

1991:

34. **Håkan Nilsson, Sirkka Rissanen, Juhani Smolander, Koza Hirata och Ingvar Holmér:**
Klimatfysiologisk belastning vid arbete i skyddsdräkter för asbestsanering.
35. **Anders Iregren, Andreas Seeber och Vesa Riihimäki:**
Acute effects from exposure to organic solvents: Experimental approaches and methods. Proceedings from a workshop held at the "Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund", March 7-9 1990.
36. **M. A. MacLaine Pont:**
DEC and NEG Basis for an Occupational Health Standard. Methyl methacrylate.
37. **Lisbeth E. Knudsen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 97. Dimethylsulfoxid.
38. **Sven Byström:**
Physiological response and acceptability of isometric intermittent handgrip contractions.
39. **Gunnar Aronsson och Anneli Strömberg:**
Sociala och psykologiska riskfaktorer i yrkesgrupper med omfattande datoranvändning.
40. **Åsa Kilbom, Marja Mäkäriäinen, Lena Sperling, Roland Kadefors, Lennart Liedberg:**
Betydelsen av verktygsutformning och individfaktorer vid arbete med plåtsax.
41. **Eva Vingård, Lars Alfredsson, Evy Fellenius, Christer Hogstedt:**
Risken för män i fysiskt tunga yrken att förtidspensioneras på grund av sjukdomar i rörelseapparaten.
42. **Ronnie Lundström, Mats Hagberg, Kerstin Johansson, Asta Lindmark, Tohr Nilsson:**
Handens känselns funktion hos plåtslagare och montörer utsatta för vibrationer.
43. **Marit Skogstad och Petter Kristensen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 98. Trikloretin.
44. **Per Malmberg:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 99. Mikroorganismer.
45. **Gunnar Damgård Nielsen och Susanna Heissel Petersen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 100. Acrolein.
46. **Gunnar Aronsson och Anneli Strömberg:**
Copingmönster vid datoravbrott och datorstörningar. En empirisk studie vid televerket, ett landsting och en kommun.
47. **Jessica Elert:**
The pattern of activation and relaxation during fatiguing isokinetic contractions in subjects with and without muscle pain.

48. **Gudrun Hedberg, Karl Anders Jacobsson, Urban Janlert och Stina Langendoen:**
Riskindikatorer för ischemisk hjärtsjukdom i en kohort av manliga yrkesförare.
49. **Margareta Warholm:**
DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard. Pyridine.
50. **Brita Beije and Per Lundberg (Eds):**
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1991.

1992:

1. **Conny Östman, Agneta Bemgård och Anders Colmsjö:**
Kopplad vätskekromatografi-gaskromatografi, LC-GC, för automatisk upprening/analys av polycykliska aromatiska föreningar (PAC).
2. **Ed. Per Lundberg:**
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 12.
3. **Jan-Erik Hansson:**
Ergonomisk utformning av truckar och andra materialhanteringsmaskiner. Rekommendationer och checklista.
4. **Gunnar Aronsson, Ulf Bergqvist och Sofi Almers:**
Arbetsorganisation och muskuloskeletala besvär vid bildskärmsarbete. En empirisk studie vid televerket, ett landsting och en kommun.
5. **Margareta Bergkvist, Gudrun Hedberg och Majken Rahm:**
Utvärdering av test för bedömning av styrka, rörlighet och koordination.
6. **Ed. Per Lundberg:**
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XII.
7. **Anton AE Wibowo:**
DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard. Gasoline.
8. **Ewa Menckel:**
Följ upp och värdera för att förändra. Om företagshälsovårdens utvärderingsarbete.
9. **Margareta Dallner och Francesco Gamberrale:**
Utveckling och prövning av en dagbok för registrering av muskuloskeletala belastningar och besvär.
10. **Lars Olander:**
Laser printers and air contaminants. A review.
11. **Berit Nilsson och Elsy Jönsson:**
Arbetsrelaterade sjukdomars sociala och psykosociala konsekvenser - uppföljning av patienter vid yrkesmedicinsk klinik.
12. **Marianne Byström, Anders Kjellberg och Ulf Landström:**
Störningströsklar för kontinuerligt och intermitterant buller under arbete med olika uppgifter.

Arbete och Hälsa 1992:43

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

104. OORGANISKT BLY

Staffan Skerfving

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Nils Stjernberg, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.
© Arbetsmiljöinstitutet och författarna.

Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 Solna

Vid Arbetsmiljöinstitutet arbetar drygt 300 forskare med arbetslivets miljö. Forskningen leds av 30 professorer. Institutet bedriver i stor utsträckning tillämpad forskning, men vissa problemområden kräver också riktad grundforskning.

Institutets vetenskapliga kompetens finns inom sex olika ämnesområden: fysiologi, kemi, medicin, psykologi, teknik och toxicologi. Denna breda kompetens gör att olika problem kan angripas tvärvetenskapligt.

Institutet svarar för utbildning av företagsläkare, företagssköterskor, skyddsingenjörer, företagssjukgymnaster och beteendevetare inom företagshälsovården.

Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.

© Arbetsmiljöinstitutet och författaren 1992

ISBN 91-7045-195-8

ISSN 0346-7821

Förord

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

- Helgi Gudbergsson Heilsuverndarstödin, Reykjavik
- Petter Kristensen Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Oslo
- Per Lundberg (ordf) Arbetsmiljöinstitutet, Solna
- Vesa Riihimäki Institutet för arbetshygien, Helsingfors
- Adolf Schaich Fries Arbejdsmiljøinstituttet, København

Målsättningen för arbetet är att ge ett vetenskapligt underlag inför diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Underlaget syftar till att från publicerad vetenskaplig litteratur komma fram till ett dos-respons-/dos-effekt-förhållande och en kritisk effekt, så långt detta är möjligt. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Den nationelle ledamoten fungerar som referent. Förslaget diskuteras av expertgruppen och bearbetas därefter av författaren innan det blir antaget.

Redaktionell granskning sker vid gruppens sekretariat vid Arbetsmiljöinstitutet i Solna. Vetenskaplig sekreterare är Brita Beije.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas 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 med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade materialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av professor Staffan Skerfving, Yrkesmedicinska kliniken, Lasarettet, 221 85 Lund.

Utskriften har gjorts av Karin Sundström vid NEG sekretariat, Arbetsmiljöinstitutet, Solna.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte 1990-04-26 antagits som dess dokument.

Innehåll

Bakgrund	1
1. Fysikaliska och kemiska egenskaper	1
2. Förekomst, användning och exponering	1
2.1. Allmänna omgivning	1
2.1.2. Exponeringsvägar	3
2.1.2.1. Inhalation	3
2.1.2.2. Födointag	3
2.1.2.3. Övrigt	5
2.1.3. Geografiska skillnader	5
2.1.4. Tidsmönster	5
2.2. Arbetsmiljön	5
2.3. Metoder för evaluering av inhalationsexponering	7
3. Kinetik	7
3.1. Absorption	7
3.1.1. Luftvägar	7
3.1.2. Magtarmkanalen	8
3.1.3. Hud	8
3.2. Distribution	8
3.2.1. Blod	8
3.2.2. Mjuka vävnader	9
3.2.3. Skelettet	10
3.2.4. Chelerbart bly	11
3.3. Biotransformation	11
3.4. Eliminering/utsöndring	11
3.4.1. Njurar	11
3.4.2. Magtarmkanalen	12
3.4.3. Övriga utsöndringsvägar	12
3.5. Kompartimentmodell	13
3.5.1. Antal kompartiment	13
3.5.2. Matematik	14
3.5.3. Omsättningshastigheter	14
3.6. Faktorer som påverkar metaboliseringen och effekter	15
3.7. Biologiska exponeringsindikatorer	17
3.7.1. Blyhalt i blod	17
3.7.1.1. Provtagning och analys	17

3.7.1.2. Kinetik	18	6.1. Djurstudier	44
3.7.1.3. Referensvärden	20	6.2. Humandata	44
3.7.1.4. Förhållanden mellan blyexponering och blodblyhalter	21	7. Mutagenicitet	44
3.7.1.5. Förhållandet mellan blodblyhalt och respons.	23	8. Carcinogenicitet	45
3.7.2. Blyhalt i urin	24	8.1. Djurstudier	45
3.7.3. Effekter på hemmetabolismen och erythrocyterna	24	8.2. Humandata	45
3.7.3.1. Delta-aminolevelinsyradihydratasaktivitet	25	9. Reproduktion	46
3.7.3.2. Delta-amino-levulinsyra	25	9.1. Djurstudier	46
3.7.3.3. Koproporfyryn	26	9.2. Humandata	47
3.7.3.4. Protoporfyryn	26	10. Behov av ytterligare forskning	52
3.7.3.5. Pyrimidin 5'-nukleotidas	27	11. Diskussion och utvärdering	53
3.3.3.6. Andra indikatorer	27	11.1. Begränsningar hos den tillgängliga informationen om dos-respons	53
3.7.4. Andra indicier	27	11.2. Reproduktiva effekter	55
3.7.4.1. Fekal blyutsöndring	27	11.3. Kardiovaskulära effekter	56
3.7.4.2. Hårblyhalter	27	11.4. Andra effekter	57
3.7.4.3. Tandblyhalter	28	11.5. Kritiska exponeringar	58
3.7.4.4. Skelettblyhalter	28	11.6. Skeletackumulering	60
3.7.4.5. Blymobiliseringstest	29	11.7. Särskilt känsliga grupper	61
3 7. 4. 6. Övriga	31	12. Sammanfattning	62
4. Allmän toxicologi	31	13. Summary	63
5. Organeffekter	32	14. Referenser	64
5.1.1. Nervsystemet	32	Appendix 1	108
5.2. Blod och blodbildande organ	36	Appendix 2	111
5.3. Njurar	38		
5.3.1. Tubulära effekter	38		
5.3.2. Interstitiell nefrit	39		
5.3.3. Saturny gouty arthrytis	40		
5.3.4. Mortalitet	41		
5.4. Magtarmkanalen	41		
5.5. Kardiovaskulära systemet	41		
5.5.1. Kardiotoxicitet	41		
5.5.2. Blodtrycket	41		
5.5.2.1. Djurstudier	41		
5.5.2.2. Humandata	42		
5.6. Endokrina system	43		
6. Immunotoxicologi	44		

Bakgrund

Litteraturen över blytoxikologi är mycket omfattande. Blyförgiftning beskrevs redan under antiken (274,563,564,838). Ett stort antal sammanfattningar av litteraturen har publicerats, en del nyligen (13,96,215, 290,342,441,461,481, 521,522,555, 563-565, 591,592,729,730,732,758,767,792,798,801-804,808, 810,842-845). Sammanfattningen som US EPA sammanställde 1986 (609) är särskilt omfattande.

I detta dokument, granskas endast data som har direkt relevans för möjligheterna till biologisk monitorering ("övervakning") av blyexponering samt risk för blyförgiftning.

1. Fysikaliska och kemiska egenskaper

Bly (Pb; CAS 7439-92-1)

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

1 µg = 0,004826 µmol

Täthet: 11,3 mg/m³

Smältpunkt: 327,5 °C

Kokpunkt: 1740 °C

Valenser: I oorganiska föreningar har bly vanligtvis oxidationstalet +2, men +4 kan också förekomma.

Löslighet: Metalliskt bly är olösligt/mycket svårslösligt, men löser sig i salpetersyra och koncentrerad svavelsyra. De flesta bly(II)salter är svåra att lösa (t.ex. blyulfid och blyoxider), med undantag för blynitrat, blyklorat och - i viss utsträckning - blyklorid. Dessutom är vissa salter med organiska syror olösliga, t.ex. blyoxalat.

Ytterligare information om blyföreningars fysikaliska och kemiska egenskaper kan erhållas i t.ex. "CRC Handbook of Chemistry and Physics" (182).

2. Förekomst, användning och exponering

2.1. Allmänna omgivningen

2.1.1. Källor

Mänskligheten har alltid exponerats för bly, eftersom det är allmänt förekommande. Det finns inga bevis för att människokroppen behöver bly (806). Bly är en utbredd förorening och åtskilliga källor och "medier" bidrar till exponeringen (189,804,806; Fig. 1).

Risken för negativa hälsoeffekter beror på nettokroppsbelastningen (net body burden) som är beroende av summan av de olika källorna.

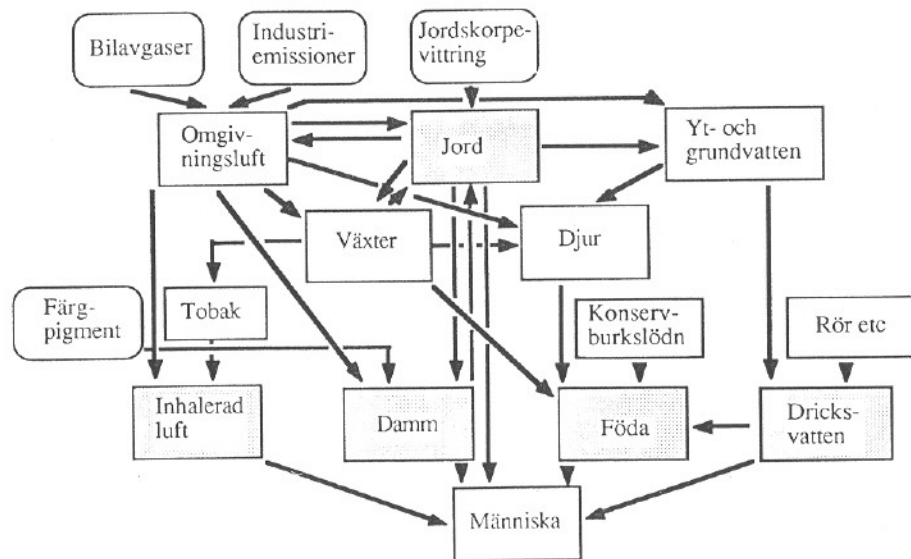
Blykarbonat och -hydroxid har haft ett vidsträckt användningsområde i vissa länder som pigment i husfärger, varför söndervittring, kritning och flagnande färg kan ge upphov till exponering (refererat i 804; 146). I dessa färger kan upp till

40% av den torkade färgen utgöra bly. I de nordiska länderna har blyfärger haft en mycket begränsad användning vid målning av byggnader. I Sverige har användningen av blyfärg inomhus begränsats genom en lag från 1926 (ett resultat av en internationell överenskommelse i Geneve 1921 om användningen av vit blyfärg; ref. 554); 1984 kom ett definitivt förbud (541).

Organiska blyföreningar tillsättes till *bensin*. Vid förbränning i motorn omvandlas organiskt bly till oorganiskt bly och emitteras nästan enbart i denna form. Detta leder till exponeringar för oorganiskt bly, särskilt hos individer som bor i starkt trafikerade områden (48,157,238,470,473,571,632,634,692,694, 737).

Även *industriell emission* kan orsaka exponering av människor i närliggande områden (48,432,621,692,694,737).

Dessa källor kan ge upphov till exponering via inhalation och födointag.



Figur 1. Källor och vägar för blyexponering i den allmänna populationen modifierad efter U.S. EPA (806).

2.1.2. Exponeringsvägar

2.1.2.1. Inhalation

Exponering via den *omgivande luften* är låg i de flesta områden, med genomsnittliga nivåer på 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ eller mindre (434,814), motsvarande en inhaled mängd som är mindre än 1-2 $\mu\text{g}/\text{dag}$. I vissa områden kan den vara mycket större, upp till ca 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, vilket motsvarar en daglig inhalation av ungefär 200 μg (792,806). Av blyet är några få procent organiskt bly och resten oorganiskt (302). Förhållandet inomhus/utomhus är 0,6-0,8 (137,806).

De olika källorna till bly i den omgivande luften diskuteras i Avsnitt 2.1.3.

Partikelstorlekens fördelning kan variera avsevärt mellan olika områden. I London var t.ex. 60% av partiklarna <0,3 μm och endast 1% var >10 μm . I Los Angeles var endast 30% av partiklarna <0,3 μm och en avsevärd del var >10 μm (136). Partikelstorlekens fördelning har stor betydelse för deponeringen i luftvägarna (se nedan).

Inhalationsexponering förekommer även genom cigarettrökning (53,213,295, 576,617,627,628,753,765), dock med alkoholintag som en trolig "confounder" (295). Rökningmönstret hos gravida kvinnor påverkar till och med blodblyhalten i navelsträngsblodet (235, 633). Blyhalten i en cigarett är 3-12 μg , och ungefär 2% av detta inhaleras av den aktiva rökaren. Hos barn förekommer exponering som beror på tobaksrök i omgivningen (miljötabaksrök, passiv rökning; 21,48,54a,157, 190,468,472, 861). Blyexponering har också förekommit genom kontaminerat snus (249).

Vissa hobbies kan ge upphov till blyexponering, som t.ex. inomhusskytte (550,766), gjutning av tennsoldater (694), keramikarbete, användning av blyinnehållande glasyrer och motorsporter som medför arbete med avgassystem. Framförallt sker exponeringen via inhalation, men dessutom kan oralt intag förekomma. Långdistanslöpning kan också innebära blyexponering (314), troligen från blyad bensin.

2.1.2.2. Födointag

Jord samt *damm* på gator och i hem kan innehålla höga halter bly. I Sverige är den genomsnittliga blyhalten i jorden från åkrar och ängar 16 $\mu\text{g}/\text{g}$ (538), men i jord från städer kan den vara 20 gånger högre (825). Hos barn kan därför kontaminering av händer och tendensen att stoppa fingrarna i munnen ("mouthing behaviour") vara av betydelse för exponeringen (365, 435, 632,780,804,825), liksom picabeteende (468). Maxupptaget hos barn tycks förekomma vid ungefär 2 års ålder, samt är högre under sommaren än vintern (54,166), troligen p g a utomhuslek.

Blyhalten i *dricksvatten* kan variera avsevärt. Den påverkas naturligtvis av blyhalten i ytvattnet och grundvattnet (806), vilka kan kontamineras från t.ex. industriutsläpp och motorvägar. Blyupplösande (särskilt surt och mjukt) vatten kan även kontamineras med bly från blyrör, kopparrör som är lödda med bly, eller från andra delar av vattensystemet (514,806). Kontamineringsnivån beror då på hur länge vattnet har stått i rören. Vidare är blyhalten ofta högre i den första vattenmängd som kommer efter stillastående än senare (524). Även intag av kontaminerat regnvatten kan orsaka exponering (53,54). Det har föreslagits att det

väldokumenterade sambandet mellan mjukt vatten och ischemisk hjärtsjukdom beror på blykontaminering.

Intaget via dricksvatten är lågt i många områden, ca 1 µg/dag eller mindre (765), men det kan vara högre i andra regioner (221,428,524), ibland så högt som 3 mg/dag (792,804). Dricksvatten som innehåller 0,05 mg/l eller högre, anses otjänligt för konsumtion (540,843a).

Blyexponering förekommer också genom föda (591,806). Blyintaget via dieten är lågt i vissa områden i världen. I Sverige har ett genomsnittsvärde på 20-30 µg/dag rapporteras (4,71a,110,690,738,812-814,890), i Finland 66-70 µg/dag (465, 819) och i Danmark 77 µg/dag (19). Intaget är avsevärt mycket högre i många andra områden och kan uppgå till några hundra µg/dag (465,792,804,806; Avsnitt 2.1.3). Detta överensstämmer med skillnaderna i blodblyvärdena mellan olika områden (Avsnitt 3.7.1.3.). Födan är vanligtvis den dominerande blyexponeringskällan.

Huvuddelen av blyet i födan är oorganisk; emellertid kan en liten del vara organisk i viss typ av föda, t.ex. fisk (725). I Sverige varierar den tillåtna mängden bly i olika födoämnen mellan 0,02 och 3 mg/kg (539).

