complications such as miscarriages and birth defects and neurologic complaints, which might be related to nitrous oxide.

No mutagenic effect has been reported and there seems to be no essential increased cancer risk from exposure to nitrous oxide.

Nitrous oxide can be metabolized by intestinal bacteria and form free radicals. This could explain the toxic effects on fetuses while the interaction with vitamin B₁₂ could be the mechanism for blood cell effects and polyneuropathy.

In most studies exposure to nitrous oxide has been at such a level (above 126 000 mg/m³) that it has no relevance in discussing health risks for personnel who is normally exposed to much lower levels (below 5 400 mg/m³). In some experiments, however, effects of low exposure levels have been described. Teratogenic effects in rats at 1 800 mg/m³ and psychological effects in man at 900 and 90 mg/m³ have been observed.

From the data presented it might be concluded that nitrous oxide can be an occupational hazard. When discussing an occupational exposure limit it must be taken into consideration that coincident exposure to other anesthetic gases may strengthen the adverse effects of nitrous oxide.

In Swedish, 121 references.

Key-words: Nitrous oxide, Occupational Exposure Limits, Occupational Exposure, Anesthetic gases, Review.

Tabell 1. Fosterskadande effekter erhållna vid exponering för låga halter dikväveoxid ($\leq 9\ 000\ \text{mg/m}^3$). Från referens 38.

Exp nivå mg/m ³	Exp- period	Erhållen effekt	Referens
9 000	24 t/d; 9 d	Statistiskt signifikant fler missfall, färre graviditeter, högre andel skelett-anomalier och sämre fostertillväxt hos råttor	117
1 800	24 t/d; 7 d	Statistiskt signifikant färre graviditeter och högre fosterdödlighet hos råttor	28
1 800	8 t/d; 3-5 d	Statistiskt signifikant ökad fosterdödlighet hos råttor	28
1 800	24 t/d; 19 d	Statistiskt signifikant minskning av antalet levande foster, ökning av andelen missfall samt ökning av antalet skelett-abnormiteter hos råttor	118
900	24 t/d; 19 d	Ingen fosterskadande effekt på råttor	118
450	24 t/d; 19 d	Ingen fosterskadande effekt på råttor	118
180	8 t/d; 3 d	Antydd ökad fosterdödlighet hos råttor	28

Tabell 2. Effekter på psykiska funktioner vid exponering för låga halter dikväveoxid ($\leq 9\ 000\ \text{mg/m}^3$). Från referens 38.

Exp-nivå mg/m^3	Exp-period min	Exp-dos $\text{mg/m}^3 \times \text{min}$	Effekt	Referens
7 200	30	216 000	Ingen effekt på psykiska funktioner hos försökspersoner	26
900	240	216 000	Statistiskt signifikant försämring av psykiska funktioner hos försökspersoner	14, 15
3 600	30	108 000	Ingen effekt på psykiska funktioner hos försökspersoner	26
1 800	30	54 000	Ingen effekt på psykiska funktioner hos försökspersoner	26
90	240	21 600	Statistiskt signifikant försämring av två av sju psyko-metriska test	15
M = 965	uppgift saknas		Ingen effekt på psykiska funktioner hos tandläkare under arbete	6
M = 378	35	13 230	Ingen effekt på psykiska funktioner hos tandläkarassistenter under arbete	7

Ingen effekt på psykiska funktioner avser endast använda testsystem.

