

- 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.
 10. **Gösta Gemne:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 30. Mangan och metylcyklopentadienylmangantrikarbonyl, MMT.
 11. **Anders Jansson:** Utsugs infångning av föroreningar.
 12. **Kerstin Engström:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 31. Ftalater.
 13. **Vitauts Lidums, Ingvar Lundberg och Bengt Sjögren:** Aluminium i blod och urin hos industriellt exponerade arbetare.
 14. **Anders Kjellberg och Bengt-Olov Wikström:** Subjektiva effekter av helkroppsvibrationer med kort varaktighet.
 15. **Jan-Erik Hansson och Steve Kihlberg:** Testrigg för mätning av vibrationer i handverktyg.
 16. **Pekka Roto:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 32. Kobolt.
 17. **Staffan Krantz och Cheryl Tillman:** En jämförelse mellan fiberräkning i ljusmikroskop och i svepelektronmikroskop.
 18. **Bjørn Gylseth och Tor V. Hansen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 33. Vanadin.
 19. Fifth Yugoslavian-Swedish Symposium on Occupational Health, Stockholm May 26-June 1, 1979.
 20. **Christer Edling:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 34. Lustgas.
 21. **Ole Ladefoged:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 35. Industribensin.
 22. **Margareta Bystedt och Birgitta Kolmodin-Hedman:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 36. Syntetiska pyretroider: Permetrin.
 23. Underlag för hygieniska gränsvärden. 3.
 24. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. III.
 25. **Birgitta Anshelm Olson:** Epidemiologisk undersökning av effekter på centrala nervsystemet hos arbetare i färgindustrin.
 26. **Christer Edling och Peter Söderkvist:** Kriteriedokument för gränsvärden. Fluorocarboner.
 27. **Birgitta Kolmodin-Hedman och Henrik Nordman:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 37. Formaldehyd.
 28. **Stina Lundberg:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 38. Dimetylformamid.
 29. **Matti S. Huuskonen och Antti Tossavainen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 39. Asbest.
 30. **Bengt Järholm:** Kriteriedokument för gränsvärden. Aminer.
 31. **Heikki Savolainen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 40. Dihydrogensulfid.
 32. **Tom Bellander och Lars Hagmar:** Kriteriedokument för gränsvärden. Morfolin.
 33. **Johan Högberg:** Kriteriedokument för gränsvärden. Vissa glykoletrar.
 34. **Bo Holmberg, Anders Englund, Karl Gumaelius, Lars Holmlund, Lars Kestrup, Rein Maasing och Peter Westerholm:** Retrospektiv kohortstudie över två svenska gummiindustrier.
 35. **Matti Tønnes, Göran Hägg, Lars Finn och Åsa Kålbom:** Dynamisk och statisk muskelstyrka hos brandmän.

1983:

1. **Ronnie Lundström och Asta Lindmark:** Känsligheten för vibrationer bland tandläkare exponerade för lokala vibrationer med höga frekvenser
2. **Irene Jeansson, Annika Löfström och Anders Lidblom:** Utredning angående besvär av självkopierande papper.
3. **Lars Ölander:** Luftomsättningsmätning. En jämförelse mellan olika instrument och gaser.

NORDISK EXPERTGRUPPE FOR DOKUMENTASJON

AV GRENSEVERDIER

41.

HYDROGENFLUORID

Jørgen Jahr

Oslo, juni 1983

ISBN 91-7464-171-9
ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

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

Arbetskyddsstyrelsen, 171 84 Solna

For å lede arbeidet innenfor det Nordiske Ministerråds prosjekt for dokumentasjon av yrkeshygiske grenseverdier er nedsatt en ekspertgruppe bestående av:

John Erik Bjerk Direktoratet for arbeidstilsynet
Oslo

Børge Fallentin Arbejdsmiljøinstituttet
København

Sven Hernberg Institutet för arbetshygien
Helsingfors

Thorkell Johannesson Farmakologiska Institutionen
Islands Universitet, Reykjavik

Tor Norseth Yrkeshygienisk institutt
Oslo

Ole Svane Direktoratet for arbeidstilsynet
København

Åke Swensson, ordf. Arbetarskyddsstyrelsen
Solna

Ulf Ulfvarson Arbetarskyddsstyrelsen
Solna

Vesa Riihimäki Institutet för arbetshygien
Helsingfors

Hensikten med arbeidet er ut fra en gjennomgang og vurdering av foreliggende litteratur, om mulig å komme fram til en dose-

dose-effekt- og dose-respons-vurdering som kan legges til grunn for diskusjon om en yrkeshygienisk grenseverdi. Dette er i de fleste tilfeller ikke mulig og oppgaven blir da å vurdere den litteratur som finnes. Det er derimot ikke ekspertgruppens oppgave å gi direkte forslag til grenseverdi.

Litteratursøkning og innsamling av materiale er besørget av et sekretariat med plassering i Arbetarskyddsstyrelsen, Solna, ved dokumentalist G. Heimbürger.

Det innsamlede materialet vurderes og et dokumentforslag utarbeides av forfattere som foreslås av ekspertgruppens nasjonale grupper. Forslaget diskuteres og bearbeides av ekspertgruppen innen det blir antatt.

Bare artikler som ansees pålitelige og av betydning for akkurat denne diskusjon anvendes i dette dokument.

Biologiske konsentrasjoner er angitte i brøker av mol/l eller mg/kg, luftkonsentrasjoner i mg/m³. Om verdiene i de refererte arbeidene ikke er uttrykte i disse enheter er de såvidt mulig omregnet med angivelse av den opprinnelig enhet i parentes.

Vurderingen av det innsamlede litteraturmaterialet og sammenstillingen av dette dokument er utført av sjefingeniør Jørgen Jahr, Yrkeshygienisk institutt i Oslo.

Dokumentforslaget er diskutert med ekspertgruppen, bearbeidet og ved ekspertgruppens møte 1982-12-07 antatt som grunnlagsdokument.

	side
INNHOLDSFORTEGNELSE	3
INNLEDNING	6
FREMSTILLING, BRUK OG FOREKOMST	6
FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA	7
TOKSIKOLOGI	10
1. METABOLSK MODEL	10
1.1 Opptak	10
1.1.1 Luftveiene	10
1.1.2 Mage-tarmkanal	11
1.1.3 Hud og slimhinner	11
1.2 Distribusjon	11
1.3 Biotransformasjon	12
1.4 Utskilling	13
1.4.1 Åndedretsorgan	13
1.4.2 Nyrene	13
1.4.3 Mage-tarmkanal	15
1.4.4 Svettekjertler	16
1.4.5 Melkekjertler	16
1.5 Biologiske halveringstider	17
1.5.1 Kortvarig eksponering	17
1.5.2 Langvarig eksponering	18
1.6 Faktorer som kan påvirke den metabolske modell	18
2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER	18

	side
3. ORGANEFFEKTER	20
3.1 Hud, vev og slimhinner	20
3.2 Øynene	21
3.3 Luftveiene	21
3.4 Skjelett og tenner	24
3.4.1 Skjelett	24
3.4.2 Tenner	26
3.5 Lever	26
3.6 Nyrer	27
3.7 Blod	27
3.8 Hjerne og blodkar	28
3.9 Nervesystemet	28
3.10 Foster	28
4. ALLERGI	29
5. GENOTOKSISKE EFFEKTER	29
5.1 Mutasjoner i modellsystem	29
5.2 Kromosomskader	30
6. KREFT	30
7. EKSPONERINGSINDIKATORER	30
7.1 Luftkonsentrasjon	30
7.2 Biologiske indikatorer	30
8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS . .	32
9. FORSKNINGSBEHOV	34
10. DISKUSJON OG VURDERING	35

	side
11. SAMMENDRAG	35
12. ENGLISH SUMMARY	38
13. LITTERATURFORTEGNELSE	40
Bilag 1. Liste over administrative normer (grenseverdier) i arbeidsluft	53
Bilag 2. Prøvetagning og analysemetoder	56

INNLEDNING

Hydrogenfluorids (HF) fysiologiske virkninger er delvis de samme som for andre fluorider, men ellers så avvikende at man har valgt å utgi et eget kriteriedokument for HF. Data for andre fluorider er brukt i noen tilfeller hvor data for HF mangler og virkningen må antas å være den samme som for HF.

FREMSTILLING, BRUK OG FOREKOMST

Hydrogenfluorid, HF, fremstilles vesentlig av flusspat ved behandling med konsentrert svovelsyre:



men det lages også fra fosfatmineraler med 3 til 5% fluoridinnhold. Man får da silisiumfluorider som mellomprodukter.

Flussyre er en løsning av HF i vann og leveres mest som 35 - 40% løsning i plastbeholdere. De fleste andre materialer korroderer raskt. 50 til 100% HF kan også leveres i jernbeholdere.

Vannfri HF brukes teknisk som katalysator for kondensasjonsreaksjoner, fremstilling av isomere, til polymerisasjon, samt som utgangsmateriale for tallrike karbon-fluor-forbindelser og andre fluorider. HF og flussyre har fått økende anvendelse i oljeraffinering og alkyleringsprosesser. Andre anvendelsesområder er "blanketsing" i glass- og metallindustri, fjerning av emalje, fjerning av sand fra metallstøpegods, i rust og flekkfjernere, samt i laboratorievirksomhet.

Gassformige fluorider (vesentlig HF og noe SiF_4) oppstår som forurensning i arbeidsatmosfære i primær aluminiumindustri, teglverk og keramisk industri. Under sveising dannes normalt bare små mengder HF.

FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA

Navn: Hydrogenfluorid. Flussyre i vanndig løsning.

Empirisk formel: HF

CAS - nr.: 7664 - 39 - 3.

Vannfritt hydrogenfluorid foreligger vesentlig som $(\text{HF})_6$ på grunn av hydrogenbindinger (43), men er monomer (HF) ved partialtrykk lavere enn 50 kPa (375 mm Hg) ved vanlige temperaturer, samt ved høye temperaturer (55).

Molekylvekt regnet som HF: 20,01.

Kokepunkt: 292,7 K (19,5 °C) (66).

Damptrykk: Se tabell nedenfor

Frysepunkt: 190 K (-83 °C) (66).

Densitet: væske ved 273,2 K (0 °C): 1,002 g/cm³
væske ved 295,2 K (22,0 °C): 0,699 g/cm³ (79).

Omregningsfaktorer (Under forutsetning av at $(\text{HF})_x$ oppfører seg som en ideell gass).