Vissa födoämnen tar upp bly från vattnet vid matlagningen (526). En signifikant mängd bly i födan kommer från blylödda *konservburkar* (19,393,474, 690,804,890). Dessutom kan mycket höga orala blyintag (åtskilliga mg/dag), som till och med leder till klinisk förgiftning, härstamma från sura födoämnen som förvarats i *blyglaserad* eller blyfärgad *keramik, ler- och stenkärl, eller tennkärl* (462,866). Till och med kristallglas kan ge upphov till kontaminering (196, 309).

FAO och WHO har ett tillfälligt *tolererbart* veckointag på 25 µg/kg för spädbarn och barn (244) och 3 mg/person för vuxna (243).

Alkoholhaltiga drycker kan också ge upphov till blyexponering (213,216,295, 392,576,617,627,628,753,890). Gravida kvinnors dryckesvanor påverkar blodblyhalten i navelsträngsblodet (234,633).

Tidigare användes blyacetat som sötningsmedel i vin (60). Kraftig exponering kan även förekomma genom hembränt som producerats med bilylare med blylödningar ("moonshine whiskey" i "Moonshine-bältet" i södra USA; 325, 645). Även mindre spektakulära alkoholhaltiga drycker, speciellt viner, kan innehålla höga blyhalter, delvis beroende på användningen av blyarsenat som fungicid på vinstockarna samt på kontaminering från förvaringskärl (392,462). Alkohol kan också öka absorptionen av bly (Avsnitt 3.1.2); alkoholhaltiga drycker som förvaras i karaffer av kristall kan kontamineras (se ovan), vilket dock bör vara av begränsad betydelse. Alkoholister, särskilt de som dricker vin, kan således ha höga exponeringsnivåer (101,186,214,216,418). Troligen orsakar disulfiram-behandling en minskning av blodblyhalten (299). Blykontaminering av vinet (563,564) i kombination med annan blyexponering (274) har ansetts vara orsaken till Romarriketets fall.

Ansenlig exponering kan även uppkomma vid intag av blyföremål. Hos lekande barn är detta ett problem (229,257,263,360,697), men även blyskott i vilt kan ge upphov till exponering, särskilt om de fastnar i blindtarmens maskformiga bihang (208,478).

2.1.2.3. Övrigt

Sedan forntiden har bly använts i *kosmetiska preparat* (25, 838). Detta är fortfarande fallet hos indier. Det leder sannolikt till exponering, troligen via magtarmkanalen. *Afrodisiaka* (107) och andra örtmediciner för oralt intag, som används av asiater, kan innehålla bly.

Ammunitionskulor som lämnas kvar i leder kan resultera i ansenlig exponering (71,445,457,704).

2.1.3. Geografiska skillnader

Blyexponeringen är ganska skiftande i olika delar av världen. Blyexponeringen i industrialiserade områden (Tyskland: 724,831,876; Italien: 238,276; Storbritannien: 217,218,222,224,627,628; USA: 24,636; Nya Zeeland: 346,486; Grekland: 140,337; Sydafrika: 314; Indien: 403; Kina: 109,886; Kanada: 571; Australien: 865; Belgien: 194) är vanligtvis högre än i områden som ligger långt från industrier och trafik (220,614,620). I den industrialiserade världen har de nordiska länderna mycket låg exponering (Sverige: 21,48,261,307,694,737,861, 862,885; Norge: 157; Danmark: 296,474,513).

Bland staterna i Västvärlden varierar den relativa betydelsen av olika blykällor: I Skottland är blyexponering från blyutlösande *dricksvatten* utbredd (524), i andra områden är *bensin* den största exponeringskällan (636,775), i vissa områden i USA och i en del stater i Australien är det blybaserad *husfärg* (625,865,881), och i andra lokala områden *industriella utsläpp* (53,432,621). Barn som lever i tätorter har högre exponering än de som lever på landsbygden (48,109,275, 435, 571,694, 697,737). Det har skett stora förändringar i betydelsen av olika blykällor.

I många länder har man infört kraftiga sänkningar av blyhalten i bensin (48,694, 737), vilket har resulterat i en minskning av blyhalter i luften i tätorter (337) och detta är troligen också förklaringen till minskande blyexponeringar i många länder (Avsnitt 2.1.4).

Den geografiska variationen i exponering återspeglas i stora skillnader i blodblyvärden i olika områden (Avsnitt 3.7.1.3).

2.1.4. Tidsmönster

Blyexponeringen har ökat sedan den förindustriella tiden (258,292,304,328), i vissa områden mer än 10 gånger (608).

I ett flertal industriländer tycks blyexponeringen i befolkningen nu sjunka ganska snabbt (Tyskland: 205, 331,723; Italien: 24,238,276,635; Storbritannien: 217,218,222,224; Nya Zeeland: 346,486; Sverige: 48,214,692,694,737; Grekland: 140; Danmark: 296; Belgien: 194; Sydafrika: 314a), troligen som ett resultat av aktioner mot källor som bly i bensin (337), i konserverad mat, kontaminerat dricksvatten och/eller industriutsläpp.

2.2. Arbetsmiljön

Förutom exponeringen från den yttre miljön, förekommer blyexponering i många arbetsmiljöer. Mellan 100 och 200 olika blyexponerade sysselsättningar har angivits. En del av dessa finns i Tabell 1.

Tabell 1. Arbetsuppgifter som orsakar eller kan orsaka risk för blyexponering (efter 108,341,554,555, med tillägg).

Hög risk	Måttlig/låg risk
Primär och sekundär blysmältning	Blyhantering
Produktion av blyfärg	Rörmokeri
Sprutmålning med blyfärg	Kabelindustri
Gassvetsning och -skärning i blyfärgad metall	Stilgjutning i tryckerier
Blästring eller skrapning av blyfärgad metall	Blygjutning (tenngjutning)
Skeppsskrotning	Blylödning (tennlödning)
Mässingsgjuteri (inkluderande skrotning, brons)	Bilreparationer
Batteritillverkning	Porslinstillverkning
Tillsättning av blystabilisatorer eller blypigment till polyvinylklorid	Keramiktillverkning
Reparation av bilkylare	Kristallglastillverkning
Emaljering	Glasmålning
Ammunitionsindustri	Elsvetsning i blyfärgad metall
Inomhuskytte	Svavelsyraproduktion
Aluminium-smide/härdning	Användning av blyarsenat-pesticider
	Tråddragning
	Gummiringsdragning
	Verktygshärdning

Blyfärg som används för att förhindra korrosion innehåller ofta mycket mer bly än husfärg, upp till 70-80% bly (146). Skärbränning i metall som målats med sådan blyfärg innebär en avsevärd risk (63).

De flesta blyarbetarna är män. Detta illustreras av det faktum att man vid Institutet för arbetshygien i Helsingfors, under perioden 1973-83, gjorde mer än 55.000 blodblybestämningar på män, mot endast 7.464 på kvinnor (445, 771). Den senare gruppen omfattade 2.068 prover från 802 kvinnor som hade varit gravida under perioden.

Relativt få kvinnor har hög exponering. Bland 200 kvinnor som studerades i en fall-referensstudie för spontana aborter, hade blodblybestämningar gjorts inom ett år före eller under graviditeten hos 49. Av dessa hade endast sex kvinnor nivåer på $\geq 1,4$ (upp till 3,1) $\mu\text{mol/l}$ (771).

I arbetsmiljön förekommer exponering både genom inandning (luft och kontaminerad tobaksrök (346b,606)) och genom intag av kontaminerad mat, dryck och snus (500a).

Det ligger utanför ramen för det här dokumentet att ge blyvärden i luften i olika arbetsmiljöer. Som ett exempel kan dock nämnas att genomsnittskoncentrationer mellan 0,05 och 0,2 (647) samt 0,01-0,03 (346b) mg/m^3 uppmättes på olika ställen i en batterifabrik i USA. I ett mässingsgjuteri var partiklarnas median-diameter 3-12 μm (ca 5% $\leq 1 \mu\text{m}$) vid olika arbetsmoment, i ett primärbly-smältverk 2-7 μm (25-46% $\leq 1 \mu\text{m}$; 264) och i två ackumulatorfabriker 11-23 μm ($\leq 11\%$ $\leq 1 \mu\text{m}$; 346a).

Barn till blyarbetare har, i ett flertal studier, uppvisat högre blodblyhalter än andra barn (109,141,146,294,399,414,646, 694,865). Yrkesmässig blyexponering av gravida kvinnor leder till förhöjda blyhalter i navelsträngsblod (886). Vidare har förhöjda blyhalter uppmätts i blod från gravida kvinnor (886) samt i navelsträngsblod hos nyfödda barn (53) i manliga blyarbetares familjer. Till och med blyförgiftning har påstått förekomma hos barn till blyarbetare (146). Denna typ av indirekt exponering sammanhänger framförallt med att arbetskläder tvättas i hemmet ("carry-home exposure"; 886).

2.3. Metoder för evaluering av inhalationsexponering

Lufthalter av bly kan bestämmas genom provtagningar i lokalen eller personlig provtagning; det senare sättet ger mer tillförlitliga bedömningar av individens exponering och bör således användas i första hand (448,842).

Vid personlig provtagning samlas blypartiklarna på ett filter, genom vilket luften sugas med hjälp av en pump. Luftvolymen anpassas till den analytiska metodens känslighet; vid provtagning i arbetsmiljön är vanligtvis 100 l fullt tillräckligt.

I de nordiska länderna är atomabsorptionsspektrometri (AAS) den mest använda analytiska metoden. Den uppvisar tillräcklig känslighet (ca 1 $\mu\text{g/prov}$) och precision (448,807); detta motsvarar ungefär 10 $\mu\text{g/m}^3$ i ett 100 l luftprov. Tidigare användes allmänt den kolorimetriska dithizonmetoden och den brukas fortfarande i vissa delar av världen. "Icke-destruktiva" metoder som röntgenfluorescens (XRF; 313) och partikelinducerad röntgenemission (PIXE; 433) kräver dyrbarare utrustning.

3. Kinetik

Det finns åtskilliga översiktsartiklar som behandlar metabolismen (farmakokinetik, toxikokinetik, biokinetik) av oorganiskt bly i människa (135,136,352, 806).

3.1. Absorption

3.1.1. Luftvägar

Depositionsmönstret för inhalerat bly i luftvägarna beror på partikelstorleken hos den inandade aerosolen samt på inandningshastigheten (se nedan).

Partiklar med en aerodynamisk diameter över 5 μm deponeras huvudsakligen i de övre luftvägarna, varifrån de transporteras upp genom den mucociliära mekanismen och sväljes. En del av detta bly absorberas från magtarmkanalen. Partiklar med en diameter som är mindre än 1 μm deponeras framförallt i den alveolära delen av lungan.

Partiklar med en storlek på 0,01-5 μm , som inhaleras via munnen, deponeras till 10-60% i alveolerna (121,136,137,315,400,401,806). Vid en partikelstorlek på 0,05 μm och en andningshastighet på 15 m/min deponeras ungefär 40% av inhalerat bly i luftvägarna; vid en partikelstorlek på 0,5 μm är depositionen lägre,

ca 20% (136). För partiklar som inandas via näsan är andelarna mindre. En större fraktion av stora partiklar deponeras i näsa, mun och övre luftvägar; en stor del av detta transporteras bort och sväljs. Det är möjligt att individer som huvudsakligen andas genom näsan får depositioner av bly i näsan och därigenom undviker den exponering som individer som framförallt andas genom munnen utsätts för.

Största delen av det bly som deponerats i den alveolära delen av lungan absorberas. Absorptionshastigheten beror på lösligheten hos den aktuella blyföreningen. I humanstudier med radionuklider har en fullständig absorption skett inom 24 timmar (136,361,529). En sådan snabb absorption stämmer med avsaknaden av ackumulerat bly i lungan hos avlidna blyarbetare jämfört med individer utan yrkesmässig exponering (64). Å andra sidan har man funnit förhöjda blyhalter i avlidna blyarbetare som exponerats för en blyförening med låg löslighet (bly sulfid; 111,269).

3.1.2. Magtarmkanalen

Bly absorberas från magtarmkanalen. I radionuklid-experiment på fastande försökspersoner var absorptionen 37-70% (medelvärde ca 60%) enligt olika studier (91,252,335, 383,634). Lösliga blysalter som intagits i samband med måltider resorberas till 4-21% (genomsnitt ungefär 8%) (90,383,528,634). Från studier av upptaget av stabilt bly hos vuxna individer kan man beräkna en genomsnittlig absorption på 15-20% (136,315,400).

Det finns indikationer på en högre absorption från magtarmkanalen hos barn än hos vuxna (16,887). Hos vuxna tycks det finnas en stor interindividuell variation i blyupptag från tarmen (89,361). Hos råttor absorberades mycket stora doser mindre effektivt än små doser (52). Hos människa hade moderata blydoser ingen effekt på det relativa upptaget av bly (136,252,335).

Effekten av näringsstatus på absorptionen diskuteras i Avsnitt 3.6.

3.1.3. Hud

En bråkdel av *oorganiskt blysalt* som applicerats på huden absorberas (254,453), i en studie var absorptionen endast 0,06% på en månad (528).

Absorptionen från *blytvålar* (blynaftalat och blystearat) är troligen mycket högre (675). Ett förgiftningsfall har hänförs till percutan absorption från en blytvål (18). Inom industrin har blyabsorption rapporterats hos individer som exponerats för blytvålar (69,128,279,580). Det är dock sannolikt att åtminstone en del av blyet absorberades via inhalation.

3.2. Distribution

3.2.1. Blod

Bly absorberas till *blodplasma* (och lymfan, som senare töms i blodplasman). Bindningen av bly i plasma vid "realistiska" koncentrationer är dåligt utredd. Hos blyarbetare var 5-25% av plasmablyet ultrafiltrerbart (33). Det övriga blyet är förmodligen bundet till proteiner, huvudsakligen albumin (523). En del av plasmablyet representerar troligen absorptionen under den senaste tiden. Bly inställer sig snabbt i jämvikt mellan plasma och extracellulär vätska.

Från blodplasma till blodceller överförs bly med viss fördröjning, dock inom några minuter. I blodet finns 99% av blyinnehållet i de röda blodkropparna och endast från mindre än en till ett par procent i plasman (26,38,126,129,130,163, 199, 379,401,490,492,580,584). Vissa indikationer tyder på att den relativa plasmanivån är högre hos arbetare som exponerats för blystearat (127) och blynaftenat (580) än för andra former av bly.

Bly binds i viss utsträckning till erythrocytmembranen (523,582). I den röda blodkroppen är dock en större fraktion bly bundet till hemoglobin (582), men även till ett mer lågmolekylärt protein (Mw 10.000), som troligen induceras vid blyexponering (280,463,641,642), samt till en proteinfraktion som uppvisar δ -aminolevulinsyradehydratasaktivitet (ALAD; 671; Avsnitt 3.6 och 3.7.3.1). Fetalt hemoglobin har en högre affinitet till bly än hemoglobin från vuxna (582). Den relativa fördelningen inom blodcellen tycks bero på individuella faktorer samt exponeringens intensitet.

Det bör noteras att bindningen av bly i erythrocyter kan variera mellan olika arter, vilket kan påverka förhållandet mellan blodbly, å ena sidan, och exponering, organhalter och effekter å andra sidan.

Förhållandet mellan blyinnehållet i röda blodkroppar och plasma är inte konstant vid olika totalblodblyhalter. Sålunda ökar fraktionen i plasma med ökande blodblykoncentration (199,490; Fig 2). Detta beror troligen på mättnad i blodcellerna. Det är därför rimligt att antaga att blyhalten i helblod, över ett brett koncentrationsområde, inte har ett konstant förhållande till halten i andra organ (55).

Bly distribueras även till *benmärgen*, där halterna tycks motsvara de i blodet (733).

3.2.2. Mjukvävnader

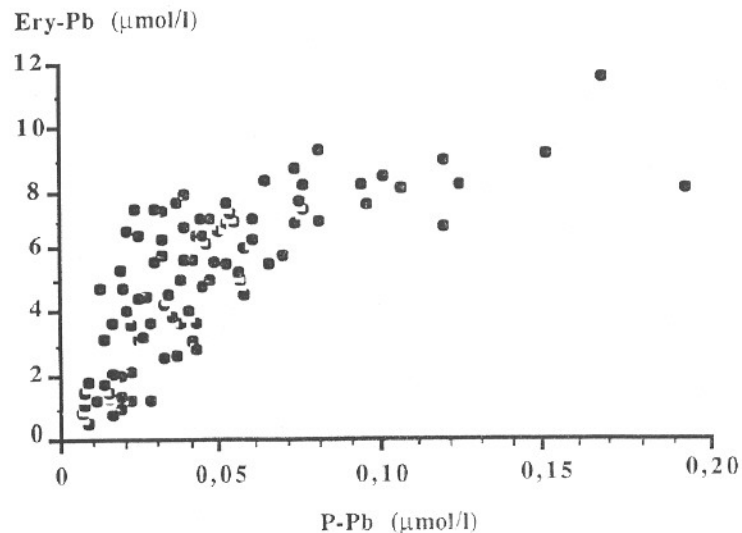
Från blodplasman distribueras det absorberade blyet till andra organ. Bland de mjuka vävnaderna uppnår *levern* och *njurarna* de högsta koncentrationerna (55, 64,111,382,734). I njure och lever förekommer bly som intranukleära inklusionskroppar (88; Avsnitt 5.3).

Bly passerar, i viss utsträckning, blod-hjärnbarriären (64,734). Distributionen inom *nervsystemet* är ojämn, med höga halter i hippokampus och amygdala (289). Särskilt höga halter förekommer i *plexus chorioideus* (262,490). Att döma av djurförsök (480), så är halten av bly som passerar in i nervsystemet troligen högre hos barn än hos vuxna. Blyhalten i cerebrospinalvätskan är mycket låg (162,490, 492,757); den är korrelerad till plasmably (fast ännu lägre); samband med blodbly kunde inte konstateras (128). I hjärnan finns det proteiner som binder bly med hög affinitet (259). Vidare förekommer troligen också bly bundet till melanin (438).

I djurexperiment (52,345,436) finns inget konstant förhållande mellan halter i blod och i mjukvävnader. Ackumuleringen i lever och njure är högre än i blod, medan det är lägre i centrala nervsystemet (CNS). Det perifera nervsystemet (PNS) kan ackumulera avsevärt mycket mer bly än CNS.

Bly distribueras till *gonaderna* (806). Bly ackumuleras också i manliga reproduktionsorgan (testiklar, bitestiklar, sädesblåsor och prostata; 389). Vidare förekommer en inkorporering i *sädesvätskan*.

Bly överförs till *fostret* samt utsöndras i *mjölk* (Avsnitt 3.4.3).



Figur 2. Förhållandet mellan blyhalter i blodplasma (P-Pb) och blodkroppar (Ery-Pb) hos 103 blyarbetare. Data från De Silva (199).

3.2.3. Skelettet

En stor del av absorberat bly inkorporeras i skelettet (64,205,207,297,317,878). Ungefär en femtedel av en enstaka dos deponerades i skelettet (336). Skelettet innehåller mer än 90% av blyet i kroppen; hos blyarbetare kan fraktionen bli ännu högre (64).

Blyinnehållet i skelettet är inte en homogen pool. Analogt med kalcium finns det sannolikt en liten men snabbt utbytbar blypool i skelettet. Dessutom finns det åtminstone två andra pooler: En finns i *trabekulärt ben* (64) och en i *kortikalt ben* (152,153,459,549,638,734,745-750,774). Skelettet innehåller ungefär 20% trabekulärt och ungefär 80% kortikalt ben, men ytan hos de båda bentyperna är jämförbar. Omsättningen i blypoolen i trabekulärt ben är mycket snabbare än i kortikalt ben (698; Avsnitt 3.5.3). Omsättningshastigheten av bly i skelettet är troligen högre hos barn än hos vuxna (136).