LITTERATURREFERENSER

- ALDRETE, J. and VIRTUE, R.W.: Effects of prolonged inhalation of anesthetic and other gases on blood and marrow of rats. Proc. Res. Symp. Seattle, May 12-13, 1967. In: FINK, B.R. (Ed), Toxicity of Anesthetics, The William & Wilkins Co., Baltimore, 1968.
- ALLISON, R.H., SHIRLEY, A.W. and SMITH, G.: Threshold concentration of nitrous oxide affecting psychomotor performance. Br. J. Anaesth. 51 (1979) 177-180.
- AMESS, J.A.L., BURMAN, J.F., REES, G.M., NANCEKIEVILL, D.G. and MOLLIN, D.L.: Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. Lancet 2 (1978) 339-342.
- ASKROG, V. and HARVALD, B.: Teratogen effekt af inhalationsanestetika. Nord. Med. 83 (1970) 489-500.
- ATIKINSON, R.M., MOROZUMI, P., GREEN, J. and KRAMER, J.C.: Nitrous oxide intoxication: Subjective effects in healthy young men. J. Psychedelic Drugs 9 (1977) 317-328.
- AYER, W.A., RUSSELL, E.A. and BURGE, J.R.: Psychomotor responses of dentists using nitrous oxide-oxygen psychosedation. Anesth. Progress 25 (1978) 85-86.
- AYER, W.A., RUSSELL, E.A., BALLINGER, M.E. and MULLER, T.: Failure to demonstrate psychomotor effects of nitrous oxide oxygen in dental assistants. Anesth. Progress 25 (1978) 186-187.
- BADEN, J.M. and MONK, S.J.: Mutagenicity and toxicity studies with high pressure nitrous oxide. Toxicol. Lett. 7 (1981) 259-262.
- BADEN, J.M., KELLEY, M., CHEUNG, A. and MORTELMANS, K.: Lack of mutagens in urines of operating room personnel. Anesthesiology 53 (1980) 195-198.

10. BANKS, R.G.S., HENDERSON, R.J. and PRATT, J.M.: Reactions of gases in solution. Part III: Some reactions of nitrous oxide with transient metal complexes. *J. Chem. Soc. A* (1968) 2886-2889.
11. BRINKLEY, B.R. and RAO, P.N.: Nitrous oxide: Effects on the mitotic apparatus and chromosome movement in HeLa cells. *J. Cell Biol.* 58 (1973) 96-106.
12. BRODSKY, J.B., COHEN, E.N., BROWN, B.W., WU, M.L. and WHITCHER, E.E.: Exposure to nitrous oxide and neurologic disease among dental professionals. *Anest. Analg.* 60 (1971) 297-301.
13. BRUCE, D.L., BACH, J.M. and ARBIT, J.: Trace anesthetic effects on perceptual, cognitive, and motor skills. *Anesthesiology* 40 (1974) 453-458.
14. BRUCE, D.L., and BACH, J.M.: Psychological studies of human performance as affected by traces of enflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 42 (1975) 194-196.
15. BRUCE, D.L. and BACH, J.M.: Effects of trace anaesthetic gases on behavioral performance of volunteers. *Br. J. Anaesth.* 48 (1976) 871-876.
16. BRUCE, D.L., EIDE, K.A., LINDE, H.W. and ECKENHOFF, J.E.: Causes of death among anesthesiologists - A 20-year survey. *Anesthesiology* 29 (1968) 565-569.
17. BÜSTERLING, B., TRUDELL, J.M., HONG, K. and COHEN, E.N.: Formation of free radical intermediates during nitrous oxide metabolism by human intestinal contents. *Biochem. Pharmacol.* 29 (1980) 3037-3038.
18. CHANARIN, I.: Cobalamins and nitrous oxide: A review. *J. Clin. Pathol.* 33 (1980) 909-916.
19. CHANARIN, I.: Nitrous oxide and the cobalamins. *Clin. Sci.* 59 (1980) 151-154.