Molekylformel	Omregningsfaktorer			
	1 mg HF/m ³ tilsvarer i ppm ved:	1 ppm tilsvarer i mg HF/m ³ ved:		
	273,2 K (0° C)	293,2 K (20° C)	273,2 K (0° C)	293,2 K (20° C)
HF	1,119	1,201	0,893	0,832
H ₂ F ₂	0,560	0,601	1,787	1,664
H ₆ F ₆	0,187	0,200	5,360	4,993
$(\text{HF})_x$	1,119:x	1,201:x	0,893 x	0,832 x

Damptrykk for flussyre og 100% HF

Hydrogenfluorid vekt-%	Temperatur, Kelvin					
	273,2 (0° C)	293,2 (20° C)	313,2 (40° C)	333,2 (60° C)	353,2 (80° C)	373,2 (100° C)
	Damptrykk i kPa (1 kPa = 7,5 mm Hg)					
10	0,004	0,018	0,068	0,216	0,500	1,490
20	0,012	0,055	0,201	0,633	1,760	4,360
30	0,040	0,169	0,595	1,790	4,760	11,400
50	0,488	1,653	4,770	12,200	27,900	58,700
70	5,490	15,370	39,300	88,200	108,600	343,000
100	48,500	103,041	202,000	370,300	640,010	1,050,000

(46)

HF er en fargeløs, stikkende gass.

Vannfri HF angriper nesten ikke glass eller metaller (66). Den reagerer voldsomt med As_2O_3 , P_2O_5 , CaO, HbO_3 , NaOH, H_2SO_4 , vinylacetat, eddiksyreanhydrid og flere andre organiske forbindelser (79).

HF løses meget lett og raskt i vann og vannholdige løsninger som ikke er sterkt sure. Når HF i luft angriper både glass og mange metaller, skyldes det antagelig at det dannes flussyre, enten med luftens fuktighet, eller med fuktighet adsorbent på overflaten av materialet.

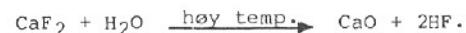
Flussyre. Leveres oftest med fra ca. 35% HF og opp til nesten 100%.

Flussyre danner en azeotrop (konstant kokende løsning). Sammensetningen og kokepunktet angis noe forskjellig, f.eks. 38,26% ved 385,4 K (112,2 °C) (66) og 35,35% ved 393,2 K (120 °C) (94,68).

Flussyre inneholder fluoridioner (F^-), hydronium-ioner (H_3O^+) og løst HF, foruten vann. F^- er det minste negative ion som er kjent, med radius 0,133 nm (1,33 Å). Dissosiasjonskonstanten $K = 6,46 \cdot 10^{-4}$ (46). Flussyre er derfor kjemisk sett svak, av samme størrelsesorden som salpetersyrling, HNO_2 og maursyre, $CHOOH$. Derimot er flussyrens biologiske virkning meget kraftig.

Saltene av flussyren, f.eks. CaF_2 gir hydrogenfluorid ved behandling med sterke syrer.

Ved høy temperatur reagerer fluorider med vanddamp under dannelse av HF, f.eks. etter ligningen:



Flussyre etser glass og løser SiO_2 (kvarts og andre silica) og silikater under dannelse av SiF_4 og/eller H_2SiF_6 .

SiF_4 er en gass som delvis reagerer med vann til fluorokiselsyre etter ligningen:



Hvor stor del av silisium tetrafluorid som damper av, er avhengig av forholdene. Der finnes også en rekke andre silisiumfluorider.

Flussyre danner en rekke sure salter, KHF_2 , $NaHF_2$ og andre.

Fluorokiselsyre, H_2SiF_6 , er en sterk syre (dissosiasjon ca. 53% ved romtemperatur), den etser ikke glass i nevneverdig grad og inneholder derfor ubetydelige mengder flussyre. Fluorokiselsyre kan ikke lages vannfri idet den spaltes i SiF_4 og HF (66).

TOKSIKOLOGI

1. METABOLSK MODELL

1.1 Opptak

Fluoridtransporten gjennom biologiske membraner foregår vesentlig ved en førsteordens diffusjon av HF monomer som ikke er ionisert (26,96).

1.1.1 Opptak via luftveiene

Hydrogenfluorid er meget lettløselig i vann. Ved inhalasjon har man for rotter vist at konsentrasjonen i plasma umiddelbart etter inhaleringen var høyere enn hva som tilsvarte konsentrasjonen i alveolarluften. Over 99,9% av HF ble absorbert i de øvre luftveier ved eksponering av rotter for 32-185 mg HF/m^3 luft. Det var høy korrelasjon mellom fluoridkonsentrasjonen i plasma og inhalert HF-nivå, $r=0,99$, $p<0,01$ (61,62). Erfaringer fra ulykker tyder på at samme gjelder mennesker (91).

Når HF er adsorbert på partikler, kan det sammen med partiklene lettere trenge dypt ned i lungene (92).

Absorpsjonen og utskillingen av inhalerte fluorider var den samme enten tilførsel skjedde med gassformige fluorider (ca. 3,3 mg $F-/m^3$) eller forelå som støv fra mineralfosfat med 3,5% fluorid (ca. 5,0 mg $F-/m^3$) (8).

1.1.2 Mave - tarmkanal

Løselige fluorider tas raskt opp av mave-tarmkanalen. Det foreligger ingen klare data for absorpsjonen av HF.

1.1.3 Hud og slimhinner

Både flussyre og HF-gass kan virke sterkt etsende på huden og vevet under den, se 3.1.

To tilfeller av alvorlig systemforgiftning etter opptak vesentlig gjennom huden, det ene med dødelig utgang, ble rapportert etter etsing av ca. 2½% av kroppsoverflaten med vannfri (flytende) HF (4,91).

Forsøk med rotter tyder på at gassformig HF (38,6 og 72 mg/ m^3 luft) blir absorbert gjennom huden og at virkningene på andre organer er identiske med virkningene etter inhalering av HF (82).

Påføring av 30, 50 og 70% flussyre på huden til mus ga høyt opptak (101).

1.2 Distribusjon

Konsentrasjonen av fluorid i fullblod varierer mindre enn variasjonen i inntaket. I en populasjon med 23 ganger høyere

fluoridinnhold i drikkevannet enn i en annen populasjon, var fullblodfluoridnivået bare 3 ganger så høyt. I populasjonen som brukte vann med 1,0 mg fluorid pr. liter, var den oftest målte fluoridkonsentrasjon i blod 0,1 mg/l (86). Omtrent 3/4 av fluorid i fullblod finnes i plasma og 25% i erytrocyttene (5,31). Fluoridioner synes ikke bundet til noe plasmaprotein (17). Ved forsøk med rotter forelå ca. 82-93% av fluorid i plasma som fluoridioner, resten var ikke ionisert (61).

Fluorid distribueres til alle kroppens organer, hvor konsentrasjonen raskt blir høyere enn i blodet. Spesielt går fluorid til organer med rikelig blodforsyning, hjerte, lunger, lever og nyrer, men skilles også raskt ut igjen (noe langsommere fra lungene enn fra de andre) (96,49).

Av kroppens totale fluoridinnhold finnes 99% i skjelettet (64). I knokkelmineralet byttes OH^- i hydroksylapatitt med F^- til fluoroapatitt (48). Prosessen er reversibel, slik at skjelettet er et variabelt depot med hensyn til fluorid. For ikke-yrkeseksponerte er det en lineær sammenheng mellom fluorid i drikkevann og fluorid i knokler (103). Ved de vanlige eksponeringsnivåene i industrien, deponeres ca. 50% av absorbert fluorid i knoklene til personer som ikke tidligere har vært eksponert for fluorer (64).

1.3 Biotransformasjon

Det er ikke kjent at fluorer i organismen bygges inn i organiske molekyler.

1.4 Utskilling

1.4.1 Åndedrettsorgan

Det er ikke vist at HF kan utskilles ved utånding.

1.4.2 Nyrene

Nyrene er det viktigste utskillingsorgan (14,29), selv om svettekjertlene i spesielle tilfelle kan skille ut nesten like meget fluorid som nyrene (9,59).

Grovt regnet kan man anta at fluoridkonsentrasjonen i urin er den samme som i drikkevannet, opptil ca. 20 mg/l, for ikke-eksponerte, men med betydelige variasjoner fra dag til dag for den enkelte person og mellom personer (97).

I land med lavt innhold av fluorid i drikkevann, varierer det totale fluoridinntak i kosten fra ca. 0,2 - ca. 3 mg/dag (7). På to steder i Norge med 0,05 mg F^- /l eller mindre i drikkevannet (65), ble det funnet henholdsvis 0,4 og 0,7 mg F^- /l i urinen i middel for 37 og 32 ikke-yrkeseksponerte personer ansatt i aluminiumsverk (42,40). For ialt 397 ikke-eksponerte personer som brukte drikkevann med 0,2 mg F^- /l, ble det i middel funnet 0,74 mg fluorid pr. liter urin med høyeste verdi 2,4 mg/l (58).

9 barn i alder 2-10 år hadde lavere middelverdier for fluorid i urin, 0,12 mg/l, range 0,06-0,33, enn middelverdien for 11 voksne i alder 18-65 år, 0,32 mg/l, range 0,15-0,91, alle var fra samme distrikt (33).

Ved forsøk med rotter er det vist at det var høy korrelasjon mellom renal clearance for fluorid, C_F , og urinens pH-verdi. Den relative clearance, C_F/GFR , var under 5% ved pH 5,0-5,6 og over 65% ved pH 7,6 (95). Det er også tilnærmet vist at urinblærens absorpsjon av fluorid er omvendt proporsjonal med pH i området 1,85 - 5,5. Absorpsjonsverdiene var 70% ved pH 1,85, 37% ved 3,95 og 5% ved 5,50 (96).

Ved eksponering for 0,01-1,42 mg F^-/m^3 og samtidig mindre enn 0,05 mg partikulære fluorider pr. m^3 , ble det funnet en forholdsviss høy korrelasjon mellom konsentrasjonen i luft og mg fluorid pr. liter urin etter skift (52 parvise prøver, $r=0,70$, $p < 0,001$). For regresjonslinjen tilsvarte 8 mg F^-/l urin etter skift ca. 1,5 mg F^-/m^3 luft eller ca. 1,6 mg HF/ m^3 , mens utskillelsen hos ikke-eksponerte var ca. 2 mg F^-/l (30). Andre har funnet at 8 mg F^-/l urin etter skift tilsvarer ca. 3 til 5 mg/ m^3 partikulært og gassformig fluorid (38).

Det er betydelig variasjon i fluoridutskillingen fra person til person, bl.a. på grunn av varierende reabsorpsjon fra nyrene og urinblæren (pH-avhengig) (95,96), utskilling gjennom svette, samt varierende inntak ved kost og drikke. For to forsøkspersoner øket utskillingen av fluorid med urin meget raskt etter eksponeringens begynnelse, enten de ble eksponert for gassformige fluorider eller "uløselig" mineralfosfat med 3,5% fluorid. Eksponeringen var henholdsvis 3,3 mg gassformig fluorid pr. m^3 og 5 mg støvformig fluorid pr. m^3 . Utskillingen pr. 2 timer økte fra ca. 0,1 mg før eksponeringen begynte til ca. 1,6-2 mg 2-4 timer etter eksponeringens slutt. Utskillingen sank deretter meget raskt de første 4-6 timer, senere noe langsommere slik at den ikke kom helt ned på basisnivå i løpet av 24 timer fra eksponeringens begynnelse (8). Risiko for akkumulering foreligger derfor ved fortsatt eksponering på dette nivå.