Blyinnehållet i skelettet hos individer utan yrkesmässig exponering varierar mellan olika delar av världen. Det var mycket lågt, troligen några få milligram hos förhistoriska individer, som levde i en värld utan trafik och industrier (237,292), ungefär 10 mg hos nutida skandinaver (289,298,698) och ca 100 mg hos personer från England (64) och USA (231,315,373,400).

Hos blyarbetare är blyhalten i ben hög (8,9,64,152,153,268,270,271,281,297,406,458,459,549,698-700,734,747-750,774,841,856). Höga halter har också observerats hos personer med extrem blyexponering från andra källor (209,625), bl.a. personer som dött med blyförgiftning (253,281,376,689). Hos

kraftigt exponerade individer kan blyhalten i skelettet vara av storleksordningen ett gram.

Det sker en ständig omsättning i skelettet. Detta leder till en frisättning av bly från skelettet och därmed en endogen blyexponering (Avsnitt 3.7.1.2).

3.2.4. Kelaterbart bly

Tillförsel av ett kelaterande agens leder till en ökad utsöndring av bly i urinen (699,772,774; Avsnitt 3.7.4.5). Det utsöndrade blyet har benämnts kelaterat bly (772) och är en återspeglning av kroppsbördan av kelaterbart bly (41). Den anatomiska fördelningen har inte helt klarlagts. Troligen förekommer kelaterbart bly framförallt i de mjuka vävnaderna (699,774), men det kan också omfatta en viss del av blyet i skelettet (39,699,774,818,856).

En engångsdos av kalciumdinatriumedetat (CaNa_2EDTA ; 20 mg/kg kroppsvikt) till blyarbetare avlägsnade 14% av kroppens kelaterbara bly (som var ungefär 10-20 mg; 27,41), vilket dock endast motsvarar några procent av totala kroppsbördan (64,734).

3.3. Biotransformation

Vissa indicier tyder på att oorganiskt bly kan metyleras av mikroorganismer, men det finns inga konklusiva evidens (173). Det är inte känt om sådan metylering kan äga rum i tarmkanalen. Det finns inga bevis för att metylering eller någon annan typ av biotransformation förekommer i vävnaderna.

3.4. Eliminering/utsöndring

Bly utsöndras från kroppen via, framför allt, urin och feces, men även andra mindre utsöndringsvägar har en praktisk betydelse.

3.4.1. Njurar

Utsöndringen i urinen sker genom filtrering i glomeruli (32,37), troligen följd av partiell tubulär återresorption (37).

Det finns en dygnsrytm i utsöndringshastigheten både hos icke-exponerade individer (35) och hos blyarbetare (28), med en minskad utsöndring under natten. Vidare är utsöndringshastigheten beroende av urinflödet (Avsnitt 3.7.2).

Det föreligger en korrelation mellan blyhalter i urin och helblod (490,696,733,774,785). Förhållandet är emellertid inte linjärt; blyhalten i urin ökar relativt sett mer än blyhalten i helblod, troligen exponentiellt. En möjlig förklaring till dessa observationer kan vara att urinsbly är i första hand beroende av plasmably, som, enligt vad som sagts ovan (Avsnitt 3.2.1), tycks öka relativt sett mer än blyhalten i helblod. Det synes vara ett linjärt samband mellan plasmably och urinsbly (490). Det tycks föreligga en avsevärd interindividuell variation i utsöndringen av bly vid ett visst blodblyvärde (733). En studie uppvisade ett omvänt förhållande mellan blodblyhalten och renalt blyclearance (124).

3.4.2. Magtarmkanalen

Bly utsöndras även via gallan (379) och bukspotten (377), samt förekommer i feces (638). Utsöndringen i galla är troligen i form av ett bly-glutationkomplex (17). Vid låga exponeringar är utsöndringen i feces ungefär hälften av urinutsöndringen, vid högre nivåer troligen något mindre.

3.4.3. Övriga utsöndringsvägar

Bly utsöndras i viss utsträckning även i svett (401,638). Mängder som saknar praktisk betydelse (förutom, möjligen, för biologisk monitorering; se Avsnitt 3.7.4.2) utsöndras i naglar och hår (637).

Låga blyvärden har påvisats i sädesvätska från män som ej varit utsatta för särskild exponering (119,615,666,806). Det tycks som om en signifikant del av blyet härstammar från prostata eller sädesblåsorna (119). Vidare har blyarbetare förhöjda värden i sädesvätskan; värdena i sädescellerna var cirka en tiondel av blodvärdena (47).

Bly deponeras i placenta (359,404,416,680). En korrelation har påvisats mellan halterna i moderns blod och i placenta (680). Placentanivån var högre hos kvinnor som exponerats yrkesmässigt för bly jämfört med icke-exponerade (404,833). Blykoncentrationen ökade med exponeringstiden. Låga blyhalter förekommer även i fostervattnet (412).

Vidare passerar bly placentalbarriären och exponerar embryot och fostret hos försöksdjur (114,187,198) och hos människa (62,99,404,502,609,864). Man har påvisat en korrelation mellan blyhalter i placenta och i navelsträngsblod (680). Fördelningen i fostret liknar den man sett i den adulta organismen (62,404,502,864). I detta sammanhang bör dock nämnas att den växande organismen, åtminstone i försöksdjur, ackumulerar högre blyhalter i CNS än det vuxna djuret (520). Dessutom har resultaten från experiment med blybehandling före parningen indikerat en mobilisering av blyförråden under graviditeten, samt en överföring till fostret (114).

Blodblyhalten hos det nyfödda barnet är kopplat till halten hos modern; koncentrationen i barnet är något lägre än i modern, i helblod (15,62,235,404,416,422,428,513,524,584,660,672,782,793,883,885), liksom i erytrocyter och plasma (129) och serum (363; dock är halterna i denna studie något höga).

Blodblyhalten sjunker vanligtvis i början av graviditeten (15,97), troligen framförallt p g a expansion av plasmavolymen. Den förändringen kan kanske motverkas av en mobilisering av bly från skelettet under graviditeten, vilket kan leda till en överföring av bly till fostret (672,806). Efter förlösningen ökade barnets blodblyhalt vilket indikerar att denna skelettmobilisering åtminstone är begränsad (232).

Dessutom utsöndras bly i mjölken; troligen är blyet framförallt bundet till kasein (70). Hos kon sker en exponentiell förhöjning av blyhalter i mjölken med ökande blodbly (598,604,773). Hos råtta (603) och mus (402) är förhållandet mellan blyhalter i plasma och mjölk lineärt. Hos råtta är kvoten bly i mjölk/plasma 8 (604), hos mus 25 (402). Kalcium har en liknande hög kvot. Hos mus ökade blyutsöndringen i mjölk under laktationen (402). Bly i mjölken absorberas av avkomman. Hos råtta var blyöverföringen från moder till avkomma troligen större under laktationen än under graviditeten (420). Dessutom fanns det

indikationer på en överföring av bly från moderns skelett till de diande ungarna när råttor hade exponerats före parning (114). Koprofagi hos ungarna kan dock ha orsakat en överskattning av upptaget från mjölk i vissa djurstudier (535), särskilt vid oral exponering av modern.

Låga blyhalter har uppmätts i humanmjölk, vanligtvis i storleksordningen 10 $\mu\text{mol/l}$ (184,422,428,429,437,524,633,652,680), möjligtvis högre i colostrum än i senare producerad mjölk (756). I vissa studier har man påvisat högre halter (358, 584), troligen p g a analytiska problem; analytiska kvalitetskontrolldata har inte rapporterats. Koncentrationen är kopplad till, men avsevärt lägre än, halten i kvinnans helblod (2-9%; 422,428,524,652,680; en avsevärt högre fraktion rapporterades i ref. 586). Halterna i mjölk är definitivt högre än i blodplasma. Det föreligger en korrelation mellan blyhalten i mjölk och blodblyhalten hos barn som ammas (428,633).

Blyhalterna i bröstmjölk från kvinnor utan särskild blyexponering skiljer sig inte signifikant från mjölkersättningsmedel (183,422,429). Följaktligen skiljer sig inte blodblyhalterna mellan barn som ammas och barn som fått mjölkersättning (466,665).

3.5. Kompartimentmodell

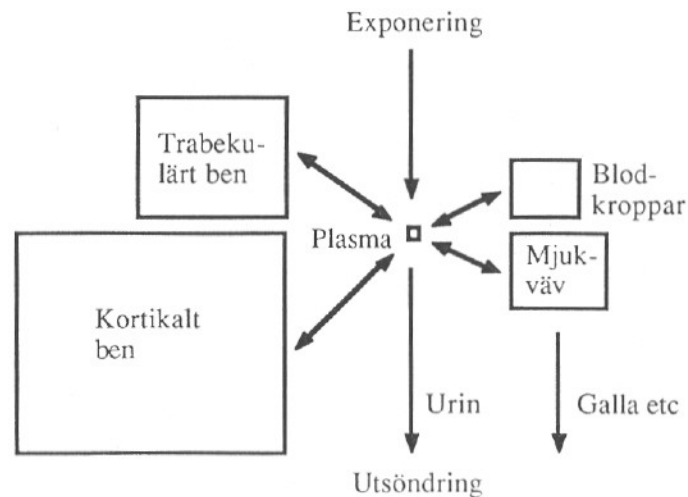
3.5.1. Antal kompartment

Redan från en teoretisk utgångspunkt kan man med viss säkerhet anta att metabolismen av bly omfattar ett stort antal olika kompartmenter med varierande blyhalt och kinetik. Från en praktisk ståndpunkt är det emellertid viktigt att finna en tillräckligt enkel modell, dock utan att bortse från möjligheten att göra någorlunda säkra prediktioner.

Olika författare har argumenterat för en (251), två (8,630,700,754), tre (153,373,549,638), fyra (85,136,251,731,733), fem (84,413) och sju (496) kompartmenter i modeller för blymetabolismen hos människa.

Rabinowitz et al (638) analyserade data från experiment med människor som exponerats för relativt låga doser radioaktivt bly i dieten. De fann en bättre anpassning för en tre-kompartiment linjär modell jämfört med en två-kompartiment modell. Å andra sidan testade en annan grupp en-, två- och tre-kompartiment-modeller på grupper av kurvor för blodblyminskning hos före detta blyarbetare. De fann en god anpassning för en linjär modell med tvåkompartiment (700,734). Dock gav trekompartiments en något bättre överensstämmelse (599). Baserat på ovanstående information måste man utgå från åtminstone fyra kompartmenter: Plasma och extracellulär vätska, mjuka vävnader (inkl. blodkroppar och troligen en liten, snabbt utbytbar fraktion av skelettet), trabekulärt ben och kortikalt ben (Fig. 3).

Från en praktisk synvinkel är en linjär modell med tvåkompartiment användbar, särskilt vid utvärdering av blodblydata.



Figur 3. Metabolisk modell för oorganiskt bly hos människa efter Skerfving et al (733). "Plasma" avser blodplasma och extracellulär vätska.

3.5.2. Matematik

Nästa problem är att välja användbara matematiska uttryck för förflyttningen av bly in i, och ut ur, olika kompartiment. Ibland har icke-linjära exponentialfunktioner använts. Trots att sådana är matematiskt attraktiva med avseende på möjligheter att få en god anpassning till empiriska data, så har de ett begränsat värde ur begriplighetssynpunkt. I det avseendet är linjära exponentiella modeller mer användbara.

Är en linjär modell användbar för blymetabolism? Det finns data som tyder på icke-linjära förhållanden, t.ex. för förhållandet mellan blyexponering å ena sidan och blyhalter i blod å andra sidan (Avsnitt 3.7.1.4), och även mellan blyhalter i erythrocyter och plasma (Avsnitt 3.2.1), samt blod och urin (Avsnitt 3.4.1).

Å andra sidan tyder inte blodblydata på koncentrationsberoende kinetik, eftersom liknande utsöndringshastigheter har observerats både vid låga och mycket höga halter (126,638,700,734).

Således kan en linjär multiexponentiell modell användas praktiskt.

3.5.3. Omsättningshastigheter

Omsättningshastigheterna i en linjär exponentiell modell kan uttryckas som överföringskonstanter, genomsnittlig uppehållstid eller halveringstid. Här kommer halveringstid att användas.

Omsättningen av bly i blodplasma är mycket snabb; halveringstiden efter intravenös tillförsel var ca en minut (124).

Halveringstiden i blod/mjukvävnads-kompartiment hos en vuxen man är 3-4 veckor (549,638,700,734). Kinetiken för blodbly diskuteras vidare i Avsnitt 3.7.1.2.

Halveringstiden för bly i fingerben (huvudsakligen kortikalt ben) är drygt ett decennium (153,549); i ryggkota (huvudsakligen trabekulär) mycket kortare (698). Ett par månader efter avslutad blyexponering visar blyhalterna i blod huvudsakligen minskningen i skelettet (298,549,700). Sådana data pekar på en genomsnittlig halveringstid för delar av skelettet på ca 10 år (356,549,700, 734), för andra delar på ungefär ett år (549,848).

Denna föreslagna omsättning överensstämmer med andra uppskattningar/beräkningar från en metabolisk modell (794), samt med data på eliminationen av radioaktivt bly (158,879), bly i benbiopsier (281,841), och blodbly (35,356). Den är dock snabbare än vad som tidigare beräknats (biologisk halveringstid på 8-71 år) baserat på omsättning av ben (384), olika metaboliska modeller (84,251,352, 754) och in vivo mätningar av minskningen av radioaktivt bly (159). Nyare data tyder på att hälben och skenben kan ha halveringstider på 2-3 decennier (268).

Den långsamma omsättningen av blypoolen i skelettet indikeras också av den relativt långsamma påfyllnaden av blodbly efter behandling med kelaterande ämnen, vilket drastiskt har reducerat mjukvävnadspoolen; fördubblingstiden är ungefär en månad (356). Det kelaterbara blyet minskar endast sakta efter avslutad yrkesmässig exponering (40). Detta beror troligen på det faktum att det fylls på från benblypoolen (699).

Data över elimineringen av bly från blodet under en lång tid efter avslutad exponering tyder på en interindividuell variation i skelettblyets kinetik (700). Indikationer på sådana skillnader har även rapporterats i hundar (251).

De interindividuella variationerna i blymetabolismens kinetik, både i mjukdelsvävnader och i ben, betyder sannolikt att det föreligger en stor skillnad mellan individers blyhalt i mjukdelar och skelett vid en viss absorptions hastighet och följaktligen en skillnad i risken för toxiska effekter. Individer med en hög utsöndring från kroppen har naturligtvis en fördel. Det är emellertid inte möjligt, för närvarande, att avgöra huruvida en snabb omsättning av blodblyet är en fördel. Det skulle kunna innebära en snabb utsöndring från kroppen, vilket naturligtvis vore en fördel, men det skulle också kunna innebära en högre inkorporering av bly i skelettet, vilket innebär en avgiftning i ett korttidsperspektiv, men leder till en högre endogen blyfrisättning i framtiden.

Se även Avsnitt 3.7.1.2. angående blodblyets kinetik.

3.6. Faktorer som påverkar metabolismen och effekter

Åldern har stor betydelse för blymetabolismen (806), vilket behandlats ovan (Avsnitt 3.1.2). Således *absorberar* spädbarn bly från magtarmkanalen i mycket större utsträckning än äldre individer. Förmodligen passerar blyet också blodhjärnbarriären mycket lättare hos spädbarn än hos vuxna (Avsnitt 3.2.2).

Hos människa kan samtidigt intag av bly, å ena sidan, och *kalسيوم* eller *fosfat*, å andra sidan, orsaka en minskning av blyupptaget från magtarmkanalen (90,91, 136,335,336,383). I en liten studie ledde kalciumpplementering till en reduktion av blodblyhalten hos blyarbetare (527).

Mjölks är en viktig källa till kalcium och fosfat. I mer än ett århundrade rekommenderades mjölk som profylax mot blyförgiftning inom industrin. Emellertid ökar mjölk blyupptaget i större utsträckning än vad man skulle förvänta sig av dess kalcium- och fosfat innehåll (91,383). Blysalter och "mjölk-bly" absorberas på olika sätt (340). Hos råttor är blyabsorptionen från magtarmkanalen förhöjd ca sju gånger under laktationen (420).

Mjölks är ett komplext födoämne. Det innehåller flera komponenter som skulle kunna svara för den förhöjda blyabsorptionen; det är dock okänt vilken faktor som är orsaken. Upptaget från skummjölk är lika stort som från helmjölk (383). Laktos har en begränsad effekt (252,383). Laktoferrin kan ha en förhöjande verkan (626).

Fytat minskar absorptionen (383,791), medan upptaget ökas av *alkohol* (383).

I djurförsök minskade *järn* blyupptaget (479,792,806). Hos människa såg man ingen sådan effekt (252). Hos människa tycks järnbrist öka upptaget från magtarmkanalen (479,792,806), samt blodblyhalten (53,513). Detta har dock inte observerats i andra studier (252,344). Bristen på järn i mjölk är inte orsaken till dess effekt på blyabsorptionen (421). Vidare ökade *vitamin D*, *protein* och *fett* blyupptaget, medan *zink* minskade blyupptaget i djurförsök (479,792,806).

Förutom effekten på blyupptaget från magtarmkanalen kan låg kalciumhalt i dieten, samt även vissa andra näringsämnen (järn, zink, selen och fett) påverka *fördelningen* av bly i kroppen hos försöksdjur (479).

Effekten av *selenstatus* på blymetabolismen tycks vara begränsad hos människa (319).

En frisättning av bly från den stora skelettpoolen kan förekomma under *graviditet* och *laktation* samt efter *menopaus*, liksom p g a andra förhållanden som leder till nedbrytning av benvävnad (se Avsnitt 3.7.1.2).

Vidare påverkar troligen samtidig exponering för *andra kemikalier* blymetabolismen. Ditiokarbamat, en grupp kemikalier som används som fungicider och i gummitüllverkning, samt disulfiram, ett läkemedel som används vid behandling av alkoholister (Antabus[®]) påverkade kraftigt fördelningen av bly i försöksdjur (562,586-589,595,597,599). Det orsakade en sänkning av blyhalter i blod och ben samt en ökning i hjärnan. Vidare ökade den transplacentala transporten av bly, liksom blyhalterna i CNS och fostret. Hos råttor sänkte disulfiram blyutsondringen i mjölk. Detta kan förklaras med in vivo-bildningen av ett lipofilt bly-ditiokarbamatkomplex. Etylendiamintetraättiksyra (EDTA), som har stor industriell användning, påverkar också blymetabolismen (551).

Vidare kan effekten av bly påverkas av ditiokarbamat. Sålunda inducerade disulfiram plus bly påtagliga beteende- och neurokemiska effekter i djurförsök (599), samt ökade effekten på hemsyntesen i benmärgen, trots att ALAD-aktiviteten i blod, lever och njure ej var påverkad (590). Däremot hämmades ALAD i rått hepatocyter av ett bly-ditiokarbamatkomplex (594). Även bildningen av intranukleära inklusionkroppar i proximala njurtubuli hämmades (595).

Järnbrist förstärker effekten av bly på hemmetabolismen (Avsnitt 3.7.3.4).