20. CLEATON-JONES, P., AUSTIN, J.C., BANKS, D., VIEIRA, E. and KAGAN, E.: Effect of intermittent exposure to a low concentration of nitrous oxide on haemopoiesis in rats. *Br. J. Anaesth.* 49 (1977) 223-226.
21. CLEATON-JONES, P., AUSTIN, J.C., MOYES, D.G., SHAW, R. and CHRICHTON, R.: Nitrous oxide contamination in dental surgeries using relative analgesia. *Br. J. Anaesth.* 50 (1978) 1019-1024.
22. COHEN, E.N.: Toxicity of inhalation anaesthetic agents. *Br. J. Anaesth.* 50 (1978) 665-675.
23. COHEN, E.N., BROWN, B.W., BRUCE, D.L., CASCORBI, H.F., CORBETT, T.H., JONES, T.W. and WHITCHER, C.H.: Occupation disease among operating room personnel: A national study. *Anesthesiology* 41 (1974) 321-340.
24. COHEN, E.N., BROWN, B.W., BRUCE, D.L., CASCORBI, H.F., CORBETT, T.H., JONES, T.W. and WHITCHER, C.H.: A survey of anesthetic health hazards among dentists. *J. Am. Dent. Assoc.* 90 (1975) 1291-1296.
25. COHEN, E.N., BROWN, B.W., WU, M.L., WHITCHER, C.E., BRODSKY, J.B., GIFT, H.C., GREENFIELD, W., JONES, T.W. and DRISCOLL, E.J.: Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J. Am. Dent. Assoc.* 101 (1980) 21-31.
26. COOK, T.L., SMITH, M., STARKWEATHER, J.A., WINTER, P.M. and EGER, E.I.II: Behavioral effects of trace and subanesthetic halothane and nitrous oxide in man. *Anesthesiology* 49 (1978) 419-424.
27. CORBETT, T.H., CORNELL, R.G., ENDRES, J.L. and LIEDLING, K.: Birth defects among children of nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 41 (1974) 341-344.
28. CORBETT, T.H., CORNELL, R.G., ENDRES, J.L. and MILLARD, R.I.: Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat pregnancy. *Anesthesiology* 39 (1973) 299-301.

29. CORBETT, T.H., CORNELL, R.G., LIEDLING, K. and ENDRES, J.L.: Incidence of cancer among Michigan nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 38 (1973) 260-263.
30. CULLEN, M.H., REES, G.M., NANCEKIEVILL, D.G. and AMESS, J.A.L.: The effect of nitrous oxide on the cell cycle in human bone marrow. *Br. J. Haematol.* 42 (1979) 527-534.
31. DAVENPORT, H.T., HALSEY, M.J., WARDLEY-SMITH, B. and BATEMAN, P.E.: Occupational exposure to anaesthetics in 20 hospitals. *Anaesthesia* 35 (1980) 354-359.
32. DEACON, R., LUMB, M., PERRY, J., CHANARIN, I., MINTY, B., HALSEY, M.J. and NUNN, J.F.: Selective inactivation of vitamin B₁₂ in rats by nitrous oxide. *Lancet* 2 (1978) 1023-1024.
33. DINN, J.J., McCANN, S., WILSON, P., REED, B., WEIR, D. and SCOTT, J.: Animal model for subacute combined degeneration. *Lancet* 2 (1978) 1154.
34. DOENICKE, A., WITTMAN, R., HEINRICH, H. and PAUSCH, H.: Abortive effect of halothane. *Anesth. Analg. (Paris)* 32 (1975) 41-46.
35. DOLL, R. and PETRO, R.: Mortality among doctors in different occupations. *Br. Med. J.* 1 (1977) 1433-1436.
36. DYCK, P.J., GRINA, L.A., LAMBERT, E.H., CALDER, C.S., OVIATT, K., REHDER, K., LUND, B.A. and SKAU, K.A.: Nitrous oxide neurotoxicity studies in man and rat. *Anesthesiology* 53 (1980) 205-209.
37. EDLING, C.: Anesthetic gases as an occupational hazard - A review. *Scand. J. Work. Environ. Health* 6 (1980) 85-93.
38. EDLING, C.: Kriteriedokument för gränsvärden. Lustgas. *Arbete och Hälsa* 18 (1981).