Ved jevnt inntak av fluorid over lengre tid innstilles en likevekt mellom deponert og utskilt fluorid (52,14). Nivået avhenger av inntaket (52).

I aluminiumindustrien er det vist at for en gruppe arbeidstagere øker middelverdien av fluoridkonsentrasjonen i urin målt etter skift de tre første sammenhengende arbeidsdager og er deretter noenlunde konstant (15).

To personer som tidligere hadde et relativt høyt inntak av fluorid skilte ut henholdsvis 2 og 3 mg mer fluorid med urinen enn deres inntak etter at de fikk redusert dette til vanlig nivå (52).

1.4.3 Utskilling i mave - tarmkanal

En betydelig relativ økning av fluoridutskillingen i feces ble funnet ved laboratorieforsøk med 5 personer som ble eksponert for 1,2-3,9 mg HF/ m^3 fra 10-50 dager med 6 timers eksponering hver dag.

Før eksponeringen var utskillingen i feces i middel for hvert individ fra 0,06-0,20 mg F^- , mens verdiene øket til mellom 0,26 og 0,7 mg F^- pr. døgn under eksponeringen. For de enkelte personer øket utskillingen til mellom ca. 3 og 10 ganger utskillingen før eksponeringen (52).

Under eksponering for 3,3 mg HF/ m^3 var fluoridkonsentrasjonen i galle ca. 3 ganger så høy for eksponerte marsvin som for kontrolldyrene (ialt 272 marsvin inklusive kontroller). Eksponeringen varte i 16 uker med 6 timer eksponering pr. dag 4 dager i uken (85).

1.4.4 Utskilling fra svettekjertler

En betydelig del av absorbert fluorid elimineres med svetten (9,52,58).

Metabolismestudier av 5 unge menn under kontrollerte forhold ble utført med og uten ekstratilskudd av fluorid og under "komfortable perioder" (28,9-29,5 °C, og 49-52% relativ fuktighet) og under perioder med høy temperatur og fuktighet (37,8-38,3 °C og 66-70% relativ fuktighet). Under begge forhold oppholdt de seg 8 timer pr. dag i klimahaller i 5 dager. Svetten ble både oppsamlet i kar og vasket av kroppen etter eksponeringen. Av totalt utskilt fluorid pr. 24 timer ble 16,9 0,4% (standard feil) utskilt med svetten i løpet av 8 timers eksponering i komfortabelt klima og 30,3 0,6% (standard feil) utskilt i løpet av 8 timer i varmt og fuktig klima. Uten ekstra tilskudd av fluorid ble det funnet 26,7% i svetten under komfortable forhold i 8 timer, mens det i varmt og fuktig klima ble funnet 30%. Fra 90 til 110% av tilført fluorid ble utskilt (59).

Ved oppsamling av svette fra hele kroppen i en plastsekk i løpet av 1½-2 timer pr. dag ved 40 °C, ble det funnet at denne svetten inneholdt mellom 16 og 75% av summen av fluorid i 24 timers urin og den oppsamlede svette (9). Det ble funnet betydelige individuelle forskjeller med hensyn til fluoridutskilling i svette. En enkelt person skilte ikke ut fluorid med svette (52).

1.4.5 Utskillelse fra melkekjertler

Det er funnet motstridende resultater med hensyn til fluoridutskilling i human melk. En ubetydelig del av det daglige

fluoridinntak ble utskilt i melken og konsentrasjonen var mindre enn 0,1-0,2 µg/l (29). Tilskudd av ca. 1,5 mg F⁻ til kosten til 5 mødre ga signifikant økning av fluorid i plasma, men ikke i melken (18). Det ble antatt at fluorid i morsmelken var årsak til fluoridskade ("mottled enamel") på de blivende tenner til tre barn av kvinnelige kryolittarbeidere (3,74). Det kan neppe utelukkes at barna har fått i seg fluorid på annen måte.

1.5 Biologiske halveringstider

For fluorid i plasma er halveringstiden angitt til mellom 4 og 9 timer. Etter kortvarig eksponering skilles fluorid raskt ut igjen med urinen (8), mens utskillingen går meget langsomt etter langvarig eksponering (52). Forskjellen ble forklart slik: Fluorid fra den hydratiserte overflaten av hydrokxyapatittkrystallene i knoklene utveksles raskt med den ekstracellulære væske, mens fluorid som har migrert lenger inn i krystallene bruker lang tid på å utveksles (28).

1.5.1 Halveringstid ved kortvarig eksponering

2 forsøkspersoner utskilte ca. 0,1 mg F⁻ på 2 timer i urinen før de ble eksponert i 8 timer for 2,6-4,4 mg F⁻/m³. Straks etter eksponeringen var tilnærmet halveringstid for F⁻ i urin omkring 2 timer, mens den deretter var ca. 4 timer det neste døgn. Det var ikke noen forskjell i utskillingsmønsteret enten personene ble eksponert for gassformige fluorider med middelkonsentrasjon 3,3 mg F⁻/m³ eller støv av mineralfosfat med 3,5% F⁻ ved middeleksponering 5,0 mg F⁻/m³ (8).

Halveringstiden i plasma er angitt til ca. 4-9 timer (17).

1.5.2 Halveringstid etter langvarig eksponering

Utskillingshastigheten for fluorid deponert i knoklene antas avhengig av flere forhold, bl.a. hvor stort det totale opptaket har vært, over hvor lang tid det har foregått, og hvor stor den senere, daglige tilførselen av fluorid er. Data for HF eksponerte finnes ikke, men for personer med tidligere høyt fluorid i drikkevann, 8 mg/l, ble beregnet en halveringstid på 75-80 uker fra drikkevannet ble avfluorisert til mellom 1,1 og 1,5 mg/l, samt at likevekt mellom inntak og utskilling skulle nås etter omtrent 200 til 225 uker (52).

1.6 Faktorer som påvirker den metabolske modell

Slike faktorer er ikke kjent for HF. Høyt oralt inntak av kalsium, fosfor og magnesium forhindret ikke opptaket av fluorid fra fordøyelseskanalen, mens aluminiumhydroksyd gav en svak reduksjon av fluoridopptaket (90).

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Dyreforsøk med peroralt inntak av fluorider tyder på at fluorid er et essensielt ion, 1 til 2 mg/kg diett eller 2,5 mg/kg drikkevann synes gunstig (45,67).

Permeabilitetskoeffisientene for HF og F^- tyder på at transporten gjennom biologiske membraner vesentlig foregår ved diffusjon av HF monomer som ikke er ionisert (26,96).

Ved et tilfelle av HF-foretsning er beskrevet hypocalcemia og hypomagnesemia (91).

Fluorider antas å påvirke defosforyleringsprosessen i kullhydratomsetningen, hindrer glukose-6-phosphataseaktiviteten og hemmer avspaltningen av fosforsyre fra de fosforylerte heksosene. Det kan forklare raskt innsettende bevisstløshet og død ved høyt inntak. Ved lavere inntak, som ikke var umiddelbart dødelig, var det hjertemuskelen som ble angrepet og pasienten døde av hjertesvikt (nekrose) etter 12 dager. Det var da fremdeles påvisbare fluoridmengder i de indre organer (20).

Marsvin som ble eksponert for 0,15 mg HF/m³ i 6 måneder fikk stimulert den intermediære metabolisme av hjerteceller og øket kreatininfosfokinaseaktivitet (2).

Årsaksmekanismen for skjelett-fluorose er ikke klarlagt. Man vet at F^- erstatter hydroksylradikalet i den normale benstrukturens hydroksyapatitt (48,103).

Mekanismen for utvikling av bronkitt og astmalignende tilstand ved eksponering for støv og gassformige fluorider er ikke kjent, men synes å være analog til lokal virkning av andre irriterende gasser. Høy eksponering for HF alene ga hverken bronkitt eller astmalignende tilstander (63,84).

Ved flussyreskade på huden antas at F^- immobiliserer vevenes kalsium, hvilket skulle gi en stimulering av nerver (eventuelt ved forskyvning av kaliumioner) og dermed forklare de intensive smerter som oppstår med dose-avhengig latenstid (34,47).

3. ORGANEFFEKTER

3.1 Hud, vev og slimhinner

Både gassformig HF og flussyre virker sterkere etsende enn de fleste andre uorganiske gasser og syrer. De trenger dessuten lett gjennom hornhuden og gir alvorlige skader i dypere lag.

Skaden gir intense, langvarige smerter. Etter eksponering for flussyre i konsentrasjoner under 50-60% kan det vare flere timer før smerten begynner, forsinkelsen er lengre jo lavere konsentrasjonen er. Eksponeringen merkes derfor ikke og skaden kan bli mere dyptgripende. Ved eksponering for mer konsentrert HF eller flussyre, opptrer smerten raskere til nesten momentant.

Reaksjonen i huden ved kontakt med HF eller flussyre avhenger av kontakttiden og konsentrasjonen og kan gi rødhet, opphovning, ødem, blæredannelse og etter hvert nekrose av underhudvevet og til og med skjelettdeler, avhengig av dosen (23,69,81, 99).

Laboratorieeksponering av 5 personer for i middel mellom 1,3 og 4,2 mg HF/m³, range 0,8 til 6,7 mg HF/m³ (0,9 til 8,1 ppm) 6 timer pr. dag 5 dager pr. uke i 10-50 dager ga ingen systemeffekter, men en svak stikkende følelse i ansiktshuden og øynene, noen hadde også svak irritasjon i nesen. Ved konsentrasjoner over 2,9 mg/m³ (3,4 ppm) oppsto rødhet i huden (lett erythem), med lett hudavskalling etter flere dagers eksponering (51).

Vevet og knokkelsubstansen på ytterleddene av fingrene ble fullstendig ødelagt etter at de ved et uhell ble holdt mindre enn 2 minutter i konsentrert HF-damp (81).

Hydrogenfluorid i konsentrasjoner under 1,7 mg/m³ (2 ppm) og flussyre med lavere konsentrasjon enn 2-5% HF har liten eller ingen virkning på huden (51,99).

Blant 40 undersøkte arbeidere i aluminium-elektrolysehaller hadde 43% halsbetennelse (pharyngitt) mot 17% i kontrollgruppen på 41. Forskjellen var signifikant med 99,99% sannsynlighet. Alle med pharyngitt var røykere, unntatt 1 i kontrollgruppen. Middeleksponeringen var lav, ca. 1 mg totalfluorid pr. m³, men høy under spesielle arbeidsoperasjoner, opptil 34 mg F⁻/m³ luft (42).

3.2 Øynene

Eksperimentelt ga middelkonsentrasjoner mellom 1,3 og 4,2 mg HF/m³ (1,4 - 4,7 ppm) lett irritasjon i øynene (51).