Zink påverkar, i viss utsträckning, den hämmande effekten av bly på det zinkinnehållande enzymet ALAD (2,3,5,82,324). En blyinducerad ALAD-hämning i blodkroppar kan delvis upphävas in vitro genom tillsättning av zink. Teoretiskt sätt kan således zinkstatus hos blyexponerade individer vara av betydelse. Vidare kan samtidig zinkexponering påverka dos-responsförhållandet

mellan bly och ALAD. Yrkesmässig zinkexponering ger dock bara upphov till mindre interaktion (510).

Av övriga metaller tycks kvicksilverföreningar (metylkvicksilver; 82,695) och aluminium (82) ha en liten effekt på ALAD-aktiviteten.

ALAD-aktiviteten påverkas även av alkoholförgiftning (101,324).

Selen hämmar den cytogenetiska effekten av bly på lymfocyter in vitro (72).

Det har hävdats att zinkupptag minskar den negativa effekten av bly på nervledningshastigheten hos blyarbetare (37,42).

Det har föreslagits att det finns en interindividuell variation i induktionen av blybindande proteiner med låg molekylvikt i erytrocyterna, vilket skulle kunna förklara en del av variationen i effekt (641,642; Avsnitt 3.2.1 och 3.7.3.1).

Det förekommer artskillnader i blyets effekt på hemsyntesen (788). Vissa ovanliga *medfödda rubbningar* ("inborn errors") i *metabolismen* kan öka känsligheten för bly (781). Sålunda orsakar heterozygoti för ALAD-porfyri en störning i hemmetabolismen (202). Sådana individer har endast halva ALAD-aktiviteten och är predisponerade för blyförgiftning (203,204). Förekomsten av detta tillstånd är <1% i Tyskland (203). Förmodligen predisponerar även andra akuta hepatiska porfyrier på liknande sätt (65).

Baserat på några få fallrapporter (12,142) har det vidare hävdats att glukos-6-fosfatdehydrogenas (G-6-PD)-brist och thalassemisyndromet kan öka känsligheten för blyexponering, framförallt genom att ge upphov till en ökad risk för hemolys och anemi. Det finns dock endast begränsad information tillgänglig. Det har hävdats att G-6-PD-aktiviteten påverkar blyabsorptionen hos barn (505). I en studie av blyarbetare påverkade G-6-PD-brist emellertid inte blodbly eller protoporfyrinsvaret, medan β -thalassemibärare hade högre blyhalter i erytrocyterna (möjligen p g a en högre mängd fetalt hemoglobin, vilket har en hög affinitet till bly, Avsnitt 3.2.1.) och ett lägre protoporfyrinsvar vid ett visst blodblyvärde (142). Vidare har det hävdats att hemoglobindefekten sicklecellanemi predisponerar för blyinducerad neurotoxicitet (374). Dessa genetiska egenskaper kan kanske vara en orsak till att det finns en markant interindividuell skillnad i känslighet för blyexponering (Avsnitt 3.7.1.5). Det är intressant att notera att det finns en slående likhet i den kliniska bilden mellan akut hepatisk porfyri och akut blyförgiftning.

3.7. Biologiska exponeringsindikatorer

Det finns ett flertal nyligen skrivna översiktsartiklar om biologisk monitorering av blyexponering (342,729,806).

3.7.1. Blyhalt i blod

3.7.1.1. Provtagning och analys

Blodblyhalter bestäms vanligen genom analys av venöst blod (248). Ibland har kapillärblod använts. Halten i kapillärblod kan vara högre än i venöst blod (483) p g a högre hematokrit och kontaminering från huden; skillnaden beror på provtagningstekniken. Det är således viktigt att huden rengöres ordentligt före provtagning.

Eftersom blyet i blod huvudsakligen förekommer i blodkropparna vore blodkroppshalterna ett lämpligare mått. Men av praktiska skäl användes vanligen halterna i helblod. Plasmahalter kan ge information om upptaget under den senaste tiden (se ovan). De mycket låga halterna orsakar emellertid svåra problem, framförallt genom kontaminering, varför plasmablyvärden inte har någon praktisk användning.

Hematokriten kan variera som ett resultat av blyexponering, eller av andra orsaker. För att göra en helt tillfredsställande bestämning av blyhalten i helblod är det därför tillrådligt att bestämma hematokriten eller hemoglobinhalten i samband med blodblyanalysen. I praktiken görs detta tyvärr sällan som rutin. Vid tillstånd med ett förhöjt hematokritvärde, är det dock tillrådligt att hänsyn tas till detta (769).

Nuförtiden analyseras blodblyhalter med hjälp av AAS, med flamma eller utan (elektrotermal). Även "anodic stripping voltametry" har vidsträckt användning. Den kolorimetriska dithizonemetoden användes mycket förr, men eftersom den är väldigt tidskrävande har man gått ifrån den metoden.

Analyserna kan ge stora fel. En precision på 10% (variationskoefficient) är inte ovanlig, åtminstone inte vid låga halter. Det är viktigt att ha ett strängt kvalitetskontrollprogram, både internt och externt (169,260,454).

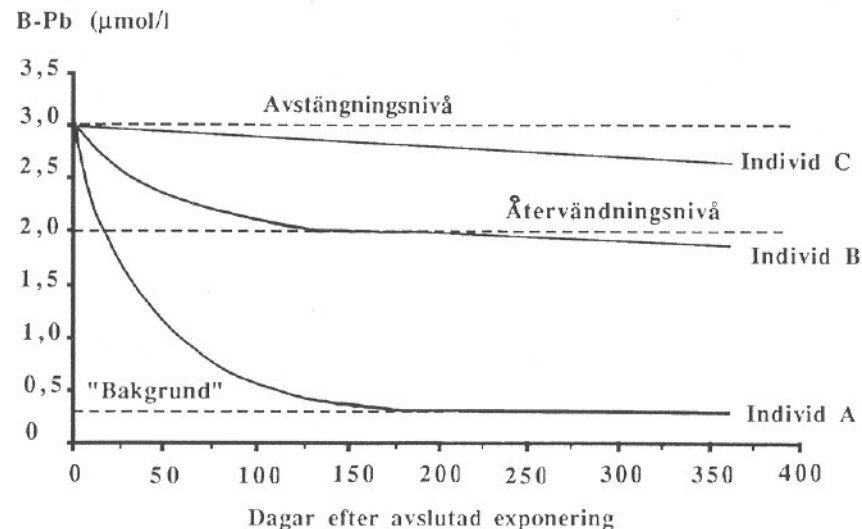
Traditionellt ges blodblyhalter i $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ($\mu\text{g}/\text{dl}$). Detta sätt att uttrycka koncentrationer är dock på väg att försvinna. Sålunda används, i detta dokument, $\mu\text{mol}/\text{l}$ ($1\ \mu\text{mol}/\text{l} = 207\ \mu\text{g}/\text{l}$; $200\ \mu\text{g}/\text{l} = 0,96\ \mu\text{mol}/\text{l}$).

3.7.1.2. Kinetik

Hos individer utan yrkesmässig exponering kan blyhalten i helblod vara förvånansvärt stabilt över tiden (197). Efter en ökning av exponeringsintensiteten ökar blyhalten i blodet gradvis och ger vanligtvis en jämvikt ("steady state") efter veckor till månader (152,255,315,401,447,546,785). Efter en kraftig exponering kan dock halten tiodubblas inom några få timmar (199,696).

Som nämnts ovan (Avsnitt 3.5.4), minskar blodblyhalten efter avslutad exponering. Den *initiala* minskningen är relativt snabb, varefter minskningen går långsammare (Fig. 4). Hos vuxna är den genomsnittliga sänkningshastigheten förenlig med en initialfas med en halveringstid på ca en månad, såvida hänsyn tas till en andra långsam fas (8,137,199,315,395,400,401,467,549,570,638, 700,734).

Elimineringsdata på bly från helblod, efter det att exponering upphört, antyder en interindividuell variation (549,700,734), som överstiger variationen p g a osäkerheten i beräkningen av de sanna lutningarna. Det finns vissa indikationer på att elimineringshastigheten kan sjunka med ökande ålder (356,700). Vidare kan elimineringen av blodbly minska hos individer med njurskada (356). Vid behandling med det kelaterande ämnet CaNa_2EDTA , är blodblyets halveringstid endast ungefär en vecka (356), vid behandling med en kombination av CaNa_2EDTA och hemodialys endast ett par timmar (500,741; men inte med enbart dialys). De få data som finns tyder också på att halveringstiden i blod är något längre hos spädbarn och barn (664,691,759). Den *långsamma fasens* eliminationshastighet har en halveringstid på ca ett halvt decennium hos vuxna, även här med interindividuell variation (693). Analys med en-kompartimentkinetik kan således ge en fullständigt felaktig bild på blodblykinetiken. Troligen



Figur 4. Minskning av blodbly (B-Pb) efter avslutad yrkesmässig exponering. Det har antagits att arbetare har placerats vid ett blodblyvärde på $3,0\ \mu\text{mol}/\text{l}$ ("avstängningsnivå"). Individ A har en mycket låg skelettbybelastning, individerna B och C har skelettbybelastningar som ger blodblyhalter på $1,8\ \mu\text{mol}/\text{l}$ respektive $2,7\ \mu\text{mol}/\text{l}$. Ett blodblyvärde på $2,0\ \mu\text{mol}/\text{l}$ har även indikerats ("återvändningsnivå"). Ett "bakgrunds"-blodblyvärde, orsakat av icke yrkesmässig exponering, på $0,3\ \mu\text{mol}/\text{l}$, har antagits. Beräkningarna är baserade på data från Schütz et al (698); det har antagits att elimineringen har två komponenter med halveringstider på 30 dagar (mjukdelsvävnad) respektive 5 år (skelett).

I Sverige gäller, f.o.m. 930101, en avstängningsnivå för män och kvinnor under 50 år på $2,5$ resp. $1,5\ \mu\text{mol}/\text{l}$. Återvändningsnivån är $< 2,0$ resp. $1,2\ \mu\text{mol}/\text{l}$ (43a)

har den långsamma eliminationen av två komponenter, en med en halveringstid på ca ett år och den andra på ca 10 år (549). En liknande eliminationshastighet kan antas föreligga hos barn, trots begränsade data (518).

Den långsamma fasen är beroende av frisättningen av bly från skelettet till blodet (152,549,700,734). Detta leder till en endogen blyexponering, som är beroende av skelettets blypool (152,153,698,700), och som kan vara bådeansenlig och långvarig (14,152,153,170,298,546,624,698,700,734).

I en grupp blyarbetare motsvarar den långsamma fasens påverkan ett genomsnitt på $1,8\ \mu\text{mol}/\text{l}$, ca 64% av den totala blodblyhalten, och den sträckte sig ända upp till $2,7\ \mu\text{mol}/\text{l}$ (700,734). Den relativa betydelsen av skelettbypoolen

är naturligtvis beroende på den senaste tidens upptag. Således är fraktionen vanligtvis högre hos pensionerade arbetare än hos aktiva (8,700). Hos individer utan yrkesmässig blyexponering har fraktionerna uppskattats till 10-70% (136,357,488,489). Troligen är den verkliga siffran närmare 70 än 10%. Hos barn, som har en omsättning av skelettet som är ca 10 gånger snabbare än hos vuxna, borde betydelsen av skelettblyet vara avsevärt mycket större; problemet har dock ej studerats.

Den endogena exponeringen från skelettpoolen och således även blodblyhalten, kan öka under perioder med nedbrytning av skelettet, såsom graviditet och, framförallt, laktation (djurexperiment: 114; humandata: 489,664,718,778) och menopaus (720; se Avsnitt 3.7.1.2). Hos blyarbetare kan nedbrytningen av ben teoretiskt orsaka en avsevärd exponering (8). Det har to m hävdats att omfattande nedbrytning av skelettet hos blyarbetare, t.ex. bentumörer (316,691) eller progressiv osteoporosis (710), har orsakat endogen blyförgiftning.

Eliminationsmönstret för blodbly efter avslutad yrkesmässig exponering beror på skelettblybelastningen samt bakgrunds-nivån av icke yrkesmässig exponering (569,700). Om en arbetare förflyttas vid en blodblynivå på 3,0 $\mu\text{mol/l}$ och bakgrundsexponeringen och skelettblyhalten är låg (kort duration och/eller låg yrkesexponeringsintensitet) kan han nå 2,0 $\mu\text{mol/l}$ redan efter ungefär tre veckor (Fig. 4). En arbetare med en skelettblybelastning som ger upphov till ett blodblyvärde på 1,8 $\mu\text{mol/l}$ skulle uppnå 2 $\mu\text{mol/l}$ efter ungefär 5 månader, medan det hos en med en skelettbelastning på 2,7 $\mu\text{mol/l}$ skulle ta flera år. Uppskattningarna är baserade på data från Schültz et al (698); man har därvid antagit att elimineringen har två komponenter med halveringstider på 30 dagar (mjukdelsvävnad) respektive 5 år (grovt medelvärde för de två skelett-kompartiment).

I epidemiologiska studier av långtidseffekt av blyexponering är användningen av den tidsintegrerade blodblyhalten som ett exponeringsindex en möjlighet (152,268,270,271,365,698,700).

3.7.1.3. Referensvärden

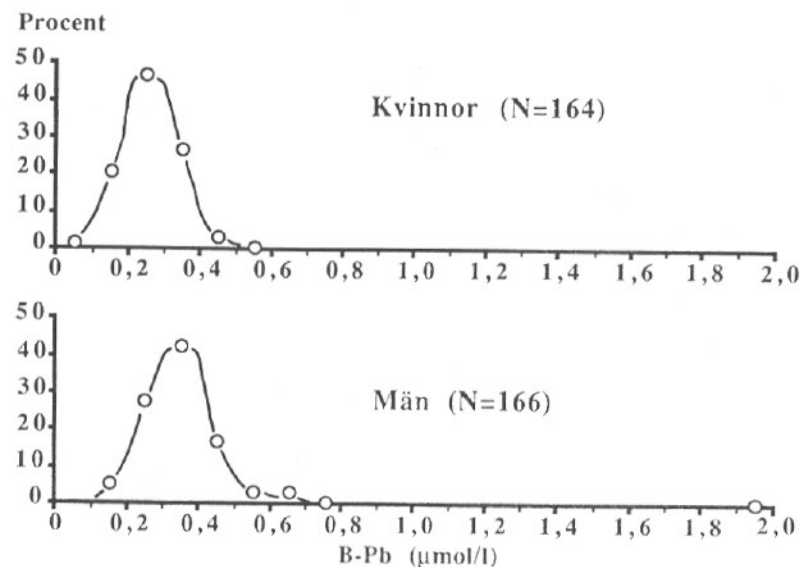
Man har beräknat att blodblyhalten hos den tidiga, preindustriella människan var endast i storleksordningen 0,025 $\mu\text{mol/l}$ (608).

Idag varierar blodblyhalten hos individer utan yrkesmässig exponering med ålder (barn, har högre nivåer än vuxna; för data se ref. 135), kön (män har högre halter än kvinnor; kvinnor har högre värden efter menopausen än före; 753), dryckes- och rökvanor (de som dricker och röker har högre halter; 214) samt bostadsort.

I områden utan industri och trafik är den genomsnittliga halten omkring 0,15-0,25 $\mu\text{mol/l}$ (614,620).

I Sverige är den genomsnittliga halten omkring 0,4 $\mu\text{mol/l}$ hos män och 0,3 $\mu\text{mol/l}$ hos kvinnor (Fig. 5; 20,94,110,214,261,765). Hos barn är blodblyhalten lägre, i genomsnitt ungefär 0,2 $\mu\text{mol/l}$ (21,48,307,694,700,737). Hos barn har de som är yngre än några år en högre halt än äldre barn (135,804,806).

Liknande resultat har uppmätts i andra delar av Skandinavien (157,474,513, 576). I Danmark förekom en årstidsvariation, med ett vintermaximum (576).



Figur 5. Blodblyhalter 1984 hos vuxna (ålder 20-66) från Blekinge, Sverige. Data från Svensson et al (765), med tillägg. Genomsnittshalten hos kvinnor är 0,27 $\mu\text{mol/l}$ (geometriskt medelvärde 0,26; median 0,26; 95% 0,53; variationsområde 0,10-0,58), hos män 0,37 $\mu\text{mol/l}$ (geometriskt medelvärde 0,35; median 0,34; 95% 0,58; variationsområde 0,14-2,0). Männerna med de högsta halterna hade yrkesmässig exponering som bilmekaniker.

I andra områden kan halterna bli avsevärt mycket högre, upp till i genomsnitt 1 $\mu\text{mol/l}$ (261). I vissa populationsdata har en femtedel haft halter över 1,5 $\mu\text{mol/l}$ (484).

Blodblyhalten sjunker snabbt med tiden i många länder (Avsnitt 2.1.4).

3.7.1.4. Förhållanden mellan blyexponering och blodblyhalter

I en lång serie av, både experimentella och epidemiologiska, studier har man ägnat sig åt förhållandet mellan blyexponering och blyhalter i blod. Åtskilliga detaljerade översiktsartiklar har publicerats (112,135,136,138,219,327,803).

Området är långtifrån enkelt. Som nämnts ovan (Avsnitt 2), kan exponering ske från olika källor: luft, föda och dricksvatten. Särskilt hos barn kan även bly i utomhusdamm, husdamm och jord vara viktigt.

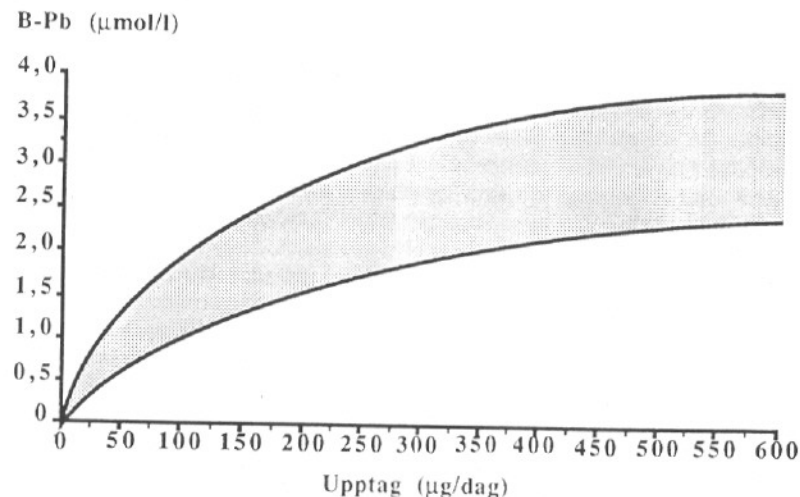
Samtida beräkningar av alla dessa faktorer har aldrig gjorts i en och samma studie. Vidare har man i studier där exponering via inhalation mätts, vanligtvis använt allmän luftprovtagning ("area sampling") i stället för personlig provtagning i andningszonen. Detta kan ge upphov till problem, t.ex. p g a skillnaden i luftblyhalter utanför och inuti hus. Vidare påverkas absorptionen av partikelstorleken och aerosolens löslighet samt av lungventilationen. På motsvarande sätt är provtagningen av föda och dricksvatten inte särskilt lätt. Intag kan ske via kontaminering av händer med vidare transport av bly till magtarmkanalen genom "mouthing behaviour" (särskilt hos barn), eller indirekt via kontaminering av födan. Cigaretter och piptobak kan också vara kontaminerade, direkt eller genom smutsiga händer, och blyet kan inhaleras som en finpartikulär aerosol vid rökning.

Generellt sett har dock de publicerade studierna visat en korrelation mellan absorption av bly, via både inhalation (112,135,327,346b,810) och magtarmkanalen (110,566,716,799) eller båda vägarna (443). I båda fallen är förhållandet ickelinjärt med en långsammare ökning av blodbly när absorptionen ökar.