39. EISELE, J.H. and SMITH, N.T.: Cardiovascular effects of 40 percent nitrous oxide in man. *Anesth. Analg.* 51 (1972) 956-962.
40. EGER, E.I., II, WHITE, A.E., BROWN, C.L., BIAVA, C.G., CORBETT, T.H. and STEVENS, W.C.: A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane, and nitrous oxide in mice. *Anesth. Analg.* 57 (1978) 678-694.
41. FINK, B.R. and KENNY, G.E.: Metabolic effects of volatile anesthetics in cell culture. *Anesthesiology* 29 (1968) 505-516.
42. FINK, B.R., SHEPHARD, T.H. and BLANDAUI, R.J.: Teratogenic activity of nitrous oxide. *Nature* 214 (1967) 146-148.
43. FRANKHUIZEN, J.L., VLEK, C.A.J., BURM, A.G.L. and REJGER, V.: Failure to replicate negative effects of trace anesthetics on mental performance. *Br. J. Anaesth.* 50 (1978) 229-234.
44. GAMBERALE, F. and SVENSSON, G.: The effects of anesthetic gases on the psychomotor and perceptual functions of anesthetic nurses. *Work Environ. Health* 11 (1974) 108-113.
45. GARFIELD, J.M., GARFIELD, F.B. and SAMPSON, J.: Effects of nitrous oxide on decision-strategy and sustained attention. *Psychopharmacologia (Berlin)* 42 (1975) 5-10.
46. GARRETT, S. and FUERST, R.: Sex-linked mutations in *Drosophila* after exposure to various mixtures of gas atmospheres. *Environ. Res.* (1974) 286-293.
47. GARSTKA, K., WAGNER, K.L. and HAMACHER, M.: Pregnancy complications in anesthesiologists. Presented at the 159th Meeting Low Rhine, Westphalia, Gynecology and Obstetric Association, Bonn, West Germany, June 23, 1974.
48. GOLDSTEIN, B.D., GIUFFRIDA, J.G., PAZ, J., PALMES, E.D. and FERRAND, E.F.: Atmospheric derivations of anaesthetic gases as a possible hazard to operating room personnel. *Lancet* 2 (1976) 235-236.

49. GREEN, C.D.: The effects of N_2O on ribonucleic and deoxyribonucleic acid content of rat bone marrow and thymus. In: FINK, B.R. (Ed), Toxicity of Anesthetics. The William & Wilkins Co., Baltimore 1968.
50. GREEN, C.L. and EASTWOOD, D.W.: Effects of nitrous oxide inhalation on hemopoiesis in rats. *Anesthesiology* 24 (1963) 341-345.
51. GREENFIELD, W.: Potential hazards of chronic exposure to trace anesthetic gases: implications for dentistry. *J. Am. Dent. Assoc.* 101 (1980) 158-159.
52. GÖTHE, C.-J., DAHLGREN, B.-E., HULTEN, B., ÖLANDER, L., ÖVRUM, P. and WESTERHOLM, P.: Narkosgaser som yrkesrisk. *Läkartidningen* 73 (1976) 2553-2563.
53. HALLEN, B. and JOHANSSON, G.: Inhalation anesthetics and cytochrome P-450-dependent reactions in rat liver microsomes. *Anesthesiology* 43 (1975) 34-40.
54. HARMAN, A.W., RUSSELL, W.J., FREWIN, D.B. and PRIESTLY, B.G.: Altered drug metabolism in anaesthetists exposed to volatile anaesthetic agents. *Anaesth. Intensive Care* 6 (1978) 210-214.
55. HAY, D.M.: Nitrous oxide transfer across the placenta and condition of the newborn at delivery. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 85 (1978) 299-302.
56. HEMMINKI, K.: Occupational chemicals tested for teratogenicity. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 47 (1980) 191-207.
57. HIMMELBERGER, D.U., BROWN, B.W. and COHEN, E.N.: Cigarette smoking during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormality. *Am. J. Epidemiol.* 108 (1978) 470-479.
58. HONG, K., TRUDELL, J.R., O'NEIL, J.R. and COHEN, E.N.: Metabolism of nitrous oxide by human and rat intestinal contents. *Anesthesiology* 52 (1980) 16-19.
59. HUSUM, B. and WULF, H.C.: Sister chromatid exchanges in lymphocytes in operating room personnel. *Acta. Anaesth. Scand.* 24 (1980) 22-24.