Høyere konsentrasjoner eller sprut av flussyre i øynene kan gi skader som avhenger av konsentrasjonen: rødhet, ødem, fotofobi, chemosis, nekrose av hornhinnens overflate.

En konsentrasjon på 26 mg/m³ ga øyenirritasjon som var tolerabel i noen minutter, 100 mg/m³ ga raskt meget kraftig konjunktivalreaksjon (55).

3.3 Luftveiene

Ved ulykker har høy HF-konsentrasjon i luften og/eller sprut av flytende HF eller sterk flussyre forårsaket en rekke tilfeller av lungeødem, mange med dødelig utgang (69). Et tilfelle tydet på at lungeødem oppsto ved absorpsjon av HF gjennom huden og transport med blodet til lungene (91)

og er bekreftet av dyreforsøk ved pensling av flussyre på huden til mus (101). Ved eksponering av rotter og marsvin for 4000 mg HF/m³ oppsto skader i den fremre del av nesen, men ikke i den bakre (75).

Ved eksperimentelle undersøkelser (2 personer) ga 100 mg HF/m³ kraftig luftveisirritasjon, 50 mg/m³ ga stikkende irritasjon i de store luftpassasjer og merkbar irritasjon ved 26 mg/m³ (55). Det var ikke noen irritasjon i bronkiene ved 6 timers daglig eksponering for i middel 1,2-3,9 mg/m³ (1,4 - 4,7 ppm) i 10 til 50 dager (51).

Det finnes en rekke rapporter om obstruktive, astmalignende lungelidelser blant ovnshallarbeidere i primær aluminiumindustri (24,32,69,89). Foruten HF og noe SiF₄, eksponeres disse også for SO₂, støvformige fluorider og annet støv med mulig adsorbert HF. I haller med forskjellige typer ovner utgjorde gassformig fluorid mellom ca. 20 og 83% av totalfluorideksponeringen. SO₂-eksponeringen hadde kortvarige toppe (38,40).

Reaksjonen er beskrevet som en reversibel, ikke-allergisk obstruktiv reaksjon med luftrørssammentrekning (bronchoconstriction). Ved langvarig eksponering angis at også de finere luftrørene kan påvirkes og man får en minskning av lungeelastisiteten (88). Reaksjonen kan sette inn akutt eller med tidsforsinkelse 4-12 timer. Begge typene forekommer ved hyperreaktivitet i bronkialslimhinnen (13).

Sene hyperreaktivitetsreaksjoner ble funnet hos arbeidere eksponert for finpartikler av aluminiumfluorid og HF i en svensk aluminiumfluoridfabrikk (44). I en tilsvarende norsk

fabrikk med lite HF absorbert på partiklene forekom ingen slike reaksjoner (70). Også ved produksjon av aluminiumsulfat er det påvist bronkialhyperreaktivitet (83).

Bronkialhyperreaktivitet ble ikke påvist hos 21 arbeidere med opptil 40 års eksponering for høy HF-konsentrasjon i glass-, emalje- og svovelsyreproduksjon (63) eller i løpet av 10 års observasjon med høy eksponering for gassformige fluorider (HF, SiF₄ og andre) i superfosfat- og fosforsyrefabrikker (84).

Disse observasjonene tyder på at adsorpsjon av HF til partikler gjør det mulig for HF å trenge lengre ned i lungene og gi hyperreaktivitet i bronkialslimhinnen.

I et amerikansk aluminiumverk var dødeligheten av lungeemfysem hos 2103 ansatte dobbelt så stor som hos befolkningen i USA (60). I en annen amerikansk undersøkelse av 22 000 arbeidere som arbeidet minst 5 år i aluminiumsmelteverk, påvist en signifikant overfrekvens av lungeemfysem (73).

Blant 129 elektrolysearbeidere i et Al-verk ble påvist noe dårligere lungefunksjon enn hos kontrollene og en avtagende lungefunksjonen over skift med tiltagende eksponering for fluorider. Denne var i middel for de forskjellige arbeidskategorier mellom 0,6 og 1,3 mg totalfluorid/m³ luft, men korttidseksponeringen under spesielle arbeidsoperasjoner var betydelig høyere med range 0,8-34 mg/m³. Dessuten var det korttidseksponering for SO₂ mellom 0 og 67 mg/m³. I et annet Al-verk ble lungefunksjonen hos 25 elektrolysearbeidere dårligere under arbeidsfri ukeslutt, FEV₁-verdiene sank fra 80,4% av forventet før ukeslutt til 75,3% etter (p=0,01) (38,42).

Ved industriell eksponering under ca. 10 mg/m³ synes HF bare å gi lungeskade (astmalignende) når det samtidig er partikulære luftforurensninger til stede. Ren HF kan gi lungeskade (ødem) ved ulykker med høyt opptak gjennom huden.

3.4 Effekt på skjelett og tenner

3.4.1 Skjelett-effekter

Ved HF-foretsning er foruten nekrose (vevsdød) av bløte vev også angitt nekrose av knokkelsubstans (12,81). Andre knokkelforandringer er ikke beskrevet ved akutt eksponering.

Langvarig, høyt opptak av fluorider leder til skjelettfluorose, som kjennetegnes av en øket mineralisering av skjelettet (osteosklerose). Dette kan konstateres ved røntgenundersøkelse gjennom den høye tetthet som skjelettet får. Dessuten kan det dannes utvekster (osteofytter) på knoklene og en forkalkning av senefestene. Osteosklerosen er i alminnelighet ikke forenet med noen funksjonsforstyrrelse og kan være uforandret i årtier etter at eksponeringen opphørte uten at pasienten har ubehag. Smerter og bevegelsehemming kan oppstå som følge av osteofytter og forkalkningen (63,74).

En 64-årig pasient med fluorosegrad II-III hadde etter 3 år (alder 67 år) uten eksponering en forbedring til lett fluorose (grad I) med 4300 mg F⁻ pr. kg aske av bekkenkamben. En annen pasient med fluorosegrad I-II hadde 7400 mg F⁻ pr. kg bekkenbenaske (21).

Forandringene oppstår etter mange års høy eksponering. I tilfelle med begynnende fluorose har man målt urinfluoridkonsentrasjoner omkring 10-15 mg/l (53,98). På den annen side

ble det ikke funnet noen forandring i skjelettet etter 10-46 års eksponering som førte til urinkonsentrasjoner omkring 8 mg F⁻/l målt etter arbeidsskift, eller om urinkonsentrasjonene etter 48 timers fri fra eksponerende miljø lå under 4 mg/l (16).

Lav frekvens av lette forandringer i bekkenskjelettet ble funnet for en gruppe på 17 personer som i gjennomsnitt var eksponert 13,7 år for 3,4 mg F⁻/m³. Urinutskillingen var i middel 5,2 mg F⁻/l. Det var ingen kliniske symptomer (11).

Studiene ble gjort i industrier med eksponering for forskjellige typer fluorider. Bare noen få behandler resultater ved eksponering for bare HF. Det ble påvist osteosklerotiske forandringer hos en ellers symptomfri arbeider som i 16 år hadde deltatt i fremstilling av HF med mulig CaF₂-eksponering. Urinkonsentrasjonen i 24 timers prøve var 15 mg F⁻/l (98). Det ble påvist lett skjelettsklerose hos 3 personer som hadde vært eksponert for HF i 10-17 år og hadde gjennomsnittlig urinutskillelse 10-12 mg F⁻/l (53).

Med fotonabsorpsjonsmåling kan man på et tidlig stadium oppdage fluoridavhengige forandringer i knoklene. Mineralinnholdet og spesielt tykkelsen av knoklene avhenger av fluorid-eksponeringen og tiden (76).

"Lette symptomer" med smerter i ryggen om natten, redusert evne til å vri kroppen og svake røntgenforandringer ble beskrevet hos arbeidere som hadde mellom 3 500 og 4 500 mg F⁻ pr. kg knokkelaske. Eksponeringstiden var 11 år (22).

En person med nyresvikt (pyelonephritisk skrumptnyre) fikk knokkelfluorose grad II (III) med 9800 mg F⁻ pr. kg knokkelaske, uten å ha vært yrkeseksponert for fluorid. Uteluften inneholdt opptil 0,05 mg F⁻/m³. Det ble ikke opplyst noe om eventuelt annet

inntak av fluorid (80). 8 pasienter med nyresvikt skilte ut bare $27,7 \pm 3,2\%$ i urinen av et totalt F^- inntak på $4,0 \pm 0,1$ mg/dag, mens en kontrollgruppe på 8 personer skilte ut $77,0 \pm 3,0\%$ av et daglig inntak på $4,5 \pm 0,2$ mg F^- (90). Risikoen for å få fluorose synes å være større for personer med nyresvikt enn for andre under ellers like forhold.

3.4.2 Effekter på tenner

Det er ikke rapportert tannskader hos voksne som følge av eksponering for HF eller fluorider. Tvert om ble det funnet at arbeidstakere som hovedsakelig var eksponert for HF, hadde bedre tannstatus enn de øvrige ansatte uten HF-eksponering (11).

3.5 Effekter på lever

Det finnes ingen oppgaver om leverskade hos menneske.

Ved eksponering av kaniner og marsvin for doser mellom 20 mg HF/m^3 6 timer pr. dag i 5½ dag og 9000 mg/ m^3 i 5 minutter, fikk 1/3 av dyrene alvorlige leverskader med utbredt cellenekrose (55) ved de høyeste doser.

Ved eksponering av marsvin for 3,3 mg HF/m^3 , 6 h/dag i 16 uker over i alt 110 kalenderdager kunne det ikke sees morfologiske forandringer (85).

Forsøk med pensling av huden til mus med 30%, 50% og 70% flussyre gav blødninger, væskeansamling, ødeleggelse av cellekjerner og vacuolar degenerasjon innen 24 timer etter penslingen. Innholdet av fluorid i leveren øket proporsjonalt med styrken til flussyren og varigheten av kontakten med huden (101).

3.6 Effekt på nyrene

Etter foretning med flussyre av 10% av kroppsoverflaten ble det funnet 2+ albumin og tallrike erythrocyter i urinen til en pasient. Han døde av hjertestans 10 timer etter ulykken. Obduksjon viste akutt hyperemi i nyrene og andre organer (25).

Forsøk med pensling av huden til mus med 30%, 50% og 70% flussyre gav blødninger, stuvning, ødeleggelser av cellekjerner og vacuolar degenerasjon i nyrene innen 24 timer etter penslingen. Innholdet av fluorid i nyrene øket proporsjonalt med styrken av flussyren og med varigheten av kontakten med huden (101).

Det ble ikke funnet noen forskjell fra kontrolldyrene på nyrene til marsvin som var eksponert for 3,3 mg HF/m^3 6 h daglig 5 dager/uke i 16 uker over 110 kalenderdager (85).

3.7 Effekter på blodet

Etter sprut i ansiktet av 100% HF ble det funnet sterkt nedsett kalsium- og magnesiuminnhold i blodet (91).