UK Royal Commission on Environmental Pollution (803) har, på basis av en genomgång av tillgänglig information av Chamberlain (138), sammanfattat förhållandet mellan den totala mängd bly som tas upp av kroppen och blodblyhalten hos vuxna människor (Fig. 6). Slutsatserna överensstämmer med senare information. De flesta data kommer från populationsstudier, i vilka blodblyhalten hos individer eller grupper korrelerades med lokalt uppmätt blykoncentration i luft och vatten, experiment i vilka frivilliga exponerades för en kontrollerad luftblykoncentration och deras blodblyhalter mättes, samt studier av blybalansen hos individer, genom uppskattning av tillskottet från luften och mätning av blyintaget genom föda och dryck. Det är för närvarande inte möjligt att beskriva kurvans exakta form; tolkningen av den tillgängliga informationen uppvisar också en avsevärd spridning.

I Sverige är intaget via födan ca 30 µg/dag och via vattnet <1 µg/dag, av vilket ca 15% absorberas (Avsnitt 3.1.2.). Blyhalten i omgivningsluften är 0,1 µg/m³ eller mindre, med en stor finpartikulär fraktion (Avsnitt 3.1.1.2); det kan antagas att 50% absorberas, grovt räknat (Avsnitt 3.1.1.1.). Ventilationen hos en vuxen man antas i allmänhet vara 20 m³/dygn, vilket motsvarar ett totalt upptag på ungefär 5 µg/dygn. I populationsstudier är det genomsnittliga blodblyvärdet hos svenska män ungefär 0,4 µmol/l (Avsnitt 3.5.1.3.), vilket ligger inom det område som angivits i Fig. 6.

Inom industrin har det stora antalet studier som behandlat förhållandet mellan luft och blodbly endast visat svaga korrelationer (346b,410,647,810). Det kan bero på bristen på relevanta luftmätningar (tid, plats för provtagning, partikelstorlek och löslighet). Särskilt fördelningen av partikelstorlek är viktig för absorptionen (263). Vidare är betydelsen av en viss yrkesmässig exponering beroende på bakgrundsexponeringen från föda, dryck och omgivningsluft. WHO (843) antog att en ökning på 10 µg/m³ vid lufthalter på upp till 50 µg/m³ (ospecificerad partikelstorlek) och exponering under 40 timmar/vecka, orsakar en ökning av blodblyhalten på = 0,25 µmol/l. Detta är i ungefärlig samklang med andra estimat (346b,810). Detta stämmer i princip också med sambandet i Fig. 6,



Figur 6. Förhållandet mellan totala upptaget av bly och blodblyhalten (B-Pb) hos vuxna (modifierad från U.K. Royal Commission on Environmental Pollution, ref. 803). Den avsevärda spridningen av möjliga tolkningar av den tillgängliga informationen visas.

om man antar att ventilationen är omkring 10 m³/arbetsshift, blyinnehållet i födan är 100 µg/dag (relevant för många länder), intaget via vatten 1 µg/dag, av vilket 15% absorberas, blyhalten i omgivningsluften 0,1 µg/m³, andningen utanför arbetet 12 m³, av vilket lungan absorberar 50% (d v s bakgrundsopptaget är = 15 µg/dag), och om absorptionen av luftbly i den yrkesmässiga omgivningen är 30% (större genomsnittlig partikelstorlek än i den allmänna omgivningen). Effekten av den yrkesmässiga exponeringen är något större i det lägre området, något lägre i det övre området. I Sverige, där bakgrundsopptaget är lägre (ungefär 5 µg/dag), skulle den allmänna påverkan vara något högre.

Det finns emellertid stora skillnader i exponeringsmönstret och interindividuella variationer i blymetabolismen. Sålunda skulle, enligt en beräkning (810) med användning av en teoretisk modell, vid en tidsavvägd genomsnittlig lufthalt på 25 µg/m³ (5% av tiden över 50 µg/m³), 0,5% av arbetarna ha blodhalter över 3 µmol/l och 2/3 under 2 µmol/l. Detta överensstämmer med data som givits i Fig. 6.

Vad gäller upptag (i den allmänna omgivningen) av spädbarn och barn, är informationen sparsam, men den motsvarande blodblyökningen tycks vara brantare än hos vuxna, både med avseende på exponering via magtarmkanalen (799) och inhalation (112).

3.7.1.5. Förhållandet mellan blodblyhalt och respons.

Vid beräkningar av exponering/respons förhållandet, används ofta blodbly som en indikator på exponering. Detta leder till två problem. För det första, p g a ovan

diskuterad icke-linjäritet hos blodbly, är förhållandet mellan blodbly och åtminstone vissa effekter inte linjär. Detta gäller för effekter på hem-metabolismen (se Avsnitt 10.3). För det andra, finns det uppenbarligen en ansevärd interindividuell variation i effekter vid olika blodblyhalter. Således kan individer i vissa fall drabbas av förgiftning vid låga blodblyhalter (789), medan andra kan ha extremt höga blodblyhalter men få symptom (139). Anledningen är inte klar; det kan bero på variationer i bindningen av bly i de röda blodkropparna, eller på en ärftlig skillnad i hemmetabolismen (Avsnitt 3.6). Trots allt är den bästa informationen om dos/responsförhållanden för bly baserade på exponeringsdata i form av blodblyvärden, framförallt beroende på tillgång till omfattande information (se Avsnitt 10).

3.7.2. Blyhalt i urin

Som nämnts ovan utsöndras bly i urinen. Därför har blyhalter i urinen använts för biologisk monitorering av blyexponering och risk, särskilt vid yrkesmässig exponering.

Efter en ökning av blyexponeringen, stiger blyhalterna i urinen gradvis, för att nå ett ungefärligt "steady state" efter veckor (315,401,785). Ökningen är snabbare än den av blodbly (315,460). Som nämnts ovan (Avsnitt 3.4.1), finns det en icke-linjär relation mellan blyhalter i urin och helblod, men med en avsevärd interindividuell variation i blyutsöndringen via urin vid ett visst blodblyvärde.

Efter en minskning av blyexponeringen sjunker blyhalten i urinen (315,401, 733), men den förblir förhöjd under en lång tid. Vid samma blodblyvärde, har kvinnor högre urinblyhalter än män (519,654).

Blyhalten i urinen beror på urinens flödes hastighet, vilken kan variera avsevärt. Vid ett högt urinflöde, är halten lägre än vid ett lågt. Detta kräver en korrektion. Ett sätt att ta hänsyn till detta är att relatera utsöndringen till tiden; ofta har 24 timmars urinprover använts. Detta är emellertid opraktiskt, eftersom all urin inte alltid samlas, och eftersom behovet att samla under arbetstiden leder till en ökad risk för kontamination. Sålunda kan prover utsöndrade under en specificerad period utanför arbetstiden användas. De kan relateras till tiden; som alternativ har en korrektion för urinflödes hastigheten föreslagits (31,42). Emellertid används ofta stickprov. Då bör blyinnehållet korrigeras för graden av utspädning av urinen. Detta är naturligtvis särskilt viktigt när man relaterar blyhalter till koncentrationer av en effektparameter i urin. Korrektion kan göras genom att räkna om blyhalten till en viss urindensitet (vanligtvis 1,020) eller genom att relatera blyhalten till urinosmolariteten. Som ett alternativ kan blyinnehållet relateras till kreatininhalten i urin. Detta är särskilt användbart vid glukosuri. Trots att de är användbara, kompenserar dessa korrektioner inte fullt för variationer i urinflödes hastigheten (11,31,32,42). Problemen är särskilt stora i mycket utspädd (densitet <0,010; kreatinin <0,3 g/l) och mycket koncentrerad (densitet >0,010; kreatinin >3 g/l) urin (11,822).

3.7.3. Effekter på hemmetabolismen och erytrocyterna

Oorganiskt bly har en hämmande effekt på åtskilliga steg i den reaktionskedja som leder till bildningen av hem (Fig. 7, Avsnitt 5.2). Dessa abnormaliteter kan användas för biologisk monitorering.

3.7.3.1. Delta-aminolevelinsyradihydratas-aktivitet

Som kort nämnts ovan (Avsnitt 3.6), hämmar bly aktiviteten i enzymet ALAD (=porfobilinogensyntetas), vilken kan bestämmas i röda blodkroppar (342). ALAD-aktiviteten bestäms som mängden porfobilinogen (PBG) som bildats per tidsenhet i närvaro av ett överskott av delta-aminolevulinsyra (ALA). Analysen kräver ingen dyr utrustning, men bestämningarna bör utföras inom ett par timmar efter provtagning (695).

En hämning kan påvisas vid exponeringar som är associerade med mycket låga blodblyhalter (omkring 0,5 $\mu\text{mol/l}$) och den är direkt parallell i tid till förändringar i blodblyhalten (82,556,696). Det tycks finnas ett närmare samband mellan hemsyntes och blodbly än med plasmably (129,580), troligen på grund av en bättre överensstämmelse i kinetik i det förra fallet.

Vid blyexponering tycks det förekomma en kompensatorisk ökning av mängden av ALAD-enzym (82). Aktiviteten kan delvis återställas in vitro genom tillsats av t.ex. zink, vilket tillåter en utvärdering av den verkliga graden av hämning. En nackdel med ALAD som exponeringsindex är att total hämning föreligger redan vid blodblyhalter på ca 3,0 $\mu\text{mol/l}$.

Det finns ett sällsynt ärftligt tillstånd som innebär en hämning av ALAD-aktiviteten (Avsnitt 3.6). Det förekommer genetisk polymorfism för ALAD. Emellertid är responsen på bly hos blodkroppars-ALAD-aktivitet oberoende av ALAD-fenotypen (888).

ALAD-aktiviteten kan påverkas av några få andra metaller samt av alkoholförgiftning (Avsnitt 3.6). Normal ALAD-aktivitet kan ses hos individer med retikulocytos även vid blyexponering (12).

Hos råttor är hjärnans ALAD parallell med aktiviteten i perifert blod (512). Hos människa finns det ett samband mellan ALAD i blodkroppar och lever (702).

3.7.3.2. Delta-amino-levulinsyra

Hämningen av ALAD leder till en metabolisk blockering, med ackumulering av ALA i blodplasma, vilket i sin tur leder till en utsöndring av metaboliten i urinen (176,320,703). Vidare orsakar bristen på hem en induktion av ALA-syntetas (det hastighetsbestämmande enzymet) i levern, vilket resulterar i en ökning av ALA-produktionen. Det föreligger en fördröjning på endast ett par timmar efter ändringar i blyabsorptions hastigheten (696). Halter av ALA i urinen (U-ALA) har använts flitigt för biologisk monitorering av blyexponering.

Det föreligger ett icke-linjärt förhållande mellan blodbly och U-ALA (14,696, 843), troligen beroende på det icke-linjära uppträdande hos blodbly som diskuterats ovan (Avsnitt 3.2.1. och 3.7.1.4). Efter avslutad exponering, är U-ALA förhöjt under en lång tid, proportionellt till blodblyhalten (14).

Den klassiska metoden för bestämning för ALA utvecklades av Mauzel och Granik (5,696). Den differentierar inte mellan ALA och aminoacetone, vilket emellertid endast har betydelse vid marginella ökningar av ALA. Det finns många modifieringar av metoden (696). En mycket mer specifik metod, som använder vätskekromatografi (HPLC), har nyligen publicerats (770).

Det tycks vara en avsevärd interindividuell variation i utsöndringen av metaboliterna vid samma blyabsorption. Om man använder urinalterna måste dessa korrigeras för utspädning av urinen genom att relateras till kreatinin eller en

definierad densitet. Alternativt kan den anges till en definierad tidsperiod. Det finns även andra problem. Sålunda ökar ALA vid hepatiskt porfyri (481; Avsnitt 3.6).

3.7.3.3. Koproporfyrin

Blyexponering orsakar en hämning av koproporfyrioxidas (806). Detta leder till en ackumulering av koproporfyrin (CP) och utsöndring av denna metabolit i urinen (826). Koncentrationen av CP i urin (U-CP) har tidigare använts i stor utsträckning för biologisk monitorering av blyexponering. Analys av CP i urin sker vanligtvis genom extraktion med dietyleter eller etylacetat/ättiksyra och fotospektrometrisk bestämning efter oxidation. Nyligen har en mycket mer specifik metod, som använder HPLC, publicerats (578).

Koproporfyrinuri kan också orsakas av ett antal av ärftliga (erytropoetisk protoporfyri) och förvärvade tillstånd, t.ex. alkoholintoxikation (781). Korrekationer för urinflödes hastigheten behandlas under Avsnitt 3.7.2.

3.7.3.4. Protoporfyrin

Bly hämmar också ferrochelatas (hemsyntetas). Vidare interfererar bly med den mitokondriella energimetabolismen, vilken är nödvändig för att reducera järn (Fe(III) till Fe(II)) före inkorporering i porfyrieringen (806).

Dessa effekter orsakar en ackumulering av protoporfyrin (PP; zinkprotoporfyrin=ZPP; fri erythrocytoproporfyri=FEP) i de röda blodkropparna (826). Dessa förändringar används i stor utsträckning för biologisk monitorering av blyexponering (293,450,693; Fig. 8; 806,857).

Det finns ett icke linjärt förhållande mellan blodbly och ZPP, troligen framförallt p g a det icke linjära uppträdandet hos blodbly, som diskuterats ovan (Avsnitt 3.2.1, 3.7.1.4).

Vissa metoder mäter specifikt PP IX, medan andra inte skiljer mellan PP, CP och uroporfyriener. Det är emellertid av begränsad praktisk betydelse, eftersom mer än 90% av totalt FEP i röda blodkroppar är i form av PPIX. Vid blyexponering förekommer PPIX i de röda blodkropparna som ZPP, vilket kan bestämmas genom en fluorimetrisk metod, som är specifik, enkel och snabb, och som endast kräver små mängder blod (293,693,852).

En fördel är effektens tidsmönster; den integrerar exponeringen över flera månader. Halten påverkas av de röda blodkropparnas livscykel, vilken är cirka 120 dagar. Efter en ökning av exponeringen, ökar halten långsammare än blodblyhalten och efter det att exponeringen upphört, minskar halten långsammare än blodblyhalten (355,447,679,857). Efter avslutad exponering uppnås gradvis en ny jämvikt ("steady state"); vid detta föreligger en protoporfyri-ökning, vilken är ungefär proportionell mot blodblyhalten (14,169).

Dessutom finns det vissa indikationer på att erythrocytoproporfyrihalten korrelerar bättre med vissa effekter på njurfunktionen (491) och nervsystemet (289,452), än blodblyhalten. Huruvida detta beror på det tidsmönster som diskuterats ovan, eller på det faktum att protoporfyrihalten återger en metabolisk effekt och inte endast en ackumulering av bly, är inte känt.

Men det finns problem i samband med erythrocytoporfyriener som ett mått för biologisk monitorering, både i analysen (820) och i tolkningen av resultat.

Järnbrist orsakar således en ökning av erythrocytoproporfyri (144,321,482,497, 857), vilket kan vara ett problem, särskilt hos kvinnor, dock sällan observerat hos friska manliga arbetare. Vidare tycks den interindividuella variationen vid en viss blyabsorption vara avsevärd, vilket resulterar i en låg sensitivitet och specificitet hos vuxna (324) och hos barn (482,504,613,792), särskilt vid låg exponering. Sålunda är en mätning före exponering betydelsefull. En sällsynt medfödd rubbning i metabolismen, erytropoetisk protoporfyri, orsakar en tydligt förhöjd erythrocytoproporfyrihalt (781). Vidare kan hemoglobinsjukdomen β -talassemi påverka förhållandet mellan blodbly och protoporfyrihalter (Avsnitt 3.6).

3.7.3.5. Pyrimidin 5'-nukleotidas

Bly hämmar aktiviteten hos enzymet pyrimidin-5'-nukleotidas (P5N), vilket förekommer i den röda blodkroppens cytosol och katalyserar den hydrolytiska defosforyleringen av pyrimidin-5'-monofosfat (23,78,164,371,372,519,670,786, 816). Minskningen är proportionell till blodblyhalten. Minskningen av P5N i relation till blodbly är icke linjär; den startar redan i blodblyområdet 0,5-1,0 $\mu\text{mol/l}$ och fortsätter upp till ungefär 5 $\mu\text{mol/l}$.

P5N-aktiviteten är relativt stabil i prover som förvaras i kylskåp (372,670). P5N har använts i flera studier som ett index på blyexponering. Vidare har pyrimidin och pyrinnukleotider i erythrocyter föreslagits som mått på blyexponering (668).

3.3.3.6. Andra indikatorer

Blyexponering resulterar i retikulocytos och basofilt punkterade erythrocyter i perifert blod (806). Vidare kan cirkulerande erythrocyters livscykel förkortas (Avsnitt 5.2). Den kombinerade effekten av bly på hemsyntesen och på blodkropparnas livscykel resulterar i anemi. Ingen av dessa indikatorer är adekvat för biologisk monitorering, eftersom de representerar sjukliga effekter.

3.7.4. Andra indicies

3.7.4.1. Fekal blyutsöndring

Utsöndring av bly i faeces kan användas som ett index på blyintag via födan (110). P g a uppenbara praktiska svårigheter har detta dock sällan använts.

3.7.4.2. Hårblyhalter

Bly inkorporeras i hår (637). Flera studier har visat en korrelation mellan blyhalter i blod och hår (802). Analys av ett hårstrå (291) kan ge ett tidsintegrerat index på exponeringen åtskilliga månader bakåt i tiden. Huvudhår har använts för biologisk monitorering för blyinnehållet i kroppen vid den tid då den undersökta delen av det analyserade håret bildades.

Det föreligger emellertid problem. Blyhalter i hår hos en individ kan variera, till och med mellan hårstrån som erhållits från samma område på huvudet. Vidare kan nivåerna i individer med liknande exponering variera med kön och hårfärg. Dessutom är halten i hår ett resultat inte bara av endogen inkorporering utan även av extern kontamination, vilken naturligtvis kan vara betydande, särskilt hos individer som bor nära blyemitterande industrier och hos blyarbetare (291). Följaktligen har många författare försökt att tvätta håret före analysen för att bli

av med kontamineringen. Tvättningen kan emellertid orsaka förlust av endogent bly. Även tvättning av håret medan det sitter på den exponerade individens huvud kan orsaka en förlust av endogent bly, vilket då är mer uttalat i långt hår, som har tvättats flera gånger och leder därigenom till en felaktigt låg uppskattning av kroppsbördan vid tidpunkten för hårets bildning. På dessa svårigheter, har blyhalten i hår, trots dess uppenbara fördelar genom enkelheten vid provtagningen och dess karaktär av ett tidsintegrerat index, inte fått mer än en begränsad användning (776).

3.7.4.3. Tandblyhalter

Bly inkorporeras i tänder. Blyhalten i tänder har använts som ett index på blyexponering, särskilt de tappade mjölk tänderna hos barn (105,295,300,537, 545,569,739). Men metoder har också utvecklats för bestämning av bly i tänder in situ (95). Tandblyhalten kan kanske vara ett kumulativt index på blyexponering från den prenatala perioden, när tänderna bildas, fram till tidpunkten för tandfällningen (802). Det föreligger en dålig korrelation mellan blyhalter i blod och tänder, troligen på grund av deras olika tidsperspektiv. Det finns emellertid problem. Inom en tand, är det en avsevärd skillnad i blyhalt mellan emalj samt primärt och sekundärt dentin. Blyhalten i tänder är antagligen inte ett idealt tidsintegrerat exponeringsindex, eftersom inkorporeringen är högst i samband med den prenatala bildningen av tanden, och mycket lägre senare. Det är dock möjligt att cirkumpulpa dentin kan ackumulera bly kontinuerligt (303). Vidare har man observerat avsevärda variationer i tandblykoncentration hos samma barn, särskilt när tänderna är av olika typer, eller från olika käkar. Dessutom är det svårt att göra ett homogent från en tand och att göra detta utan förluster, och interlaboratorievariationer har rapporterats vid analyser av bly i tänder.