60. KAWAMURA, R., STANLEY, T.H., ENGLISH, J.B., HILL, G.E., LIU, W.S. and Webster, L.R.: Cardiovascular responses to nitrous oxide exposure for two hours in man. *Anesth. Analg.* 59 (1980) 93-99.
61. KIELER, J.: The cytotoxic effect of nitrous oxide at different oxygen tensions. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 13 (1957) 301-308.
62. KNILL-JONES, R.P., NEWMAN, B.J. and SPENCE, A.A.: Anaesthetic practice and pregnancy: Controlled survey of male anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 2 (1975) 807-809.
63. KNILL-JONES, R.P., RODRIGUES, L.V., MOIR, D.D. and SPENCE, A.A.: Anaesthetic practice and pregnancy: Controlled survey of women anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1 (1972) 1326-1328.
64. KONDO, H., OSBORNE, M.L., KOLHOUSE, J.F., BINDER, M.J., PODELL, E.R., UTLEY, C.S., ABRAMS, R.S. and ALLEN, R.H.: Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. *J. Clin. Invest.* 67 (1981) 1270-1283.
65. KORTTILA, K., PFAFFLI, P. and ERTAMA, P.: Residual nitrous oxide in operating room personnel. *Acta Anaesth. Scand.* 22 (1978) 635-639.
66. KORTTILA, K., GHONEIM, M.M., JACOBS, L., MEWALDT, S.P. and PETERSEN, R.C.: Time course of mental and psychomotor effects of 30 percent nitrous oxide during inhalation and recovery. *Anesthesiology* 54 (1981) 220-226.
67. KORTTILA, K., PFAFFLI, P., LINNOILA, M., HÄNNINEN, H. and HÄKKINEN, S.: Operating room nurses' psychomotor and driving skills after occupational exposure to halothane and nitrous oxide. *Acta Anaesth. Scand.* 22 (1978) 33-39.
68. KRAPEZ, J.R., SALOOJEE, Y., HINDS, C.J., HACKETT, G.H. and COLE, P.V.: Blood concentrations of nitrous oxide in theatre personnel. *Br. J. Anaesth.* 52 (1980) 1143-1147.

69. KRIPKE, B.J., KELMAN, A.D., SHAH, N.K., BALOGH, K. and HANDLER, A.H.: Testicular reaction to prolonged exposure to nitrous oxide. *Anesthesiology* 44 (1976) 104-113.
70. KRIPKE, B.J., TALARICO, L., SHAH, N.K. and KELMAN, A.D.: Hematologic reaction to prolonged exposure to nitrous oxide. *Anesthesiology* 47 (1977) 342-348.
71. LAND, P.C., OWEN, E.L. and LINDE, H.W.: Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetic during early spermatogenesis. *Anesthesiology* 54 (1981) 53-56.
72. LANE, G.A., TIT, A.R. and Taylor, M.D.: Is nitrous oxide really teratogenic? (Abstr) Am. Soc. Anesthesiologists Annual Meeting (1978) 299-300.
73. LANE, G.A., NAHRWOLD, M.D., TAIT, A.R., TAYLOR, M.D., BEAUDOIN, A.R. and COHEN, P.J.: Nitrous oxide is teratogenic: Xenon is not! *Anesthesiology* 51 (1979) 5 260.
74. LANE, G.A., NAHRWOLD, M.D., TAIT, A.R., TAYLOR-BUSCH, M. and COHEN, P.J.: Anesthetics as teratogens: Nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science* 210 (1980) 900-901.
75. LASSEN, H.C.A., NEUKIRCH, F., HENRIKSEN, E. and KRISTENSEN, H.S.: Treatment of tetanus: severe bone-marrow depression after prolonged nitrous oxide anaesthesia. *Lancet* 1 (1956) 527-530.
76. LAYZER, R.B., FISHMAN, R.A. and SCHAFER, J.A.: Neuropathy following abuse of nitrous oxide. *Neurology* 28 (1978) 504-506.
77. LAYZER, R.B.: Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet* 2 (1978) 1227-1230.
78. LEE, K.S., PARK, S.S.: Effect of halothane, enflurane, and nitrous oxide on tracheal ciliary activity in vitro. *Anesth. Analg.* 59 (1980) 426-430.