For 75 arbeidere eksponert for 3,1 til 4,6 mg/ m^3 gassformige og noen støvformige fluorider i en fosforsyrefabrikk ble det funnet signifikant høyere serum-kalsium enn for en kontrollgruppe (27).

3.8 Effekter på hjerte og blodkar

I et akutt forgiftningstilfelle døde pasienten av hjertestans etter å ha hatt tre anfall av flimrer (91). I et annet forgiftningstilfelle hvor pasienten overlevde, ble det påvist EKG-forandringer som ble normalisert i løpet av tre døgn (4).

Det er ikke påvist skader på hjerte eller blodkar ved eksponeringsnivå som ikke gir fluorose.

3.9 Effekter på nervesystemet

Luktegrensen for HF er 0,03 til 0,11 mg/m³ (69).

Hjernedød umiddelbart etter nedsvelging av en "stor slurk" av et fluoridholdig takisoleringsmiddel (i en ølflaske) ble tilskrevet blokkering av kullhydratnedbyggingen (20). Ved industriell eksponering er det ikke påvist skader på nervesystemet.

3.10 Effekter på foster

Det oppsto ingen skader på melketennene eller knokler til 3 barn av høyt kryolitteksponerte mødre. Det ble antatt at fluorid bare passerte plasenta i liten grad (74).

En rask transport av fluorid over placenta, med høyt fluoridforhold mellom foster og mor ble påvist for drektige sauer allerede ett minutt etter intravenøs tilførsel (56).

Eksponering av marsvin for 0,15 mg HF/m³ i 18 måneder gav økt fluoridinnhold i knoklene til nyfødte marsvin (72).

Hunrotter eksponert for 0,1 mg HF/m³ og 0,2 mg AlF₃/m³ eller henholdsvis 0,005 og 0,03 mg/m³ under drektigheten, hadde en økt frekvens av preimplantasjonsdødelighet for de befruktede egg. Ved de høyere konsentrasjoner oppstod dessuten embryotoksiske og teratogene effekter (54). Doseringen synes usikker i dette arbeidet.

4. ALLERGI

Det er ikke rapportert noen tilfelle av allergi på grunn av HF.

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER

5.1 Mutasjoner i modellsystem

Ved dyreforsøk (dyreart ikke angitt i referat) var den mutagene aktivitet utpreget intens ved 1 mg "fluoraerosol"/m³, men avtok sterkt ved 0,1 mg/m³ (10). Doseringen synes usikker i dette arbeidet.

Det ble ikke funnet noen genotoksisk virkning av natriumfluorid i en serie forsøk in vitro for bakterier (Ames test), i gjær eller noen virkning på reparasjon av skader fremkalt ved røntgenstråler på DNA i L 1210 muse-celler (57).

5.2 Kromosomskader

Langtidshalering av 1 mg HF/m³ gav økt frekvens av celler med kromosom aberrasjon i benmargen til rotter (93).

Doseringen synes usikker i dette arbeidet.

6. KREFT

Det foreligger ingen data som tyder på at HF skulle være kreftfremkallende.

7. EKSPONERINGSINDIKATORER

7.1 Luftkonsentrasjon

Konsentrasjonen av HF i luft kan bestemmes på flere måter. Det er viktig å være oppmerksom på at HF adsorberes lett på f.eks. membranfilter (19) og dermed kan forveksles med partikulært fluorid. Ved å benytte et oppvarmet filter, eller en dobbelfiltermetode kan gassformige fluorider bestemmes i luft, også om partikler er til stede (35).

På grunn av at over 99,9% av inhalert HF absorberes i luftveiene, er konsentrasjonsbestemmelsen i luft et godt mål for opptaket av HF ved inhalering.

7.2 Biologiske indikatorer

Den mest brukte indikator er konsentrasjonen av F⁻ i urin. Denne er imidlertid avhengig av en rekke forhold som urinens

densitet og surhetsgrad samt forbruk av mat og drikke med høyt fluoridinnhold som f.eks. saltvannsfisk og te. Se også pkt. 1.4.2.

Ved eksponering for fluorider øker konsentrasjonen i urinen meget raskt. Hvis eksponeringen ikke varierer noe vesentlig, når den sitt maksimum ca. 1-4 timer etter eksponeringens slutt. Ved dobbelt så høy eksponering de to første timer sammenlignet med resten av en 6-timers eksponering, kom maksimal utskilling 2 timer før eksponeringens slutt (81). En eksponering som er begrenset til de første timene av et arbeidsskift, gir derfor lite utslag i en urinprøve tatt ved skiftets slutt, mens en eksponeringstopp i den siste del av skiftet gir sterkt utslag. En urinprøve tatt ved slutten av skiftet gir således liten opplysning om den enkeltes gjennomsnittseksponering under skiftet. Urinprøver fra grupper kan, spesielt om de avgis flere dager på rad, gi god informasjon om middeleksponeringen på en arbeidsplass, særlig ved sammenligning av konsentrasjonen før og etter arbeidstid (39).

De faktorer som innvirker på normalutskillingen (se 1.4.2), vil også ha betydning for utskilling ved eksponering.

For en gruppe arbeidere øker fluoridutskillingen de første dagene i eksponert arbeide, for senere å legge seg på et forholdsvis konstant nivå som avhenger av eksponeringen (15).

På grunn av den raske utskillingen av fluorid fra parenchymatøse organer og langsom utskilling fra bendeputer, er F⁻-konsentrasjonen i urin målt minst 48 timer etter siste eksponering er uttrykk for kroppsbelastningen av F⁻ (14).

Fluoridkonsentrasjonen i prøver av knokler kan bestemmes og gi informasjon om hvor stort opptaket har vært. Metoden egner seg ikke for rutinekontroll.

Fluoridinnholdet i blod er ikke fullstendig ionisert (61) og konsentrasjonen varierer meget raskt med varierende eksponering. Fluorid i blod er ikke egnet til rutinekontroll. Derimot kan bestemmelsen være av betydning under alvorlige akutte forgiftninger.

8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

Foretsning med konsentrert HF av 2½% eller mer av kroppens hudoverflate har ført til alvorlig systemforgiftning og død (4, 25,91).

100 mg HF/m³ var den høyeste luftkonsentrasjon 2 menn kunne holde ut over 1 minutt. Sviing i huden var tydelig innen 1 minutt, det var markert irritasjon i øyne og luftveier, samt sur smak.

Ved 50 mg HF/m³ var det ikke lenger sviing i huden (eksponeringstid ikke angitt), men tydelig irritasjon i øyne og nesen. Det ble merket stikking og ubehag i de øvre luftveier ved hvert åndedrag. Tydelig sur smak.

Ved 26 mg pr. m³ var det ubehag, men atmosfæren kunne tolereres i flere minutter. Det var svak sviing i nesen og øynene (55).

Ved middeleksponering mellom 1,3 og 4,2 mg/m³ (1,4 og 4,7 ppm) 6 timer pr. dag av 5 personer var det noe ubehag, lett stikende følelse i ansiktshuden og øynene og noen hadde svak irritasjon i nesen. Det ble ikke påvist noen systemeffekt. Ved middelverdier over 2,9 mg/m³ (3,4 ppm) oppsto det rødhet

i huden med lett flassing etter noen dager og sur smak i munnen i tillegg til symptomene nevnt foran (51).

Det finnes en rekke rapporter om luftveisplager hos arbeidere i elektrolysehaller i aluminiumindustrien, i fosforsyreproduksjonen, i fosfatfabrikker og tildels i Al-fluoridfabrikker. Med høy grad av partikulær forurensning har man funnet et økt antall tilfeller av luftveissymptomer, men det synes ikke å være funnet noen kvantitativ sammenheng mellom forskjellige luftforurensninger og symptomer. Eksponering for ren HF under ca. 10 mg/m³ synes ikke å gi lungereaksjoner (63,84).

Osteosklerotiske knokkelforandringer er beskrevet for arbeidere som har vært eksponert for HF i 10-17 år. Midlere urinfluoridkonsentrasjon var mellom 10 og 15 mg F⁻/l. Pasientene hadde ingen subjektive symptomer (53,98).

Det ble ikke funnet røntgenografisk fluorose blant 56 aluminiumelektrolysearbeidere med 10 til 43 års eksponering. Urinanalyser (1960-1974) tydet på at det ikke var noen økt risiko for fluorose, hvis urinprøvene tatt etter skift og over lengre tid lå under 8 mg F⁻/l i gjennomsnitt, eller hvis før-skiftverdiene (etter minst 48 timer uten eksponering) lå under 4 mg/l urin (16).

Det ble ikke funnet noen lunge- eller knokkelforandringer ved røntgenundersøkelse av 85 arbeidere i et aluminiumsmelteverk hvor eksponeringen var mellom 0,02 og 1,0 mg/m³ gassformig fluorid og mellom 0,02 og 0,04 mg/m³ partikulært fluorid. Sammenlignet med en kontrollgruppe på 110 personer, var det ingen forskjell på FVC eller FEV_{1,0}, men volumstrømmen ved 50 og 25% av VC var redusert og hadde negativ korrelasjon med døgnutskillingen av fluorid i urin. Spredningen var stor. Fluorid i serum lå under 0,020 mg/l i kontrollgruppen, mens halvparten av de eksponerte lå over 0,020 mg/l (100).

Av ialt 74 arbeidere i fosfatindustri hadde 57 ingen påviselig økt knokkeltetthet. De hadde i middel vært ansatt i 14,3 år med en middeleksponering på 2,65 mg F⁻/m³ og hadde en gjennomsnittlig urinfluoridutskilling på 4,5 mg F⁻/l. 17 personer hadde noe økt knokkeltetthet, deres middeleksponering var 3,38 mg F⁻/m³ og gjennomsnittlige urinutskilling var 5,2 mg F⁻/l. Det ble ikke oppgitt hvor stor del av eksponeringen som var HF (11). Innholdet i knoklene var 1230, 2610 og 3680 mg F/kg.

For rotter og marsvin var LC₅₀ ved eksponeringstider 5 til 60 minutter for 5060 til 1070 mg HF/m³ luft (75).

9. FORSKNINGSBEHOV

Årsaken til astma-liknende symptomer hos arbeidere som er eksponert både for støv og HF bør søkes klarlagt, selv om man kan anta at de henger sammen med en transport av HF lenger ned i luftveiene når HF er adsorbent til partikler. Det siste bør undersøkes eksperimentelt.

De vestlige normer for HF bygger i stor utstrekning på analogislutning fra eksponering for uorganiske fluorider. Det er behov for prospektive epidemiologiske undersøkelser i bedrifter hvor arbeidstakere er utsatt for HF uten, eller med bare minimal samtidig eksponering for støv eller røyk.

Sovjetiske dyreforsøk har vist toksiske virkninger av HF ved konsentrasjoner langt under de vestlige lands normer (10,54, 77,78,93). Det er sannsynlig at de angitte doser er usikre, og i USA er det planlagt å gjøre tilsvarende forsøk (87). Ved nye undersøkelser kunne det ikke påvises noen genotoksisitet av NaF (57). Det bør også gjøres forsøk med HF.