Blyhalter i tänder har vissa praktiska begränsningar vid användning för biologisk monitorering. Emellertid kan de användas, kanske särskilt som ett index på integrerad exponering under den prenatala och det tidiga extrauterina livet hos grupper av individer, under förutsättning att provtagning och analys är väl kontrollerade.

3.7.4.4. Skelett blyhalter

Det är möjligt att använda skelett blyhalten som ett index på exponering. Den reflekterar tidigare exponeringar.

Inom arkeologin har analys av ben från gravar använts för att bestämma den historiska blyexponeringen (7,50,51,288,293,297,304).

Vidare har benblyhalter vid obduktion använts inom epidemiologisk forskning som ett index på exponering (339,376).

Hos barn som är kraftigt exponerade för bly utvecklas röntgenologiska blylinjer i de metafysiära ändarna av växande ben (93,640). I en del fall har skelett blyhalten bestämts i benbiopsier från höftben (68,253,281,489,638,818,841), kotor (698,699) och till och med skallben (376). Men detta är naturligtvis inte en praktisk möjlighet för biologisk monitorering.

Blyhalten i ben kan emellertid också mätas in vivo med röntgenfluorescens (XRF)-teknik (357). Bestämningar har utförts genom mätning av K röntgenstrålar

på fingerben (8,9,151-153, 180,209,625,736a,777), skenben (44,68,144,217,268, 270,271,312,391, 528a,549,659,701, 747-750,774,818,834,856), hälsen (268,270,271, 749, 750,774, 784) armbågsben (231a), bröstben (231a), eller tinningben (743). Mätningarna tar ungefär en halvtimme och ger en låg radioaktiv stråldos.

På skenbenet, har både L röntgenstrålning, som mäter blyhalten i ytliga ben (180,659,660,856) och K röntgenstrålning, som mäter bly i djupare delar av benet (44,68,144,217,268,270,271, 391,378a,701,747-750,774,818,834) använts.

Detektionsgränsen i fingerben är ungefär 20 µg/g våtvikt, vilket är mycket högre än de halter som finns hos individer utan särskild exponering (698), men tillräcklig för användning i yrkesmässig miljö (8,9,152,153,548) och vid andra särskilda exponeringar (209,625). Vid mätningar i skenben är detektionsgränsen ungefär densamma (747-750). Mätfelet i fingerben är ungefär 15% (variationskoefficienten), vilket är tillräckligt i många sammanhang.

Som framhållits ovan (Avsnitt 3.2.3), sker det hos blyarbetare en ökning av skelett blyhalter med ökande exponeringstid (152,698,736), trots att den inter-individuella variationen i benblykoncentration vid en specifik exponeringstid är avsevärd. Denna variation är, åtminstone i stor utsträckning, beroende på skillnader i exponeringsintensiteten och sålunda även blyabsorptionen hos individer som arbetar i olika arbetsmiljöer. Skelett blyhalten är därför mycket bättre relaterad till blodhalten integrerad över tiden för den yrkesmässiga blyexponeringen.

Som nämnts ovan (Avsnitt 3.2.3), skiljer sig omsättningshastigheten för bly mellan olika delar av skelettet. Den är avsevärt mycket snabbare i trabekulärt ben än i kortikalt ben (698). Omsättningshastigheten för bly i fingerben, vilket innehåller både trabekulärt och kortikalt ben, motsvarar en halveringstid på drygt ett decennium (153,549). Detta betyder att ett jämviktstillstånd ("steady state") uppnås efter några decennier i denna bentyg (736). Fingerbenets blyhalt kan således antas ge en bild av den tidsintegrerade blyabsorptionen under ett par decennier bakåt i tiden. Det är möjligt att användningen av ett mer typiskt kortikalt ben, såsom skenben (747-750), kan ge en bild av blyexponeringen till och med längre bak i tiden. Men den möjligheten återstår att undersöka.

3.7.4.5. Blymobiliseringstest

Bly kelateras av bl.a. CaNa₂EDTA och D-penicillamin (se även Avsnitt 3.2.4). Om dessa substanser ges, ökar blyhalten i plasma under några få timmar (CaNa₂EDTA; 26) och utsöndringen i urin ökar (24 timmars utsöndring cirka 10 gånger; 38), vilket kan användas för biologisk monitorering av blyexponering och risk för förgiftning. CaNa₂EDTA (624,772) är ett mer potent kelaterande agens än penicillamin, och har således använts mer frekvent, men å andra sidan, måste den ges parenteralt, medan penicillamin kan ges oralt (176,574,699). Båda föreningarna har biverkningar vid långtidstillförelse, men inga sådana har rapporterats vid engångsdoser.

CaNa₂EDTA ges antingen som en intravenös infusion (104,170), eller som en enda eller två gånger upprepad intramuskulär injektion (148,499), i det intramuskulära fallet blandat med prokain för att minska smärtan. Den administrerade dosen har varierat avsevärt, men är vanligtvis omkring 25 mg/kg kroppsvikt.

Dosen av kelaterande agens är nästan fullständigt utsöndrad inom 24 timmar från injektionen, och urin samlas därför vanligtvis under denna period. Emellertid orsakar den långa perioden för urinsamling avsevärda problem hos icke hospitaliserade individer. Det har visats att en period på 3-8 timmar är tillräcklig (26,499,699,743). Resultatet (kelaterat bly) uttrycks antingen som den totala mängden av bly utsöndrad under den definierade tidsperioden eller som mängden bly som utsöndrats i relation till mängden av kelaterande agens som tillförts.

Efter en ökning av blyexponering, sker en gradvis ökning av kelaterbart bly, vilket uppnår en jämvikt ("steady state") efter cirka ett år (104). Formen på ackumuleringskurvan liknar den för blodbly, men tycks böja av senare. Det finns en korrelation mellan blodbly och kelaterat bly; ökningen av kelaterbart bly över blodbly är exponentiell (34,38,148,699,774,856). Om inte detta tas i beaktande kan man dra felaktiga slutsatser (14). Det kelaterade blyet är korrelerat till urinbly (38,699).

Efter avslutad infusion fylls den kelaterbara blypoolen på från den icke kelaterbara poolen med ungefär 20% under de första 24 timmarna. Under CaNa₂EDTA infusion, sker det en övergående minskning av ALAD-aktivitet i blodkropparna (379). Efter avslutad blyexponering, kvarstår det kelaterbara blyet förhöjt under flera år (14,170,624,699).

Det har hävdats att kelaterat bly är ett bättre index på den metaboliskt aktiva blypoolen än blodbly. Anledningen till detta är huvudsakligen det linjära förhållandet till urinutsöndringen av ALA (Avsnitt 5.2). Vidare har associationer med njursvikt (66,67,178,179,836; Avsnitt 5.3) och neurofysiologiska effekter (39; Avsnitt 5.1) publicerats.

Blymobiliseringstester är alltför komplicerade för att användas i rutinmässig biologisk monitorering. Testerna ger oftast mycket litet information utöver den som erhålls genom bestämning av blodblyhalten. Det kan emellertid vara till viss hjälp hos individer som har haft en tidigare blyexponering, men som nyligen har drabbats av endast låg exponering. I dessa kan blodblyhalten kanske vara endast något förhöjd, medan mobiliseringstestet kan vara signifikant förhöjt. Dess huvudanvändning har varit hos barn med misstänkt eller hotande blyförgiftning, huvudsakligen för att bestämma huruvida en förlängd terapi med kelaterande agens bör startas eller ej. Hos individer med nedsatt glomerulär infiltration är utsöndringen av det kelaterande ämnet mycket fördröjd (226); mild njurin-sufficiens tycks inte påverka utsöndringen (743). Sålunda krävs urinprovtagning under flera dagar. Då ökar den totala inducerade blyutsöndringen, som ett resultat av den långsammare utsöndringen av CaNa₂EDTA, vilket ger det längre tid att binda bly (601). Till och med vid uremi har kelateringstest använts, vid mätning av bly i hemodialysvätska (500). Vidare ökar blyutsöndringen efter kelatering med ökad bencellaktivitet (indikerad av ökat alkaliskt fosfat; 181).

I detta sammanhang bör nämnas, att till och med en enda dos av CaNa₂EDTA, genom omfördelning, kan öka blykoncentrationen i hjärnan (147,172). Vidare kan parenteral tillförsel av CaNa₂EDTA öka absorptionen från magtarmkanalen. Det har även hävdats att en enda dos av CaNa₂EDTA hos kraftigt exponerade individer kan resultera i njurskada (882).

Den kelaterande drogen 2,3-dimerkaptobämsstensäyra (DMSA), som har använts vid behandling av blyförgiftning hos barn (310), tycks ännu inte ha

kommit till användning i blymobiliseringstester. Den orsakar inte någon omfördelning av bly till hjärnan (171), och inte heller någon ökning av absorptionen av bly i magtarmkanalen (379).

Sammanfattningsvis ger blymobiliseringstester information om det kelaterbara blyet, vilket troligtvis reflekterar den metaboliskt aktiva blypoolen. Den kan dock inte rekommenderas, eftersom den inte ger mer information än urinbly eller blodbly, och det är möjligt att den orsakar en ökning av blyhalterna i CNS, vilket kan vara skadligt.

3.7.4.6. Övriga

Bestämningen av funktionen hos nervsystemet och njurarna har använts för kontroll av blyarbetare. Ingendera är adekvat för biologisk monitorering, eftersom de innebär skadliga effekter.

4. Allmän toxikologi

Ganska litet är känt om den basala mekanismen bakom blyförgiftning (plumbism eller saturnism). Det är dock väl etablerat att bly binder till sulfhydrylgrupper i proteiner. Om detta sker i ett enzym, kan dess funktion hämmas, vilket kan resultera i toxiska effekter.

Bly hämmar enzymerna ALAD, ferrochelatas, och troligen också koproporfyrintoxigenoxidas, tre enzymer som är inblandade i bildningen av hem (Avsnitt 3.7.3. och 5.2; Fig. 7). I detta fall kan mekanismen vara en interaktion med zinket i enzymet (Avsnitt 3.6).

Bristen på hem orsakar en ökning av ALA-syntetas i levern. Detta leder till en ackumulering av metaboliten ALA, vilken är neurotoxisk, troligen genom interaktion med gammaaminosmörsyra (GABA)-systemet (82,155,522,525). Bly interfererar också med andra neurotransmittorer (49,516, 715; se även Avsnitt 5.3).

Bristen på hem ger upphov till en brist av hemoglobin, och följaktligen anemi. Bly orsakar också en hämning av enzymerna P5N och Na⁺,K⁺-adenosintrifosfas (Na⁺,K⁺-ATPAs) i röda blodkroppar, vilket orsakar hemolys och sålunda ökar på anemin (Avsnitt 5.2).

Vidare är hem en del i åtskilliga hemoproteiner, inkluderande ett antal enzymer (cytokromoxidas, katalas, peroxid, tryptofanpyrolas och cytokrom P450) i alla kroppens celler (524,806,842,843). Flera av dessa enzymer är involverade i energimetabolismen. Naturligtvis stör en brist i energiproduktionen cellens funktion (118). Även tryptofan (ökning av 5-hydroxytryptamin), och steroidmetabolismen påverkas. Dessa störningar kan orsaka symptom från olika organ, t.ex. nervsystemet (525). Störningar av hemmetabolismen i nervsystemet har observerats i nyfödda råttor, men förekommer inte hos vuxna djur (436). En interaktion med energimetabolismen är troligen också ett resultat av de morfologiska och funktionella förändringar i mitokondrier som induceras av bly (175,593). Detta kan vara av betydelse för effekter av bly på njurarna och även på energimetabolismen i blodhjärnbarriären (135).

Blyexponering har också, genom effekten på hemsyntesen, visat sig reducera cytokrom P450-innehållande "mixed function oxidases" i levern (10,806). Följden blir att kroppens förmåga att avgifta olika främmande organiska substanser minskar, vilket har demonstrerats hos blyarbetare (525).

Blyexponering tycks också påverka serumhalten av lipidperoxider och blodets superoxidismutas (SOD)-aktivitet (381), vilket indikerar lipidperoxidering i vävnader genom störning av metabolismen av aktiverat syre, troligen orsakad genom hämningen av SOD.

Vidare förändrar bly *kalciumberoende processer* i cellen. Det hämmar transporten av kalcium in i cellen via kalciumkanaler (155,622,662,722,806). Dessutom kommer bly in i cellen genom dessa kanaler och kan hämma kalcium genom att binda till kalciumreglerande proteiner. Sålunda binder bly till kalmodulin, vilket kan interferera med intracellulära metaboliska händelseförlopp i vilka kalcium fungerar som ett "second messenger", t.ex. vid frisättning av acetylkolin. Bly imiterar också kalcium i aktiveringen av proteinkinase B (498), som fosforylerar flera viktiga cellmembran- och transportproteiner och sålunda är av vikt för reglering av celltillväxt och -differentiering.

Interaktionen med kalcium kan leda till försämrad funktion hos glatta muskelceller, t.ex. i magtarmkanalen, vilket kan vara mekanismen bakom buksymptomen vid blyförgiftning. Detta kan också vara bakgrunden till vissa effekter av bly på nervceller. Vidare påverkar bly metabolismen av vitamin D till metaboliter som är aktiva i kalciummetabolismen, troligen genom en effekt på njuren.

En möjlig mekanism bakom effekten av bly är också en interaktion med det essentiella spårämnet selen (Avsnitt 3.6).

Bly interagerar också med det genetiska materialet. Detta diskuteras i Avsnitt 7. Cellens skydd genom att bilda inklusionskroppar diskuteras i Avsnitt 5.3.

5. Organeffekter

Oorganiskt bly kan påverka kroppen på flera sätt. En klinisk blyförgiftning stör ofta samtidigt hemsyntesen, erytrocyternas överlevnad, nervsystemet, njurar och magtarmkanalen. Bly påverkar också reproduktionen och ger möjligen också upphov till kardiovaskulära och mutagena effekter samt cancer (843).

Nästan all information om förhållandet mellan exponering och effekt/respons är baserad på exponeringsbedömning genom blodblyvärden. Således kommer framförallt sådana data att diskuteras här. Förhållandet mellan exponering och blodbly har diskuterats ovan (Avsnitt 3.5.1.4), och behandlas vidare nedan (Avsnitt 11). Dessutom kommer vissa kommentarer att ges angående annan information, huvudsakligen om förhållandet mellan urinbly, protoporfyriner och organblyhalter å ena sidan samt olika effekter å den andra.

5.1.1. Nervsystemet

Exponering för oorganiskt bly kan skada PNS och i sällsynta fall orsaka perifer motorneuropati med förlamning ("dropphand" och "droppfot"; 707,806,842,843). Detta beror på demyelinering, axonal degeneration och troligen även presynaptisk blockering. Hos blyexponerade individer utan kliniska tecken på perifer neuropati

kan neurofysiologiska undersökningar avslöja störningar i ledningshastigheten hos motoriska nerver samt elektromyografiska abnormaliteter. Vidare är troligen smärta i extremiteterna, särskilt artralgi, vilket är ett vanligt symptom vid blyförgiftning (618), ett resultat av skada på det sensoriska PNS (men se även blygift; Avsnitt 5.3.).

Det finns åtskilliga nyligen utkomna artiklar över dos/responsförhållanden för neurotoxiska effekter p g a blyexponering, både hos vuxna (707) och hos barn (739,801,802).

Kliniska symptom och tecken på motorisk och/eller sensorisk PNS-påverkan tycks vanligtvis förekomma vid blodblyhalter på omkring 3,0 till 3,5 $\mu\text{mol/l}$, eller mer (38,430,548).

Flera studier har visat att kronisk blyexponering reducerar ledningshastigheten i perifera nerver hos vuxna individer utan kliniska symptom eller tecken på skada (34,42,43,46,98,116,333,334,386,390,450,509,657,707,708,710,723,790,806,889). Effekten tycks uppkomma först i motoriska nerver i armarna (mediannerven först), senare i sensoriska nerver i armen och i motoriska och sensoriska nerver i benen.

I vissa studier av sådana subkliniska effekter fanns ett dos/responsförhållande. Trots detta är det svårt att definiera den lägsta effektnivån. Emellertid förekommer troligen lätta effekter hos vuxna vid så låga blodblyhalter som omkring 2,0-2,5 $\mu\text{mol/l}$ (42,43,98,334,386,533,534,657,708,710,790,889), även om höga, eller till och med högre halter, inte har associerats med detekterbara funktionella störningar i vissa andra studier (548,610,611,677,752). Emellertid kan diskrepanserna i stor utsträckning bero på skillnader i exponeringsmönster och/eller metodologi (t.ex. vilka nerver som studerats). I en studie på barn, uppskattades tröskelvärdet för effekter på den motoriska ledningshastigheten till ett blodblyvärde på 1,5 $\mu\text{mol/l}$ (686).

I en liten prospektiv studie, i vilken arbetarna följdes under 4 år, fanns statistiskt signifikanta effekter till och med vid lägre blodblyhalter; avvikelser noterades inom 2 år arbetare med blodblyvärden i området 1,5 till 2,3 $\mu\text{mol/l}$, medan arbetare under denna nivå inte försämrades, under fyra års exponering (709). Denna studie är den viktigaste för slutsatser om det lägre området i dos/responskurvan. Tolkningen är emellertid inte helt utan problem, p g a ett avsevärt bortfall och en avsevärd brist i uppföljningen, vilket inte var slumpmässigt. I detta sammanhang kan nämnas att Sverige, fr o m 1 januari 1993, inför en avstängningsnivå, för män och kvinnor under 50 år, vid blodblyvärdena 2,5 resp 1,5 $\mu\text{mol/l}$. Återgång till arbete som innebär blyexponering får ske när blodblyvärdet sjunkit under 2,0 resp 1,2 $\mu\text{mol/l}$ (43a).

Signifikansen av ovan nämnda neurofysiologiska störningar är inte klar. De kan betraktas som tidigt tecken på neuropati, eller en ofarlig funktionell störning av nervmembranet utan släktskap med den "verkliga" neuropatin (211). Dessutom är resultaten motsägande med avseende på reversibilitet (31,170,334,532), kanske p g a beroendet av exponeringsintensitet och -duration. De tycks emellertid åtminstone delvis vara reversibla. I ljuset av det faktum att kraftigare blyexponering kan orsaka allvarlig nervskada, bör emellertid också tidiga effekter betraktas som skadliga.

Man har också hävdad att blyexponering kan orsaka effekter på synnerven (131) och hörselsystemet (351,688). Hos barn, var en ökning av blodbly från 0,3 till 0,9 $\mu\text{mol/l}$ associerad med en 2-dB minskning av hörseln över alla frekvenser (687).

Små effekter på det autonoma nervsystemet uppmättes i en grupp arbetare med ett genomsnittligt blodblyvärde på 1,6 $\mu\text{mol/l}$ (534). Den kliniska betydelsen av resultaten är dock inte klar.

Blyexponering kan också orsaka encefalopati hos experimentdjur (87,347,760-764) och hos människa, särskilt hos akut förgiftade barn (806,842,843), men även hos vuxna (247). De klassiska tecknen på allvarlig förgiftning är ataxi, koma och kramper. Efter återhämtning från akut encefalopati, kan restsymptom kvarstå.