79. LINNELL, J.C., QUADROS, E.V., MATTHEWS, D.M., JACKSON, B. and HOFFBRAND, A.V.: Nitrous oxide and megaloblastosis: biochemical mechanism. *Lancet* 2 (1978) 1372.
80. LUMB, M., PERRY, J., DEACON, R., and CHANRIN, I.: Changes in plasma folate levels in rats inhaling nitrous oxide. *Scand. J. Haematol.* 26 (1981) 61-64.
81. LUMB, M., DEACON, R., PERRY, J., CHANARIN, I., MINTY, B., HALSEY, M.J. and NUNN, J.F.: The effect of nitrous oxide inactivation of vitamin B₁₂ on rat hepatic folate. *Biochem. J.* 186 (1980) 933-936.
82. MATSUBARA, T. and MORI, T.: Studies on denitrification IX. Nitrous oxide, its production and reduction to nitrogen. *J. Biochem.* 64 (1963) 863-871.
83. MEHTA, S., BURTON, P. and SIMMS, J.S.: Monitoring of occupational exposure to nitrous oxide. *Can. Anaesth. Soc. J.* 25 (1978) 419-423.
84. MOBBS, I.G., PARBROOK, G.D. and MCKENZIE, J.: The effect of various concentrations of nitrous oxide on the 24-hour explanted chick embryo. *Br. J. Anaesth.* 38 (1966) 866-870.
85. National Institute for Occupational Safety and Health: Occupational exposure to waste anaesthetic gases and vapors. US Department of Health, Education and Welfare, Washington DC, 1977. DHEW (NIOSH) Publication No. 77-140.
86. NEVINS, M.A.: Neuropathy after nitrous oxide abuse. *JAMA* 244 (1980) 2264.
87. NUNN, J.F. and CHANARIN, I.: Nitrous oxide and vitamin B₁₂. *Br. J. Anaesth.* 50 (1978) 1089-1090.
88. NUNN, J.F., STURROCK, J.E. and HOWELL, A.: Effect of inhalation anaesthetics on division of bone-marrow cells in vitro. *Br. J. Anaesth.* 48 (1975) 75-81.

89. PARBROOK, G.D.: Experimental studies into the effect of nitrous oxide on tumor cell growth. *Br. J. Anaesth.* 39 (1967) 549-553.
90. PARBROOK, G.D., MOBBS, I. and MCKENZIE, J.: Effects of nitrous oxide on the early chick embryo. *Br. J. Anaesth.* 37 (1965) 990-991.
91. PARKHOUSE, J., HENRIE, J.R., DUNCAN, G.M. and ROME, H.P.: Nitrous oxide analgesia in relation to mental performance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 128 (1960) 44-54.
92. PAULSON, G.W.: "Recreational" misuse of nitrous oxide. *J. Am. Dent. Assoc.* 98 (1979) 410-411.
93. PHARAOH, P.O.D., ALBERMAN, E., DOYLE, P. and CHAMBERLAIN, G.: Outcome of pregnancy among women in anaesthetic practice. *Lancet* 1 (1977) 34-36.
94. POPE, W.D., HALSEY, M.J., LANSDOWN, A.B., SIMMONDS, A. and BATEMAN, P.E.: Fetotoxicity in rats following chronic exposure to halothane, nitrous oxide, or methoxyflurane. *Anesthesiology* 48 (1978) 11-16.
95. RAMAZOTTO, L.J., CARLIN, R.D. and WARCHALOWSKI, G.A.: Effects of nitrous oxide during organogenesis in the rat. *J. Dent. Res.* 58 (1979) 1940-1943.
96. RAO, P.N.: Mitotic synchrony in mammalian cells treated with nitrous oxide at high pressure. *Science* 160 (1968) 774-776.
97. RECTOR, G.H.M. and EASTWOOD, D.W.: The effects of an atmosphere of nitrous oxide and oxygen on the incubating chick. *Anesthesiology* 25 (1964) 109.
98. ROBSON, J.G., BURNS, B.D. and WELT, P.J.L.: The effect of inhaling dilute nitrous oxide upon recent memory and time estimation. *Can. Anaesth. Soc. J.* 7 (1960) 37-42.
99. ROSENBERG, P. and KIRVES, A.: Miscarriages among operating theatre staff. *Acta Anaesth. Scand.* 53 (1973) 37-42.