Flytende 100% HF, flussyre i forskjellige konsentrasjoner og flussyredamper i relativt høy konsentrasjon tas lett opp gjennom huden. Det vil være av interesse å få undersøkt i hvilken utstrekning lave HF-konsentrasjoner i luft tas opp gjennom huden, sammenliknet med opptak via luftveiene.

10. DISKUSJON OG VURDERING

De viktigste effekter av eksponering for, eller opptak av, hydrogenfluorid og flussyre er skader på hud / slimhinner og utvikling av skjelettfluorose.

Ved eksponering for HF-gass resorberes mer enn 99% i de øvre luftveier og praktisk talt intet trenger ned i luftrøret og lunger. På grunn av dette finner man ingen symptomer på bronkier/lunger ved eksponering for HF alene. Ved alvorlige ulykker har lungeskader blitt rapportert. Disse skyldes sannsynligvis opptak av HF gjennom hud eller slimhinner.

Ved samtidig eksponering for HF og støv- eller røykpartikler, kan det oppstå astmasymptomer som kan komme straks eller med tidsforsinkelse på opptil flere timer. Astmasymptomene antas å henge sammen med at en del HF adsorberes til partiklene og dermed kommer lenger ned i luftveiene enn ved eksponering for HF alene. Slike astmasymptomer forekommer f.eks. i elektrolysehallerne i primær aluminiumindustri. Der er imidlertid operatørene også eksponert for andre irriterende stoffer som SO₂, tjæreprodukter og røyk. Det er derfor uklart hvor stor rolle HF spiller for opptreden av disse symptomene.

Både HF-gass og flussyre trenger lett inn i hud og slimhinner. Dette kan dels gi en allmen virkning og dels kan man få skader og nekrose av hudens indre sjikt og underliggende vev. Dette fører til intense lokale smerter som kan oppstå straks eller forsinket, avhengig av konsentrasjonen.

Ved eksponering for 2-3 mg HF/m³ luft oppstår en lett irritasjon i hud og slimhinner (øynene og til dels nesene). Konsentrasjoner omkring 1,7 mg HF/m³ luft og flussyre som er svakere enn ca. 2-5% har liten eller ingen irriterende virkning på hud eller slimhinner.

Fluorid deponeres i skjelettet og kan gi skjelettfluorose etter langvarig eksponering for relativt høye doser. Det er almindelig antatt at fluorose ikke oppstår selv etter mange års eksponering, hvis fluoridutskillingen med urinen i gjennomsnitt ligger lavere enn 8 mg F⁻/l etter skift eller lavere enn 4 mg F⁻/l i stikkprøver tatt minst 48 timer etter fluorideksponering. Den siste type prøver gjenspeiler kroppsbelastningen av fluorid og bør tillegges større vekt enn prøver tatt etter skift. Begynnende fluorose angis å opptre ved midlere urin-konsentrasjoner av størrelsesorden 10-15 mg F⁻/l etter mange års eksponering.

Utskillingen av fluorid etter skift avhenger av en rekke faktorer og det er funnet betydelige forskjeller med hensyn til sammenheng mellom eksponering og utskilling. Utskillingen etter 48 timer uten eksponering avhenger både av eksponeringsnivå, annet opptak og av hvor mange år disse opptakene har vart. Hvis eksponering for HF ikke medfører irritasjon i hud eller slimhinner og det ikke foreligger annet fluoridopptak av betydning, er det lite sannsynlig at skjelettfluorose skal opptre.

Personer med redusert nyrefunksjon har også redusert evne til å skille ut fluorid. De vil derfor være mer utsatt for å få fluorose enn personer med normal nyrefunksjon.

11. SAMMENDRAG

Hydrogenfluorid: Nordisk Ekspertgruppe for grenseverdidokumentasjon. Arbete och Hälsa 1983:17, side 1-57.

Dokumentet inneholder en gjennomgang og vurdering av den litteratur som kan anses relevant for diskusjon om en hygienisk grenseverdi for hydrogenfluorid i arbeidsatmosfære. Videre er diskutert risikoen ved håndtering av flussyre og HF-gass, som begge kan gi dyptgripende skader.

De viktigste effektene for vurdering av normer for HF-eksponering, er slimhinne-/hudirritasjon og skjelettfluorose. Hvis eksponeringen ligger på et nivå hvor slik irritasjon ikke oppstår, skulle det ikke foreligge noen risiko for skjelettfluorose for personer med normal nyrefunksjon.

Ved samtidig eksponering for HF og støv eller røyk, adsorberes sannsynligvis en del HF på inspirable partikler og transporteres ned til luftrørenes finere forgreninger, hvorved obstruktive lungesyntomer kan oppstå, ofte med en viss tidsforsinkelse.

103 referanser.

Stikkord: Hydrogenfluorid, flussyre, eksponering, virkning, etseskader, lungeskader, fluorose.

12. SUMMARY

Hydrogen fluoride: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. *Arbete och Hälsa* 1983:17, pp. 1-57.

A survey of literature to be used as reference material for discussion of occupational exposure limits for hydrogen fluoride is given. In addition, the risk associated with handling of hydrofluoric acid and HF gas has been included. These substances easily penetrates skin and mucous membranes, and may cause necrosis (death) of the underlying tissue, with severe pain which develops immediately or delayed, depending on the concentration.

Exposure to about 2-3 mg HF/m³ air causes slight skin and eye irritation, for some persons also nose irritation. Exposure to less than 1.7 mg HF/m³ air or contact with hydrofluoric acid weaker than 2-5% have little or no effect on skin or mucous membranes. More than 99.9% of inhaled HF gas is absorbed in the upper air-ways.

Exposure to HF does not seem to give lung symptoms, except at extreme concentrations (accidents). For the establishment of a hygienic standard for HF-exposure alone, a sensation of mucous membrane irritation may be used. If no such irritation occurs, no other negative effects are likely.

Combined exposure to dust and HF has resulted in reversible, asthma-like attacks, usually occurring some hours after exposure. Fluoride is deposited in the skeleton and may cause bone fluorosis after long-term (years) exposure causing mean urine fluoride concentrations exceeding 8 mg F⁻/l in after-shift samples, or 4 mg F⁻/l in single samples collected after 48 or more hours without fluoride exposure. Fluoride is mainly

excreted with the urine, but significant amounts may be found in sweat. For persons with decreased kidney function, fluoride is less efficiently excreted, and urine fluoride analysis can not be used as an indicator of fluoride uptake or the body burden of fluoride (skeletal deposition). Under otherwise similar conditions, such persons are more susceptible to bone fluorosis than other people.

In Norwegian, English summary, 103 references.

Key words: Hydrogen fluoride, hydrofluoric acid exposure responses, chemical burns, lung disease, fluorosis.

13. LITTERATURFORTEGNELSE

1. Ballczo H og Sager M: "Direkte potentio-metrische störungsfreie Fluoridbestimmung in Mineral-, Trink- und Brauchwässern". Fresenius Z. Anal. Chem. 298 (1979) 382-388.
2. Bourbon P, Poey J, Rioufol C, Saouthi M og Phillibert C: "Effets de l'intoxication à long terme par inhalation de HF gazeux sur le métabolisme de cellules du myocarde et les taux sériques d'enzymes cardiaques de cobayes". Pollut. Atmos. 84 (1980) 323-326.
3. Brinch O og Roholm K: "Zwei Fälle von mottled enamel nach chronischer Fluorvergiftung der Mutter". Parodontium nr. 6 (1934) 147.
4. Burke WJ, Hoegg UR og Phillips RE: "Systemic fluoride poisoning resulting from fluoride skin burn". J.O.M. 15 (1973) 39-41.
5. Carlson CH, Armstrong WD og Singer L: "Distribution, migration and binding of whole blood fluoride evaluated with radiofluoride". Am. J. Physiol. 199 (1960) p. 187.
6. Cernik AA, Cooke JA og Hall RJ: "Specific ion electrode in the determination of urinary fluoride". Nature 227 (1970) 1260-1261.
7. Cholak J: "Fluorides: a critical review. I. The occurrence in air, food and water". JOM 1 (1959) 501-511.
8. Collings GH, Fleming RBL og May R: "Absorption and excretion of inhaled fluorides". Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 4 (1951) 585-590.
9. Crosby ND og Shepherd PA: "Studies on patterns of fluid intake, water balance and fluoride retention". Med. J. Aust. II (1957) 341-346.
10. Davidova VI, Scerbakow SV, Plotko EG, Sharipova NP, Yushkov NN og Starkov PS: "Om begrunnelse for reduksjon av norm for HF og uorganiske fluorforbindelser". (På russisk). Gigiena Truda, nr. 1 (1980) 15-18 (Ref. i Staub, Reinhalt Luft 41 (1981) 33-34).
11. Derryberry OM, Bartholomew MD og Fleming RBL: "Fluoride exposure and worker health". Arch. Environ. Health 6 (1963) 503-514.
12. Dibbel DG, Iverson RE, Jones W, Laub DR and Madison MS: "Hydrofluoric acid burns of the hand". J. Bone Joint Surg. Am. 52 (1970) 931-936.
13. Dinman BD: "The respiratory condition of potroom workers", se IPAI (1977) 95-104.
14. Dinman BD, Bovard WJ, Bonney TB, Cohen JM og Colwell MO: "Prevention of bony fluorosis in aluminium smelter workers. Absorption and excretion of fluoride immediately after exposure - Pt. 1". J.O.M. 18 (1976) 7-13.
15. Dinman BD, Bovard WJ, Bonney TB, Cohen JM og Colwell MO: "Prevention of bony fluorosis in aluminium smelter workers. Excretion of fluorides during a seven-day workweek, Pt. 2". J.O.M. 18 (1976) 14-16.
16. Dinman BD, Elder MJ, Bonney TB, Bovard PG og Colwell MO: "Prevention of bony fluorosis in aluminium smelter workers. A 15-year retrospective study of fluoride excretion and bony radiopacity among aluminum smelter workers, Pt. 4". J.O.M. 18 (1976) 21-25.

17. Ekstrand J: "A micromethod for the determination of fluoride in blood plasma and saliva". Calif. Tissue Res. 23 (1977) 225-228.
18. Ekstrand J, Boreus LO og de Chateau P: "No evidence of transfer of fluoride from plasma to breast milk". Brit. Med. J. 283 (1981) 761-762.
19. Elfers LA og Decker CE: "Determination of fluoride in air and stack gas samples by use of an ion specific electrode". Anal. Chem. 40 (1968) 1658-1661.
20. Fasske E: "Akute Fluorvergiftung". Arch. Toxikol. 17 (1959) 306-313.
21. Franke J og Horn V: "Scanning electron microscopic studies in human industrial fluorosis". Fluoride 9 (1976) 127-138.
22. Franke J, Rath F, Runge H, Fengler F, Auermann E og Lenart G.: "Industrial fluorosis". Fluoride 8 (1975) 61-85.
23. Fredenhagen K og Wellmann M: "Ätzwirkung des Fluorwasserstoffes und Gegenmittel". Angew. Chem. 45 (1932) 537-538.
24. Frostad AW: "Fluorforgiftning hos norske aluminiums-fabrikkarbeidere". Tidsskr. Norske Lægeforen. 56 (1936) 179-182.
25. Greendyke RM og Hodge HC: "Accidental death due to hydrofluoric acid". J. Forensic. Sci. 9 (1964) 383-390.