Hos individer utan påtagliga kliniska tecken på encefalopati kan subjektiva och ickespecifika symptom (trötthet, försämrad koncentration, förlust av minne, sömnstörningar, ångest och irritabilitet) förekomma (365), liksom även försämrad förmåga vid psykometriska test (Avsnitt 10.1.1). Liknande symptom har observerats hos svetsare som exponerats för bly (726). Motsvarande effekter hos foster, spädbarn och barn diskuteras nedan (Avsnitt 9.2 och 10.5).

Ökad förekomst av symptom som antyder en påverkan på CNS har observerats hos blyarbetare med blodblyhalter på omkring 3,0 $\mu\text{mol/l}$ eller högre (58,430). Av två studier, i vilka de genomsnittliga blodblyvärdet var omkring 2,5 $\mu\text{mol/l}$, rapporterade den ena en ökning av symptomen (385), medan den andra inte gjorde det (410,411).

Svaga effekter på CNS är svåra att mäta (211). I psykometriska test, har det varit möjligt att demonstrera mindre effekter på huvudsakligen visuell intelligens och visuell motorisk koordination i grupper av blyarbetare med genomsnittliga blodblyvärden på 2,0 till 2,5 $\mu\text{mol/l}$ eller högre (42,43,45,56,61,86,92,212,277, 293,350,364,385,390,618,751,806,815,840,863). Emellertid fann man i en stor och noggrant analyserad studie på arbetare med blodblyhalter i samma område endast marginella effekter (663). I flera studier fanns inga effekter i olika tester på arbetare med i genomsnitt blodblyhalter på 2,0 $\mu\text{mol/l}$ eller lägre (130,364,606).

I en liten prospektiv studie av 24 nyligen anställda blyarbetare, av vilka 11 följdes under 4 år, fanns det tecken på en svag sänkning av prestationen i vissa tester hos arbetare som hade en genomsnittlig blodblyhalt på 1,4 $\mu\text{mol/l}$ (487); slutsatserna blir emellertid begränsade p g a stora bortfall i uppföljningen.

Denna sorts studier innebär åtskilliga metodologiska problem, med avseende på selektionen av en riktig referensgrupp, kontroll av "confounding" och multiple inferens ("masssignifikans"), p g a det stora antalet tester som vanligtvis används.

Effekter på somatosensoriska, visuella och auditoriska potentialer i elektroencefalogram (EEG) har rapporterats hos arbetare med genomsnittliga blodblyhalter på 2,0-2,5 $\mu\text{mol/l}$ (39,351,707) eller högre (333).

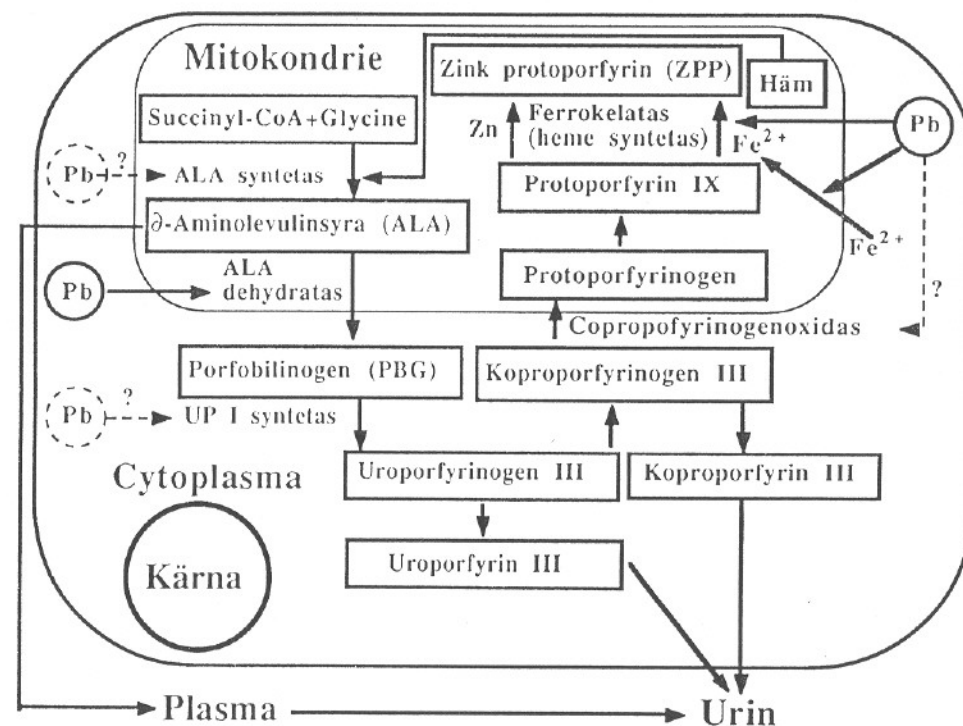
Det tycks som om effekterna på CNS kognitiva funktion åtminstone i vissa fall, och delvis, är reversibla (59,184). Detsamma tycks gälla för latensen hos visuella och somatosensoriska potentialer (39). Tillräckligt är dock inte känt om prognosen.

Enligt vad som sagts ovan (Avsnitt 3.2.2), finns det indikationer från djur-experiment på att det inte är något nära samband mellan blodblyhalter och blyhalter i nervsystemet; det senare har en högre tendens att ackumulera bly. Det finns vissa indikationer på att erythrocytprotoporfyrinhalten korrelerar bättre med

vissa effekter på nervsystemet än vad blodblyvärdet gör (86,293,815). Huruvida detta beror på det faktum att B-ZPP reflekterar exponeringen under en längre period bakåt i tiden, eller p g a att protoporfyrinhalten återspeglar en metabolisk effekt och inte enbart ackumulering av bly är inte känt.

Hos gnagare, var CNS-effekter associerade med hjärnblyhalter i storleksordningen 1-10 $\mu\text{g/g}$ (460,806). Individer i England som inte utsatts för yrkesmässig exponering tycks ha omkring 0,1 $\mu\text{g/g}$, yrkesmässigt exponerade individer omkring 0,6 $\mu\text{g/g}$ (69,293). Hos individer med allvarlig blyförgiftning, kan halterna vara mer än 10 ggr högre (689).

Kärleksjukdomar i CNS diskuteras nedan (Avsnitt 5.5), liksom effekter på hypotalamus/hypofys (Avsnitt 5.5 och 9.2) samt på CNS hos foster, diande spädbarn och barn (Avsnitt 9.2).



Figur 7. Hemmetabolismen. Kända och misstänkta interaktioner med bly (Pb) indikerade (efter Moore, ref. 523).

Patienter med amyotroisk lateralskleros (ALS) har en förhöjd halt av bly i plasma (men inte i helblod; 163). Bly har därför misstänkts ha en etiologisk betydelse vid denna sjukdom. Förklaringen är emellertid en ökad tendens till hemolys hos ALS-patienter. I fall-referent-studier fanns det inte någon association mellan Alzheimers sjukdom och blyexponering (308). Blyexponering har i vissa rapporter kopplats till multipel skleros, medan andra har misslyckats med att påvisa ett sådant förhållande. En nyligen utkommen finsk fallreferentstudie visade inga evidens för en blyassocierad risk (394).

5.2. Blod och blodbildande organ

Som sagts ovan (Avsnitt 3.7.3 och 4; Fig. 7), har oorganiskt bly en hämmande effekt på flera steg i den kedja av reaktioner, som leder till bildningen av hem, en beståndsdel i hemoglobin. Kring 80% av hemsyntesen äger rum i erytroid vävnad. Den metaboliska interaktionen leder till en ackumulering av ALA och CP i blodplasma, vilket i sin tur ger en ökning av dessa metaboliter i urinen. Vidare orsakas en ackumulering av protoporfyriener (PP, ZPP och FEP) i de röda blodkropparna.

Bly hämmar också enzymet P5N i röda blodkroppar (Avsnitt 3.7.3.6.). En ärftlig defekt hos P5N resulterar i icke-sfärocytär anemi med basofil punktering av erythrocyter (816). Detta liknar de hematologiska effekterna vid blyförgiftning.

Sälunda är kraftig blyexponering associerad med reticulocytos och förekomst av basofilt punkterade erythrocyter i perifert blod (806,842,843), troligen medierad genom effekten på P5N. I en dansk studie av smältverksarbetare med en genomsnittlig blodblyhalt på 2,5 $\mu\text{mol/l}$, fanns det en association mellan blodbly och antalet reticulocytar (411). Blodbildningen efter blödning är försämrad hos blyarbetare med blodbly på 2,1 $\mu\text{mol/l}$ (297a). Vidare blir livscykeln hos cirkulerande erythrocyter förkortad, troligen på grund av en hämning av $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ as i de röda blodkropparnas cellmembran (331,642), troligen också av erythrocytärt P5N, och genom förändringar i membranproteiner (30). Förändringar i erythrocytmikroviskositeten och fosfolipidsammansättningen har observerats hos blyarbetare (165). Kanske finns också en effekt medierad via erythropoetin, kanske via en effekt på njurtubuli (310a). Det finns också andra troliga mekanismer till anemin (523).

Den kombinerade effekten av bly på hemsyntesen, erythrocytbildningen, och livslängden hos erythrocyterna resulterar i en anemi, som är normocytisk och sideroblastisk (523).

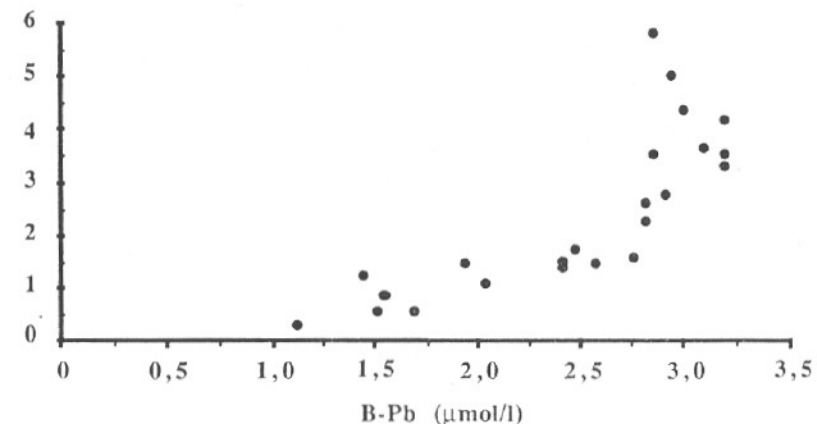
Till och med en mycket liten ökning av blodblyhalten orsakar en hämning av enzymet ALAD i blodkropparna (322,323,342,395,806; Avsnitt 3.7.3 och 5.2). Hämmning förekommer redan vid låga blodblyhalter (omkring 0,5 $\mu\text{mol/l}$), och är total vid blodblyhalter som inte är extremt höga (omkring 3,0 $\mu\text{mol/l}$).

Hämning av enzymet P5N i röda blodkroppar kan ske även vid låga blodblyhalter (i området 0,5-1,0 $\mu\text{mol/l}$; 83,164,372,669,670).

Hämning av andra enzymer har setts vid lika låga blodblyhalter (380).

Effekten på ALAD och P5N i röda blodkroppar kan inte i sig själva betraktas som skadlig för hälsan, eftersom inga relaterade patologiska fynd har beskrivits.

B-ZPP ($\mu\text{mol/l}$)



Figur 8. Förhållandet mellan blodhalter av bly (B-Pb; medelvärde under de senaste 4 månaderna) och zinkprotoporfyrin (B-ZPP) hos 23 blyarbetare. Data från Hæger-Aronsen och Schütz (323a).

Något högre blodblyvärden är associerade med en ökning av protoporfyrin i blodkroppar. Ökningen av protoporfyrin över blodbly är exponentiell (14,58,170, 293,450,806). Den är brantare hos kvinnor än hos män och brantare hos barn än hos kvinnor. Vid en halt på 1,5 $\mu\text{mol/l}$ visar ungefär 50% av kvinnorna och ungefär 15% av männen en förhöjning (693,806,844; Fig. 8). Denna effekt kan inte, per se, betraktas som skadlig för hälsan. Till och med vid allvarlig blyförgiftning, motsvarar mängden ZPP mindre än 1% av hemoglobinet. Men protoporfyrinhalten i blodet kan användas som ett index på exponering (Avsnitt 3.7.3.4).

Vidare orsakas en ökning av ALAD halter i plasma och en ökad utsöndring av ALA i urinen. Ökningen av ALA över blodbly är exponentiell (148,696,770; Avsnitt 3.7.1.5.). Effekten på kvinnor och barn är mer uttalad än på vuxna män. Med användning av kolorimetrisk metod har det visats att ungefär 40% av kvinnorna och 15% av männen visar en ökning av ALA vid blodblyhalter mellan 1,5 och 2,0 $\mu\text{mol/l}$ (843). Genom att använda en mer specifik HPLC-metod fann man emellertid ett 50% respons hos män redan vid en blodblyhalt på 1,3 $\mu\text{mol/l}$ (770).

CP i urinen ökar vid högre exponering. Genom att använda en ny HPLC-metod, har en blodblyhalt på omkring 2,5 $\mu\text{mol/l}$ rapporterats ge effekt (578).

ALA- och CP-störningarna är troligen inte per se skadliga för hälsan, även om det faktum att ALA-ackumulering kan ge neurotoxiska effekter antyder att framtida studier inom detta område kan bli viktiga. Emellertid kan ALA och CP användas för monitorering av exponering (Avsnitt 3.7.3.4.).

Vid höga blodblyhalter (omkring 3 $\mu\text{mol/l}$ hos män, lägre hos kvinnor och speciellt hos barn; 58,450,523,785,806), orsakar störningen av hemsyntesen i kombination med - och troligen lika viktig - den förkortade livslängden hos erythrocyter, en reduktion av hemoglobinhalten i blod, vilket resulterar i anemi ("lead pallor"). Detta är naturligtvis en klart ogynnsam effekt. En svag minskning av hemoglobinhalten i blod observerades i en grupp smältverksarbetare med ett genomsnittligt blodblyvärde på 2,4 $\mu\text{mol/l}$ (411).

Mycket litet information finns tillgänglig om halten av bly i benmärgen. I en död blysmältverksarbetare var halten 0,8 $\mu\text{g/g}$ (troligen kontaminerad med trabekulärt ben, som hade 110 $\mu\text{g/g}$); halten i blodet var 2,3 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 $\mu\text{g/g}$; 734).

5.3. Njuror

Blyexponering kan ge upphov till njurskada (80,83,179,287,370,430,609,619,649, 842,843,846,888).

5.3.1. Tubulära effekter

Vid akut blyförgiftning, förekommer proximal tubulär skada med eosinofila nukleära inklusionskroppar (88,595), vilka består av ett bly-proteinkomplex, troligen ett resultat av en skyddande binding av bly till ett cytoplasma-protein, samt transport in i kärnan (259,278,600). Inklusionskropparna försvinner vid behandling med kelaterande ämne (595). Karakteristiska inklusionskroppar kan utsöndras i urin under yrkesmässig exponering för bly (682). Bildningen av bly-proteinkomplex är inte specifik för njurarna, då de kan förekomma i andra vävnader, även i nervsystemet (259). Vidare förekommer det förändringar i njurarnas mitokondriemorfologi (593).

Vid akut förgiftning, kan den tubulära skadan resultera i ett reversibelt Fanconi syndrom-liknande tillstånd (med aminosyrauri, glukosuri och hyperfosfaturi). Sådant har icke rapporterats hos blyarbetare, även om defekt återabsorption av glukos (353) och aminosyrauri (286) emellanåt har beskrivits. Defekt tubulär återabsorption av lågmolekylära proteiner (retinolbindande protein, RBP; β_2 -mikroglobulin) som filtrerats genom glomerulus, ledande till urinutsöndring av sådana proteiner, är ett tidigt tecken på förgiftning av andra tungmetaller. Detta är tydligen ett ganska sent tecken på blyinducerad njurskada (115,678,735,811,821). I de fall där sådan har funnits, måste "confounding" av andra exponeringar beaktas, särskilt hos smältverksarbetare (115,312).

Vidare kan tubulära skador orsaka läckage av enzymer (t.ex. det lysosomala N-acetyl- β -D-glukos-amidas, NAG; enzymuri; 168,228,511,581,735,821) från cellerna. Det är oklart om en svag enzymuri återspeglar en cytotoxisk effekt. Den tycks vara reversibel (168). Vidare tycks bly kunna påverka sin egen utsöndring (125).

En ökning av urinutsöndringen av NAG har observerats hos arbetare som har en medianblodblyhalt på 1,5-2,5 $\mu\text{mol/l}$, eller högre (168,228,511,581,735,820). I andra studier fanns det ingen effekt hos arbetare som hade en genomsnittlig blodblyhalt på 1,5 (270,271) eller 2,4 (267a) $\mu\text{mol/l}$.

Vidare är en effekt på njurarna troligen orsaken till minskningen av serumhalter av 1,25-dihydroxicholecalciferol (den viktigaste aktiva formen av vitamin D), som förekommer hos barn vid till och med lägre blyabsorption (484), men tycks vara ganska ovanlig hos avsevärt mycket mer exponerade blyarbetare (312). Dessa fynds relevans för hälsan är inte klar.

Råttor utvecklade proximal tubulär skada vid en blyhalt i njuren på omkring 45 $\mu\text{g/g}$ (287). Engelsmän utan yrkesmässig exponering tycks ha 0,8 $\mu\text{g/g}$ i njurcortex och yrkesmässigt exponerade individer hade ungefär samma koncentration (64). Hos individer med allvarlig blyförgiftning kan halterna vara mer än 10 gånger högre (689).

Som sagts ovan (Avsnitt 3.2.2.), finns det indikationer från djurexperiment på att det inte finns någon nära association mellan blodbly och blyhalter i njuren; den senare har en större tendens att ackumulera bly.

5.3.2. Interstitiell nefrit

Hos försöksdjur kan långvarig blyexponering leda nefropati med irreversibel progress (287). Hos människa är motsvarande tillstånd, efter årtal av kraftig exponering, kronisk interstitiell nefrit, med interstitiell fibros, tubulär atrofi och arteriosklerotiska förändringar, men endast sällan med nukleära inklusionskroppar (175,837). Njurskadan resulterar ibland i skrupnjurar. Förändringarna är inte specifika för blynefropati.

Funktionellt orsakar den kroniska njurskadan ett minskat renalt plasmaflöde med en reduktion av den glomerulära filtrationen (GFR), vilket resulterar i azotemi (ökning av restkväve och serumkreatinin; 45,58,123,452,493,581,612, 837; dock över de övre referensnivåerna endast när ca 2/3 av njurfunktionen är förlorad), och i en ökning av tubulär återabsorption av urinsyra (227), vilket resulterar i en ökning av serumhalter av urinsyra (slutligen hyperurikemi; 126,492, 612), vilket troligen är orsaken till blyassocierad gikt (Avsnitt 5.3.3). Till och med vid avancerad njurskada är proteinurin mild och ospecifik. Kroniska effekter av lågdosexponering av bly kan således förbli oupptäckta, tills irreversibla njurskador uppstår.

Effekter på GFR (vilket återspeglas av ökning av restkvävet eller serumkreatininhalter; 58,128,411,451,452,492,581,612,678,836,837,842) och urinsyra-utsöndring (128,492,612) förekommer i grupper av arbetare med genomsnittliga blodblyhalter på omkring 2,5-3,5 $\mu\text{mol/l}$ eller högre, men inte vid lägre exponeringar (115,195,619,735,820).

Ett problem vid tolkningen av data på njurskada, är bristen på tydliga dos/responsförhållanden. Detta kan bero på att skadan i njurfunktion kan kvarstå under en lång tid, och effekten kan därför vara orsakad av tidigare, högre exponeringar.