100. ROSENBERG, P.H. and VÄNTTINEN, H.: Occupational hazards to reproduction and health in anaesthetists and paediatricians. *Acta Anaesth. Scand.* 22 (1978) 202-207.
101. SAHENK, Z., MENDELL, J.R., COURI, D. and NACHTMAN, J.: Polyneuropathy from inhalation of N₂O-cartridges through a whipped-cream dispenser. *Neurology* 28 (1978) 485-487.
102. SHEPHARD, T.H. and FINK, B.R.: Teratogenic activity of nitrous oxide in rats. In: FINK, B.R. (ed), *Toxicity of Anesthetics*. The William & Wilkins Co., Baltimore 1968.
103. SNEGIREFF, S.L., COX, J.R. and EASTWOOD, D.W.: The effect of nitrous oxide, cyclopropane or halothane on neural tube mitotic index, weight, mortality and gross anomaly rate in the developing chick embryo. In: FINK, B.R. (Ed), *Toxicity of Anesthetics*. The William & Wilkins Co., Baltimore (1968).
104. SMITH, B.E., GAUB, M.L. and MOYA, F.: Teratogenic effects of anesthetic agents: Nitrous oxide. *Anesth. Analg.* 44 (1965) 726-732.
105. SMITH, G. and SHIRLEY, A.W.: Failure to demonstrate effects of trace concentrations of nitrous oxide and halothane on psychomotor performance. *Br. J. Anaesth.* 49 (1977) 65-70.
106. SPENCE, A.A., COHEN, E.N., BROWN, B.W., KNILL-JONES, R.P. and HIMMELBERGER, D.U.: Occupational hazards for operating room-based physicians. Analysis of data from the United States and the United Kingdom. *JAMA* 238 (1977) 955-959.
107. SPENCE, A.A. and KNILL-JONES, R.P.: Is there a health hazard in anaesthetic practice? *Br. J. Anaesth.* 50 (1978) 713-719.
108. STEVENS, W.C., EGER, E.I., II, WHITE, A., BIAVA, C.G., GIBBONS, R.D. and SHARGEL, R.: Comparative toxicities of enflurane, fluoroxene and nitrous oxide at subanaesthetic concentrations in laboratory animals. *Can. Anaesth. Soc. J.* 24 (1977) 479-490.

109. SYNDER, B.D., THOMAS, R.S. and GYORKY, Z.: Behavioral toxicity of anaesthetic gases. *Ann. Neurol.* 3 (1978) 67-71.
110. TOMLIN, P.J.: Health problems of anaesthetists and their families in the West Midland. *Br. Med. J.* 1 (1979) 779-784.
111. TRIEGER, N., LOSKOTA, W.J., JACOBS, A.W. and NEWMAN, M.G.: Nitrous oxide - a study of physiological and psychomotor effects. *J. Am. Dent. Assoc.* 82 (1971) 142-150.
112. VAISMAN, A.I.: Work in surgical theatres and its influence on the health of anaesthesiologists. *Eksp. Khir. Anesteziol.* 3 (1967) 44-49. (Artikel på ryska, engelsk sammanfattning).
113. WASKELL, L.: A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutat. Res.* 57 (1978) 141-153.
114. VESSEY, M.P. and NUNN, J.F.: Occupational hazards of anaesthesia. *Br. Med. J.* 281 (1980) 696-698.
115. WERNBERG, M., NIELSEN, S.F. and HOMMELGAARD, P.: A comparison between reaction time measurements and critical flicker fusion frequency under rising nitrous oxide inhalation in healthy subjects. *Acta Anaesth. Scand.* 24 (1980) 86-89.
116. VIEIRA, E., CLEATON-JONES, P.E., AUSTIN, J. and FATTI, P.L.: Intermittent exposure of gravid rats to 1 % nitrous oxide and the effect on the post-natal growth of their offspring. *South Afr. Med. J.* 53 (1978) 106-108.
117. VIEIRA, E.: Effect of the chronic administration of nitrous oxide 0.5 % to gravid rats. *Br. J. Anaesth.* 51 (1979) 283-287.
118. VIEIRA, E., CLEATON-JONES, P., AUSTIN, J.C., MOYES, D.G. and SHAW, R.: Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat fetuses. *Anesth. Analg.* 59 (1980) 175-177.