26. Gutknecht J og Walter A: "Hydrofluoric and nitric acid transport through lipid bilayer membranes". Biochim. Biophys. Acta, 644 (1981) 153-156.
27. Hłyńczak AJ, Adamowicz A, Fabisz L, Kośmider K, Suska M, Wnuczyński K and Woźniak Z: "Serum calcium and magnesium in people exposed to fluorine compounds in relation to their age and duration of employment". (På polsk med engelsk og tysk sammendrag). Med. Pr. 31 (1980) 345-349 (Ref. i C.A. 94: 108493 t).
28. Hodge HC: "The significance of the skeletal deposition of fluoride". Redenstein EC Jr.'s Ed. Transactions of the fourth conference on metabolic interrelations. New York, Josiah Macy Jr. Foundation, pp. 250-260, 1952. (Referert av Dinman et al. 1976, Pt. 1).
29. Hodge HC, Smith FA og Gedalia J.: "Excretion of fluorides" i "Fluorides and human health, WHO (1970) 141-161.
30. Hogstedt C: "Biological monitoring of exposure to fluoride" (Under trykning 1982).
31. Hosking DJ og Chamberlain MJ: "Studies in man with ¹⁸F". Clin. Sci. 42 (1972) 153-161.
32. IPAI, International Primary Aluminium Institute: "Health Protection in Primary Aluminium Production". Edited by J.P. Hughes (1977) og (1982), IPAI, 9th floor, New Zealand House, Heymarket, London SW 1Y 4TQ.
33. Irlweck K, Czitober H og Machata G: "Untersuchungen über den Fluorgehalt in Harn- und Knochengewebeproben beruflich fluorexponierter Arbeiter und nicht exponierter Vergleichspersonen". Acta med. Austriaca 6 (1979) 99-103.

34. Iverson RE, Laub DR og Madison MS: "Hydrofluoric acid burns". Plastic Reconstr. Surg. 48 (1971) 107-112.
35. Jahr J: "Eine neue Doppelfiltermethode zur separaten Bestimmung von Fluorwasserstoff und staubförmigen Fluoriden in der Luft". Staub Reinhalt Luft 32 (1972) 248-252.
36. Jahr J: "A simplified method for separate determination of particulate and gaseous fluorides" Annex 11 i Jahr og Guthe (1979).
37. Jahr J og Eftestøl T, personlig meddelelse 1974.
38. Jahr J, Norseth T, Rodahl K og Wannag A: "Fluoride exposure of workers in different types of aluminum smelters". Light Metals. 1 (1974) 209-236.
39. Jahr J og Guthe T: "Health of aluminium smelter operators. Surveillance of fluorides". European Primary Aluminium Association, Königs Alle, 30, P.O.Box 1207, 4000 Düsseldorf 1. (1979).
40. Jahr J, Lie A og Mowe G: "Yrkeshygieniske undersøkelser ved Årdal og Sunndal Verk A/S Sunndalsøra høsten 1978. Stensil HD 808/79, Yrkeshygienisk institutt, P.B. 8149 Dep, OSLO 1 (1979).
41. Jahr J og Tresselt E, personlig meddelelse 1971.
42. Jahr J og Wannag A: "Undersøkelse av arbeidsforholdene i aluminiumelektrolysehallene ved Alnor Aluminium Norway A/S, Yrkeshygienisk institutt Oslo 1972.

43. Janzen J og Bartell LS: "Electron Diffraction Structural Study of Polymeric Hydrogen Fluoride". J. Chem. Phys. 50 (1969) 3611-3618.
44. Jönsson R: "Rapport från en damm- og fluoridbestämning i luft vid AlF_3 -tillverkning". Lunds Sjukvårdsdistrikt, Yrkemedicinska Kliniken, Lasarettet, 221 85 Lund (1975).
45. Kettner H: "Fluoride und ihre langfristige Wirkung auf den Organismus". Staub Reinhalt Luft 38 (1978) 456-463.
46. Kirk-Othmer: "Encyclopedia of Chemical Technology". 3rd Ed., Vol. 10, 1980.
47. Klaunder JV, Shelanski L og Gabriel K: "Industrial uses of compounds of fluorine and oxalic acid". Arch. Ind. Health 12 (1955) 412-419.
48. Knappwost A: "Zur Kinetik des Fluor-Hydroxyl-Ionenaustausches am Hydroxylapatit". Naturwissenschaften 46 (1959) 555-556.
49. Knaus RM, Dost FN, Johnson DE og Wang CH: "Fluoride distribution in rats during and after continuous infusion of $Na^{18}F$ ". Toxicol. Appl. Pharmacol. 38 (1976) 335-343.
50. Largent EJ: "Excretion of fluoride. I. Fluoride and dental health", Bloomington, Indiana Univ. Press 1959.
51. Largent EJ: "The metabolism of fluoride in man". Arch. Ind. Health 21 (1960) 26/318-31/323.
52. Largent EJ: "Fluorosis - The health aspects of fluorine compounds". Columbus, Ohio State University Press (1961) 34-39 og 43-48.

53. Largent EJ, Bovard PG og Heyroth FF: "Roentgenographic changes and urinary fluoride excretion among workmen engaged in the manufacture of inorganic fluorides". *Am.J. Roentgenol. & Radium Ther.* 65 (1951) 42-48.
54. Lenchenko VG og Sharipova NP: "Teratogenic and embryotoxic effect of small concentrations of inorganic fluorine compounds in the air". *Vopr. Eksp. Klin. Ter. Profil. Prom. Intoksik.* (1974) 160-164. (På russisk) Referert i C.A. 83: 202463 c.
55. Machle W, Thamann F, Kitzmiller K og Cholak J: "The effects of the inhalation of hydrogen fluoride. I. The response following exposure to high concentrations". *J. Ind. Hyg.* 16 (1934) 129-145.
56. Maduska AL, Ahokas RA, Anderson GD, Lipshitz J og Morrison JC: "Placental transfer of intravenous fluoride in the pregnant ewe". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 136 (1980) 84-86.
57. Martin GR, Brown KS, Singer L, Ophaug R, Jacobson-Kram D: "Cytogenic and mutagenic assays on fluoride". Lecture given at International Fluoride Symposium, May 24-27 1982, Utha State Univ., Logan U.T., USA.
58. Massmann W: "Reference values of renal excretion of fluoride". *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 19 (1981) 1039-1041.
59. McClure FJ, Mitchell HH, Hamilton TS og Kinser CA: "Balances of fluorine ingested from various sources in food and water by five young men". *J. Ind. Hyg.* 27 (1945) 159-170.
60. Milham S jr: "Mortality in aluminum reduction plant workers". *J.O.M.* 21 (1979) 475-480.

61. Morris JB: "Absorption, distribution and excretion of inhaled hydrogen fluoride in the rat". Report 1979, UR-3490-1658, Thesis. Univ. Rochester, Rochester, N.Y. USA.
62. Morris JB og Smith FA: "Regional deposition and absorption of inhaled hydrogen fluoride in the rat". *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 62 (1982) 81-89.
63. Møller PF og Gudjonsson SV: "Massive fluorosis of bones and ligaments". *Acta Radiolog.* 13 (1932) 269-294.
64. National Academy of Sciences: "Biological Effects of Atmospheric Pollutants. Fluorides". Washington D.C. NAS. Pp. 295, 1971. (Referert i Dinman et al. 1976, Pt. 1).
65. Natvik H, Askevold R og Goffeng J: "Fluoridinnholdet i norske vannforsyninger". Helsedirektoratet, Oslo 1973.
66. Neumüller OA: "Römpps Chemie-Lexikon. Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart 1981.
67. Nielsen FH and Sandstead HH: "Are nickel, vanadium, silicon, fluoride and tin essential for man? A review". *Am. J. Clin. Nutr.* 27 (1974) 515-520.
68. NIOSH: "Criteria for a recommended standard ... occupational exposure to inorganic fluorides". US. Dept. of Health, Education, and Welfare. (1975). HEW Publ. No. (NIOSH) 76-103.
69. NIOSH: "Criteria for a recommended standard occupational exposure to hydrogen fluoride". U.S. Department of Health, Education, and Welfare (1976) HEW Publication No. (NIOSH) 76-143.

70. Nordheim E: "Report on some cases of asthma-like symptoms in aluminium sulfate and aluminium fluoride plants". Alum./Miljøsekr. No 3, 1978. Aluminiumindustriens Miljøsekreteriat, P.O.Box 1857, Vika, Oslo 1.
71. Orion: "Instruction manual, second edition". Orion Research Inc., 11 Blackstone Str., Cambridge, Massachusetts 02139, USA.
72. Rioufol C, Poey J og Bourbon P: "Étude de la fixation du fluor au niveau des tissus calcifiés chez le Cobaye après 18 mois d'exposition à une atmosphère renfermant 100 à 150 µg d'acide fluorhydrique par mètre cube". C.R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. D 290 (1980) 215-217.
73. Rockette HE: "The tripartite study committee". Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh USA. Foreløpig meddelelse 28. september 1981.
74. Roholm K: "Fluorine intoxication. A clinical-hygienic study with a review of the literature and some experimental investigations". K.H. Lewis and Co. Ltd. London 1937.
75. Rosenholtz MJ, Carson TR, Weeks MH, Wilinski F, Ford DF og Oberst FW: "A toxicopathologic study in animals after brief single exposure to hydrogen fluoride". Industr. Hyg. J. 24 (1963) 253-261.
76. Runge H, Franke J, Geryk B, Hein G, Fengler F, Paul H, Bismarck M og Schmidt CW: "Bone mineral analysis in persons with long-time fluoride exposure". Fluoride 12 (1979) 18-27.

77. Sadilova MS: "Material for standardization of the maximum permissible concentrations of hydrogen fluoride in the air of populated areas. Izdatel'stvo "Meditisina" Moskva 10, (1967) 186-201. Trans. from: Am. Inst. of Crop Ecol. Survey of USSR Air Pollution Literature. A Second Compilation of Tech. Repts. on Biol. Effects and Publ. Hlth. Aspects of Atmos. Polluts., M.Y. Nuttonson, ed., v. 11, pp. 48-60, Silver Spring, MD. Am. Inst. Crop Ecol. 1972. (Russisk. Refert i Smith et al. 1981).
78. Sadilova MS, Plotko, EG, Yel'nichnykh, LN (1968). "New data for the validation of the mean daily maximum permissible concentration of hydrogen fluoride in atmospheric air". Izv. Akad. Med. Nauk. SSR 11, 5-15 (1968). Trans. from Am. Inst. of Crop Ecol. Survey of USSR Air Pollution Literature. A second Compilation of Tech. Repts. on Biol. Effects and Publ. Hlth. Aspects of Atmos. Polluts., M.Y. Nuttonson, ed., v. 11, pp. 14-23, Silver Spring, Md., Am. Inst. Crop Ecol., 1972. (Russisk. Ref. i Smith et al. 1981).
79. Sax NJ: "Dangerous properties of Industrial Materials". Van Nostrand Reinhold, London, New York. 5th Ed. (1979).
80. Schmidt CW og Franke J: "Kasuistische Darstellung eines Falles von sogenannter "Nachbarschaftsfluorose". Z. Ges. Hyg. 22 (1976) 611-615.
81. Schuermann H: "Über Flussäureeinwirkung auf die Haut". Dermatolog. Wocheschrift 104 (1937) 661-667.
82. Shugaev VA og Belyaev: "Virkning av hud-absorpsjon av hydrogenfluorid". (Russisk med engelsk sammendrag). Gig. Tr. Prof. Zabol. 18 (1974) 31-33.

83. Simonsson BG, Haeger-Aronsen B, Sjøberg A og Eklund G: "Bronchial hyperexcitability in workers exposed to aluminum salts". *Scand. J. Respir. Dis.* 58 (1977) Suppl. 99, 36-37.
84. Sjøberg A: "Aluminiumsalter och luftvägssjukdomar". Brev av 8.8.77, fra Boliden Kemi AB, Fack 251 00 Helsingborg til Aluminiumindustriens Miljøsekretariat, Postboks 1857, Oslo 1.
85. Smith FA: "Exposure to mixtures of airborne contaminants". Final progress report, Grant OH 00472-03, Univ. of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, N.Y. 14642 (1977).
86. Smith FA, Gardner DE og Hodge HC: "Investigation of the metabolism of fluoride. II. Fluoride content of blood and urine as a function of the fluorine in drinking water". *J. dent. Res.* 29 (1950), 596-600.
87. Smith FA, Hodge HC and Leach LJ: "Investigations on effects in the rat of the inhalation of very low concentrations of inhaled hydrogen fluoride". Univ. of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, N.Y. 14642 og Univ. of California at San Francisco, California (1981) (Fra IPAI 1981).
88. Smith MM: "The respiratory condition of potroom workers: Australian experience" i IPAI (1977): "Health protection in primary aluminium production" 79-81.
89. Smith MM: "Prospective study of lung function in potroom workers" i IPAI (1982): "Health protection in primary aluminium - second seminar". Redaktør J.P. Hughes. Under trykning.
90. Spencer H, Kramer L, Osis D, Wiatrowski E, Norris C og Lender M: "Effects of calcium, phosphorous, magnesium, and aluminum on fluoride metabolism in man". *Ann. NY. Acad. Sci.* 355 (1980) 181-194.

91. Tepperman PB: "Fatality due to acute systemic fluoride poisoning following a hydrofluoric acid skin burn". *J.O.M.* 22 (1980) 691-692.
92. Vale JR, Guthe T og Johansen B: "Lungefunksjonsundersøkelser i industrien. Håndbok for bruk av bedriftshelsetjenesten". Aluminiumindustriens Miljøsekretariat, Postboks 1857, Oslo 1 (1980).
93. Voroshilin SI, Plotko EG og Nikiforova VY: "Mutagenic effect of hydrogen fluoride on animals". (Russisk med engelsk sammen- drag). *Citologija i genetika* 1 (1975) 42-44.
94. Weast RC: "Handbook of Chemistry and Physics". The Chemical Rubber Co. Cleveland, Ohio 44128 USA (1970-71) 51st Ed.
95. Whitford GM, Pashley DH and Stringer GJ: "Fluoride and renal clearance: a pH-dependent event". *Am. J. Physiol.* 230 (1976) 527-532.
96. Whitford GM, Pashley DH og Reynolds KE: "Fluoride absorption from the rat urinary bladder: A pH-dependent event". *Am. J. Physiol.* 232 (1977) F10-F15.
97. WHO (World Health Organization): "Fluorides and human health" Geneve 1970.
98. Wilkie J: "Two cases of fluoride osteosclerosis". *Br. J. Radiol.* 13 (1940) 213-217.
99. Wirth W og Gloxhuber C: "Toxikologie für Ärzte, Naturwissenschaftler und Apotheker". Georg Thieme Verlag, Stuttgart 3. Auflage (1981).

100. Yazaki K, Sakurai S, Itai K, Suzuki Y og Tsunoda H: "Health examination of aluminum refinery workers exposed to fluoride. Serum and urinary level of fluoride and its effect on the ventilatory lung function". Arh. hig. rada toksikol 30 (1979) suppl. 949-956.
101. Yoshida Y, Watanabe M og Kono K: "Experimental studies on the percutaneous absorption of hydrofluoric acid and fluorine content of the organs". (På japansk med engelsk sammenfatning og tekst i tabeller og figurer). Jap. J. Ind. Health 17 (1975) 281-287.
102. Zipkin J: "Effects on the skeleton of man". I "Fluorides and human health". WHO (1970) 185-201.
103. Zipkin J, McClure FJ, Leone NC og Lee WA: "Fluoride deposition in human bones after prolonged ingestion of fluoride in drinking water". Publ. Hlth Rep. (Washington) 73 (1958) 732-740.

Bilag 1, side 1 av 3

LISTE OVER ADMINISTRATIVE NORMER (GRENSEVERDIER) FOR HYDROGEN-
FLUORID I ARBEIDSLUFT

Land	mg/m ³	ppm	år	anm.	ref.
Australia	2	3	1978	1)	7
Belgia	2	3	1978	1)	7
BRD	2	3	1982	1)	4
Danmark	2	3	1981	1)	2
DDR	1		1979		5
Finland		6	1981	15 min.	10
Italia	1	1,5	1978	2)	7
Japan	2	3	1978	1)	7
Jugoslavia	1,7	2,5	1971	3)	7
Nederland	2	3	1978	1)	7
Norge	2	3	1981	1)	1
Polen	0,5		1976		7
Romania	1		1975		7
Sveits	1	1,5	1978	2)	7
Sovjetunionen	0,5		1978	G	6
Sverige	1,5	2	1982	T 4)	3
Tsjekkoslovakia	1		1976		7
Ungarn	0,5		1974	S	7
USA (ACGIH)	2,5	3	1982	5)	9
USA (NIOSH/OSHA)	2,5	3	1978	5)	8

G = gass, T = takverdi, S = sensibiliserende

- 1) 2 mg HF/m tilsvare 2,4 ppm ved 20° C, mens 3 ppm HF tilsvare 2,5 mg/m³
- 2) 1 mg HF/m tilsvare 1,2 ppm ved 20° C, mens 1,5 ppm HF tilsvare 1,3 mg/m³
- 3) 1,7 mg HF/m tilsvare 2,0 ppm ved 20 ° C, mens 2,5 ppm HF tilsvare 2,1 mg/m³
- 4) 1,5 mg HF/m tilsvare 1,8 ppm ved 20 ° C, mens 2 ppm HF tilsvare 1,7 mg/m³
- 5) Beregnet som F⁻

REFERANSER TIL BILAG 1

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfære. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo (1981).
2. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænseværdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænseværdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
3. Arbetarskyddsstyrelsens Författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1981:8, Liber Tryck, Stockholm (1981).
4. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1982. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung XVIII, Verlag Chemie, Weinheim (1982).
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5 (1978) Beilage zu Heft 3, 1-18.
6. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39 (1979) 56-62.
7. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd Ed., International Labour Office, Geneva (1980).
8. Summary of NIOSH recommendations for occupational health standard (1978).
9. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1982. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1982).
10. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).

PRØVETAGNING OG ANALYSEMETODE

Hydrogenfluorid i arbeidsluft

Mest brukt er "dobbeltdfiltermetoden" hvor HF absorberes på et filter (eller en porøs støtteplate) impregnert med natriumformat, etter at luften først er filtrert gjennom et uimpregnert filter. HF adsorbert til dette eller til partikler overføres til det impregnerte filter ved diffusjon under oppvarming til ca. 70 °C (35).

Metodens brukbare område er mellom 0,5 µg og 5 mg HF oppsamlet på en porøs støtteplate impregnert med natriumformat. Presisjonen uttrykt ved det logaritmiske standardavvik, s_{1n} , var mellom 0,069 og 0,091, utført av 2 forskjellige laboratorier og ialt 4 prøveserier. Dette svarer til ± ca. 7% og ± ca. 9% av de målte verdier som lå mellom 0,03 og 4,8 mg HF/m³ (39). Nøyaktigheten av metoden er ikke kjent.

Fluorid i urin

Fluorid i urin bestemmes direkte med fluoridsensitiv elektrode etter tilsats av en egnet buffer. Mest brukt er TISAB (Total Ionic Strength Adjustment Buffer) (71). Det ble funnet for lave resultater i noen tilfelle og anbefalt tilsats av 1 M HClO₄ og oppvarming til 100 °C i 15 min. før avkjøling og analyse (6). I et annet arbeid ble brukt 0,03 M Tiron (pyrokatekol 3,5-dinatrium disulfonat) ved pH 6,5 for løsninger som inneholder fluoridkomplekser (1). Brukbart område er ca. 0,2 til 4000 mg F⁻/l. Forsøk med bruk av TISAB og analyse av 7 forskjellige prøver mellom 0,9 og 6,3 mg F/l på 4 forskjellige dager, hvorav en ved et annet laboratorium, gav et logaritmisk standardavvik $s_{1n} = 0,0448$

som tilsvarte + 4,6 og - 4,4% av de enkelte verdier.

Imidlertid var det en høysignifikant forskjell mellom måleresultatene for de forskjellige dager ($p = 1,4 \cdot 10^{-7}$). Medregnet dette, var $s_{1n} = 0,1065$ som tilsvarte + 11,2 og - 10,1% av de enkelte verdier (37). I en tilsvarende undersøkelse i ett laboratorium ble 6 prøver med mellom 2,0 og 6,8 mg F⁻/l urin analysert straks og etter 3, 24 og 168 timer. Presisjonen var $s_{1n} = 0,0352$ som tilsvare ± 3,5%. Det var også her signifikant forskjell mellom analyseresultatene til de forskjellige tider ($p = 0,00002$). Inklusive denne variansen var $s_{1n} = 0,0452$ som tilsvare ± 4,6% og - 4,4%. Antall frihetsgrader var 18 (41).

Nøyaktigheten er ikke kjent, men det ble ikke funnet hverken proporsjonal eller konstant feil i metoden. Det ble heller ikke funnet noen signifikant forskjell mellom den ionesensitive og to andre metoder (38).

REFERANSER, se side 40-52.