119. WHITCHER, C.E.: Levels of exposure to trace anesthetic gases. In: COHEN, E.N.: *Anesthetic exposure in the workplace.* PSG Publishing Company, Inc. Littleton, Mass., 1980.
120. WYLIE, W.D. and CHURCHILL-DAVIDSON, H.C.: *A practice of anaesthesia.* Lloyd-Luke Ltd, London 1972.
121. YANAGIDA, H. and NAKAJIMA, M.: Exposure of nitrous oxide to X-rays. Production of nitric oxide and nitrogen dioxide. *Anaesthesia* 33 (1980) 1169-1172.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av lustgas (N_2O) i luft.

Land	mg/m ³	ppm	år	ref
Danmark	180	100	1981	2
Jugoslavien	9	5	1971	4
Norge	180	100	1981	1
Sverige	180	100	1982	3

REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrativa normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning till arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361 Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1981).
2. Arbejdtilsynets liste over hygiejniske graensevaerdier. Bilag till publikation nr. 62: Hygiejniske graensevaerdier. Arbejdtilsynet, København (1981).
3. Arbetskyddsstyrelsens Författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1981:8, Liber Tryck, Stockholm (1981).
4. 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).

Appendix II. Analysmetoder för dikväveoxid (lustgas)

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

Direktvisande IR-instrument kan mäta lustgaskoncentrationen ned till cirka 5,4 mg/m³ (3 ppm). Instrumentet fungerar så att provluften kontinuerligt sugas in i mätcuvetten och förändringar registreras på skrivare. Bestämningen kan aldrig bli helt specifik, men övriga narkosgaser stör ej lustgastämningen. Däremot kan vattenånga och koldioxid störa.

IR-instrumentet är praktiskt svårhanterligt vid personbunden mätning, då den provslang som användes endast medger en begränsad aktionsrade. Därför rekommenderas vid personbunden mätning att luft insamlas i exempelvis en plast/foliepåse som den exponerade lätt kan bära under arbetet (1).

En mera specifik och känslig bestämning kan göras med gaskromatografi. Atskilliga arbeten har publicerats, som i princip använder snarlika metoder. Vanligen uppsamlar man gasen på någon adsorbent av typ molekylsikt. Den adsorberade gasen överföres därpå genom värmeutdrivning till GC-kolonnen, som också är en molekylsikt. Själva GC-bestämningen utföres under temperaturprogrammering. Lämplig detektor är värmeträd samt för mycket låga halter electron capture detector.

I ett relativt nytt arbete (2) använder man själva GC-kolonnen (molekylsikt 13X) för adsorption av dikväveoxid ur luft. Den måste dock förses med en förkolonn, som adsorberar vattenånga och koldioxid. Lämplig uppsamlingshastighet är cirka 0,12 l/min. Den maximala provvolymen, som bestäms av förkolonnens kapacitet, beror på temperatur och luftfuktighet. Vid cirka 20 l provvolym blir detekterbarhetsgränserna omkring 0,05 ppm. Metodens känslighet räcker alltså även till för korttidsprover i operationslokaler.

I blod kan dikväveoxid bestämmas gaskromatografiskt efter avdrivning ur blodet med head-space-metoden (3). För de lägsta nivåerna (0,7-20 $\mu\text{mol } N_2O/l$) rekommenderas s k micro-ionization cross section detector, medan värmeträdsdetektor lämpar sig för högre halter (0,2-20 $\mu\text{mol } N_2O/l$). Det förra mätområdet är aktuellt för operationspersonal, det senare för sövda patienter.

REFERENSER

1. ANDERSSON, L., EDLING, Ch., LAGESSON, V. and ANDERSSON, R.: Narkosgaser-mätmetod, maskläckage. 29 Nordiske Yrkeshygieniske Møte i Norge, YHI Publikasjon, HO 842, 1980.
2. PUNPENG, T., FROHLINGER, O. and ESMEN, N.A.: Improved gas chromatographic method for field measurements of nitrous oxide in air. *Anal. Chem.* 51 (1979) 159-161.
3. SALOOJEE, Y. and COLE, P.: Estimation of nitrous oxide in blood. Gas chromatographic analysis of trace or analgesic levels. *Anaesthesia* 33 (1978) 779-783.