Det finns vissa indikationer på att erythrocytprotoporfyrinhalten är närmare relaterad till vissa effekter på njurfunktioner än vad blodblyhalten är (451). Det är inte känt, huruvida detta beror på att den återspeglar blyabsorption under en relativt lång tid, eller på det faktum att protoporfyrinhalten är en metabolisk effekt och inte bara reflekterar en ackumulering av bly.

5.3.3. Blyassocierad gikt

Blyförgiftning kan också resultera i gikt ("saturny gouty arthritis") (67,76,126, 161, 179,226, 267,325,339,531). Eftersom gikt av andra orsaker sällan orsakar njurinsufficiens, har det till och med föreslagits att gikt som uppkommer efter det att en uremi har debuterat, vilket är sällsynt, borde väcka misstankar om blyförgiftning, särskilt hos patienter med ett känt intag av blyinnehållande vin (romare: 563,564; portvin i 17- och 1800-talets England: 60) eller hembränd alkohol ("Moonshine whisky": 325). Emellertid har även förslaget om ett högfrekvenssamband mellan bly och njurskada/gikt ifrågasatts (645,880). Förändringar av denna typ har registrerats hos vuxna i Queensland, Australien, som hade varit blyförgiftade som barn (226,339,376); i USA har, av okänd anledning, ingen liknande sen njureffekt observerats (517). Flera grupper har studerat kliniska fall av njurskada (med eller utan gikt), och funnit en korrelation till blyexponering. Sålunda hade en avsevärd andel av vuxna patienter med uremi ett förflutet med blyexponering, vilket indikerades av *kelateringstest* (samling av urin under flera dagar är nödvändig, eftersom njurskadan minskar utsöndringen av komplexet; 67,76,161,178-180,226, 418,675) eller påvisad genom ökade *benblyhalter* (180,181,339,816). På liknande sätt har man funnit en association mellan abnorm njurfunktion och blodbly i vissa studier (123,418,770,779), men inte i andra (617), troligen p g a att de senare utfördes i ett område där exponeringen var ganska låg. *Mjukvävnadsbly* var däremot inte relaterad till njurskada (375).

Det har till och med föreslagits (832) att terapi med kelaterande läkemedel under lång tid skulle vara av värde hos vissa patienter med njurskada, även om detta definitivt inte alltid gäller (273).

I vilken grad blyexponering från omgivningen bidrar till njurskada är fortfarande osäkert. Det kan naturligtvis variera mellan områden med olika förekomst av kraftigt blyexponering (179). Njurskada kan också huvudsakligen vara ett resultat av långtidsexponering, eftersom det är i en uppföljning av amerikanska fall av blyförgiftning hos barn, inte fanns någon indikation på sena njureffekter (667). Vidare kan njurskadans kliniska karaktär vara avgörande. Det kan vara så att bly inte ger upphov till njurskadan, utan snarare orsakar en försämring av njurskada av andra orsaker.

Tillgänglig information innehåller också flera andra metodologiska problem. Det har till exempel misstänkts, att njurskadan var orsaken till blyretention snarare än resultatet av en exponering. Vissa data (179) kan antyda, att njurskada med gikt kan orsaka en falskt hög blyutsöndring vid kelatering. Vidare är troligen inte användningen av vanliga kriterier för positivitet i kelateringstest (till och med med förlängd urinuppsamlingstid) som ett index på blyretention relevant hos individer med njurskada och osteodystrofi (601). Emellertid antyder åtskilliga studier att det, trots minskad blyutsöndring med sjunkande GFR, denna troligen inte är tillräckligt stor för att förklara hela kopplingen uremi/njurretention (67,123,418,617), särskilt inte ackumuleringen av bly i ben hos uremipatienter i Queensland, Australien (180,181,339).

5.3.4. Mortalitet

Individer som hade behandlats för blyförgiftning som barn hade en avsevärt förhöjd risk att dö av njurskada (224,338). I epidemiologiska studier av blyarbetare fanns en ökad incidens av dödsfall p g a njurskada hos arbetare i batterifabriker (167,485), smältverk (167,506,706) och blypigmentarbetare (191). Arbetarna har sannolikt haft blodblyvärden över 3,0-3,5 $\mu\text{mol/l}$. Vidare kan det på vissa av dessa arbetsplatser ha funnits "confounding" i form av t.ex. exponering för, kadmium. Ökad mortalitet har inte observerats vid lägre exponering (272).

Hypertensiv nefropati behandlas i Avsnitt 5.5.

5.4. Magtarmkanalen

Blyexponering kan orsaka en utfällning av mörkblå bly sulfid i tandköttet ("blylös", Burtons linje), särskilt vid parodontos, med bakterieinfektion. Bly påverkar magtarmkanalen, och orsakar förstoppning eller diarré, epigastralgi, illamående, aptitlöshet och kolik (58,450,451,618,842).

Data över relationen mellan blodblyhalter och gastrointestinala symptom är begränsade; de är vanliga vid blodblyhalter högre än ungefär 3,5 $\mu\text{mol/l}$ (58,450,842), men tycks även kunna förekomma vid lägre blodblyhalter (618).

5.5. Hjärtkärlsystemet

5.5.1. Hjärttoxicitet

Djurexperiment har visat toxiska effekter av bly på hjärtat (415). Effekter på både myokardiet och retledningssystemet, vilket gett både hjärtsvikt och arytmi, har registrerats hos kliniska fall av blyförgiftning. Exponering, från omgivningen eller arbetsmiljön, som höjer blodblyhalten över cirka 5 $\mu\text{mol/l}$ hos vuxna och 3 $\mu\text{mol/l}$ hos barn är ofta förknippad med hjärteffekter. Vid lägre blodblyvärden har inga effekter blivit klart fastslagna. Patienter med hjärtskada kan ha en förhöjd blodblyhalt som ett resultat av en ökad hematokrit (769).

5.5.2. Blodtrycket

5.5.2.1. Djurstudier

Blyexponering kan orsaka en ökning av blodtrycket (83,285,425,712), vilket har visats hos både experimentdjur (823) och människa.

Mekanismen är okänd. Accentuerade alfa-adrenergiska aktioner med förändringar i sympatiskt tonus och störning av kalciummetabolismen, med påverkad glatt muskulatur i ändartärioler och därmed en ökad vaskulär reaktivitet har föreslagits som mekanismer (684,712). Det har föreslagits, att bly verkar som en potentiator eller effektm modifierare av ett kausalt samband mellan ett annat utlösande agens och blodtryckssvaret (134,713,714).

Vidare finns det indikationer på effekter som medieras via renin-angiotensin-aldosteron-systemet (125,817). Möjligtvis är denna effekt bifasisk, med en ökning av plasma-renin-aktivitet tidigt vid moderat exponering och normal eller reducerad aktivitet efter mer kronisk, högradig exponering. Effekten på blodtrycket är troligen mer uttalad vid låga doser än höga doser (823).

5.5.2.2. Humandata

En knytning mellan överdriven blyexponering och hypertoni rapporterades av Lorimer redan 1886 (464).

Hos blyarbetare förekom en ökning av plasmareninhalter vid blodblyhalter över 1,5 µmol/l (125). Hos blyexponerade barn finns det indikationer på rubbad katekolaminmetabolism (719). I en studie av blyarbetare, förekom ingen ökad utsöndring i urinen av katekolaminer eller metaboliten vaniljmandelsyra (VMA; 102), medan det i andra fanns en viss ökning av VMA och en blodbly-associerad ökning av annan katekolaminmetabolit, homovaniljsyra (HVA), i blodblyområdet 1,0-3,6 µmol/l (579). Det finns motsägande resultat rörande effekter på kallikrein-kininsystemet hos blyarbetare (103,149, 656), troligen p g a "confounding" i form av kadmiumexponering, som är kopplad till både blyexponering och effekt.

Vidare ger flera stora studier av grupper i den allmänna befolkningen i USA (683,684,839), Storbritannien (224,617,753), Nederländerna (427), Kanada (547), Danmark (296) och Frankrike (585) tillräckligt överensstämmande evidens för att en liknande effekt kan förekomma redan inom det blodblyområde som den allmänna befolkningen i dessa länder har.

Vid blodblyhalterna hos den allmänna befolkningen, förekommer en ökning av systoliskt och diastoliskt blodtryck med 1-2 mm Hg för varje dubblering av blodblyhalten (617). En liknande effekt har rapporterats hos gravida kvinnor (631; se även Avsnitt 9.2).

Alla de positiva korrelationerna var svaga. Vidare har ett kausalt samband inte kunnat fastställas med säkerhet. Som exempel på detta kan både ålder och kön vara "confounders". Vidare är hemoglobinhalten relaterad till både blodbly (Avsnitt 3.7.1.1) och blodtryck (296) och är således en annan möjlig "confounder". Dessutom kan alkoholintag påverka både blyexponering (Avsnitt 2.1.1.2) och blodtryck och kan således också orsaka "confounding" (296; under antagande att effekten av alkohol på blodtrycket inte medieras genom bly och därmed är en faktor i kausalitetskedjan och inte en "confounder"). Men det finns studier, i vilka det fanns en effekt till och med när hänsyn tagits till alkoholintag (585,683). Vissa data antyder att rökning kan vara en negativ "confounder", eftersom rökare tenderar att ha högre blodblyvärden, men lägre blodtryck (713). Vidare har möjligheten av omvänd kausalitet framhållits, eftersom blodtrycket är negativt korrelerat till GFR, vilken kan minska blyutsöndringen och således öka blodblyhalten. Emellertid påverkades inte blyutsöndringen av minskad glomerulifiltrering (123 a) i en studie, medan det i andra har påvisats en ökad blodblyhalt hos patienter med kronisk njurskada (769,778).

Hypertoni är kopplad till arterioskleros och kardio- och cerebrovaskulära sjukdomar. I fall-kontrollstudier av essentiell hypertoni, hade fallen högre blodbly- och urinblyvärden än kontrollerna (75,66,404) och obduktionsfall med arterioskleros hade högre benblyhalt än andra (1). I en annan fall-kontrollstudie, fanns ett samband mellan blyhalter i aorta vid obduktion och "hjärtrelaterad sjukdom" (830). I alla dessa fyra studier är emellertid "confounding" en möjlig förklaring till fynden. I en amerikansk population fanns ett samband mellan blodblyhalt och tecken på vänster kammarhypertrofi på EKG (684). Det fanns emellertid ingen indikation på en ökning av relaterat bly i ett fall av hypertensiv

nefropati (602). Vidare kunde inte, i en engelsk prospektiv studie i den allmänna befolkningen, något klart samband påvisas mellan blodblyhalten å ena sidan och ischemisk hjärtsjukdom och stroke å den andra (617). Möjligtvis är effekten av betablocker-terapi mindre hos patienter med förhöjt blodblyvärde (714).

Det finns således indikationer på att den relativa effekten på blodtrycket avklingar när blodblyhalten ökar. Detta skulle kunna vara en förklaring till det faktum att informationen om blodtryck hos blyarbetare är motsägande. En ökning av blodtrycket har rapporterats i tidiga studier av kraftigt exponerade arbetare. Detta har ofta betraktats som en sekundär effekt till en blyinducerad njurskada. I senare studier av mindre exponerade blyarbetare, har det endast i sällsynta fall förekommit indikationer på en förhöjning av blodtrycket och då endast en svag ökning (450), medan ingen blodtryckseffekt har hittills observerats i andra studier (174).

Av tre nyligen gjorda studier, rapporterade en blodtryckseffekt hos arbetare med en genomsnittlig blodblyhalt på 2,3 µmol/l (175), medan en annan visade en svag ökning av blodtrycket och ischemiska EKG-förändringar hos arbetare med en genomsnittlig blodblyhalt på 2,5 µmol/l (410,411) samt en tredje studie, med bättre kontroll av "confounding"-faktorer, inte fann någon sådan effekt hos arbetare med en blodblyhalt på 1,9 µmol/l (tidsavvägt medelvärde 2,4 µmol/l; 605).

Mortalitetsstudier hos blyarbetare har antytt en ökad incidens av dödsfall p g a "andra hypertensiva sjukdomar", vilka emellertid i huvudsak var sekundära till njurskada; det fanns ingen klar ökning av hypertensiv hjärtsjukdom (167). I överensstämmelse med detta var, i en annan studie, frekvensen av hjärtsjukdom inte förhöjd (705). I en serie studier av dödsorsakerna bland kraftigt exponerade blyarbetare, förekom det öknningar av antalet dödsfall p g a cerebrovaskulär sjukdom i vissa (191,242,485,506), men inte i andra (167,705). Dessa kohorter hade kraftig exponering (många arbetare hade urinblyvärden över 0,5 µmol/l och blodblyvärden över 3,5 µmol/l).

I en svensk studie med blysmältverksarbetare, som troligtvis hade en lägre exponering, observerades inte någon ökning av varken kardiovaskulära eller cerebrovaskulära sjukdomar (273). I nyligen utförda studier av svenska glasarbetare, förekom ökade risker för kardiovaskulära och cerebrovaskulära sjukdomar (869,870,871). Glasarbetare exponeras för bly, men även för en serie andra agens.

5.6. Endokrina system

Det finns vissa indikationer på endokrina effekter p g a blyexponering hos människor på hypotalamus-hypofys-tyroidea/binjure-axeln (283,362,609,650, 783,796). Emellertid är de effekter som rapporterats inte konsekventa, och i andra studier (310,644,717) observerades inga effekter, kanske p g a variationer i exponeringen. De rapporterade observationerna kan indikera effekter på hypotalamus eller hypofys, på joduptyg i tyroidea och/eller på tyroideahormon-bindande serumprotein. Effekter har även observerats på serumhalter av prolaktin (283,661) och kortisol (318) hos människa. Inte heller i detta fall är den anatomiska nivån av effekten känd.

Indikationerna på effekter av blyexponering på hypotalamus-hypofys-tyroidea/binjure-axeln, hos grupper av blyarbetare med genomsnittliga blodblyvärden på omkring 2 µmol/l, eller högre (283,318,609,650,661). Data tillåter emellertid inte en närmare precisering av en effektnivå. Effekter på gonadotropiner har också noterats; sådana effekter diskuteras nedan (Avsnitt 9.2).

6. Immunotoxikologi

6.1. Djurstudier

Tillgänglig information rörande immunotoxiska effekter av bly är begränsade (407,609). Det är emellertid klart att bly har en immunosuppressiv effekt, som särskilt påverkar det humoral immunsystemet och makrofagfunktionen hos försöksdjur (423,424). Blyexponerade djur har en ökad känslighet för infektioner, både av bakterier och virus.

6.2. Humandata

Hos människa finns begränsad information (407). Blyarbetare (genomsnittlig blodblyhalt 2,7 µmol/l) led av en förhöjd incidens av förkylning och "influensa"-infektioner (237). Vidare hade arbetarna sänkta halter av immunoglobulin IgM i serum och sekretoriskt IgA i saliven, samt negativa korrelationer mellan blodbly (median 2,8 µmol/l) å ena sidan och serumhalter av komplementfaktorn C3 och immunoglobulinet IgG å andra sidan. Vid en liknande studie av immunoglobulin hos arbetare med lägre exponeringsintensitet (genomsnittligt blodbly 1,8 µmol/l), fanns det igen effekt (408). Tendenser till suppression av immunoglobulinerna IgM och IgA fanns emellertid hos barn, som bodde i närheten av ett smältverk (832). Vidare fanns det en störning av supressorcellaktivitet hos blyarbetare med blodblyhalter i området 1,9-2,5 µmol/l (159) och av leukocytkemotaxi hos arbetare med blodblyhalter över 3 µmol/l (282). Hos svenska smältverksarbetare, som exponerats för en liknande intensitet förekom lymfocytos (727).

Det har hävdats att blyexponering var orsaken till den höga incidensen av dödsfall p g a lungsjukdom hos tryckare under tidigare århundraden, p g a en minskad resistens mot tuberkulos (577). Basen för denna uppfattning är emellertid svag.

Bly inducerar inte allergisk kontaktdermatit eller andra allergiska sjukdomar.

7. Mutagenicitet

I allmänhet har experimentella in vitro- och in vivo- tester på genotoxicitet inte visat några effekter (367-369,884).

Urinmutagenicitet, mätt med bakteriefluktuationstest, påverkades inte av yrkesmässig blyexponering (29).

Cytogenetiska effekter på kromosomaberrationer och systerkromatidutbyten i perifera lymfocyter upptäcktes i 13 studier av blyexponerade populationer, vars genomsnittliga blodblyvärden låg på 0,3-4,8 µmol/l (74,255,305,366-

369,446,552,674), men inte i nio studier (367-369), som även omfattade mikrokärnor (348), av populationer med blodblyvärden i området 0,2-2,8 µmol/l. De varierande resultaten kan bero på referensgruppernas relevans, lymfocyternas odlingstid, blyexponeringens intensitet och varaktighet/duration, och - framför allt - samtidig exponering för andra klastogena substanser. Kromosomaberrationernas betydelse ur hälsosynpunkt är oklar; cancer och kromosomaberrationer hos avkomman har föreslagits.

I en studie var fosterdöd vanligare hos hustrur till smältverksarbetare som exponerats för t.ex. bly, vilket misstänktes bero på en genetisk effekt på mannens sädesceller (74). Det finns emellertid flera möjliga förklaringar, både bias och indirekt exponering av hustrun ("carry-home exposure"; Avsnitt 2.2).

Blyarbetare hade en förhöjd urinutsöndring av β-aminoisosmörsyra (245), vilket indikerar en effekt på tminmetabolismen i DNA.

Vissa andra effekter (särskilt de troligen blyorsakade aborterna), vilka diskuteras nedan (Avsnitt 9), kan också ha en genotoxisk bakgrund.

8. Carcinogenicitet

8.1. Djurstudier

Blyacetat och blysubacetat orsakade njur- och hjärntumörer samt blyfosfat njurtumörer, hos gnagare, efter oral eller parenteral administration (367,369). Doserna var höga och orsakade stora morfologiska förändringar i njuren. Emellertid fanns dos/responsförhållanden och intervallen från exponeringens början till tumörbildning var kortare hos de mer högexponerade djuren. Metalliskt bly, blyoxid och blyarsenat kunde inte utvärderas.

IARC drog 1987 slutsatsen att evidensen för carcinogenicitet hos djur var tillräcklig för oorganiska blyföreningar (369). Den allmänna klassificeringen av oorganiskt bly och blyföreningar blev "possibly carcinogenic to humans" (Grupp 2B).

Det tycks finnas en synergistisk carcinogen effekt mellan blyacetat och vissa organiska carcinogener t.ex. nitrosaminer (369).

8.2. Humandata

Även om vissa djurstudier ger indikationer på att oorganiskt bly kan vara carcinogent, stöder epidemiologiska studier av arbetare som exponeras för bly inte förekomsten av en sådan effekt hos människa (167,242,272,367,369,478a,485,705), trots det faktum att exponeringen i åtskilliga av studierna motsvarade blodblyhalter på över 3,0 µmol/l.

En brist på påvisbar carcinogenicitet tycks gälla även för blyarsenat och lungcancer (847). Det finns enstaka fallrapporter av njurcancer hos blyarbetare (57,449), men detta kan vara helt slumpmässigt. I en finsk studie över adenocarcinom i njure, fanns en förhöjd, men statistisk icke signifikant ökad risk associerad till blyexponering (607).

IARC konkluderade 1987 att beläggen för carcinogenicitet hos människa var otillräckliga (369).

I en nyligen utförda studier på glasarbetare, fanns en ökad risk för mag-, tjocktarms- och lungcancer (868-871). Glasarbetare exponeras för bly, men även för en serie andra agens.

Av fall-referentstudier av tumörer hos barn och blyarbete hos deras fäder har en indikerat ett samband (396,574a), medan den andra inte gjorde det (425a,859, 860).

9. Reproduktion

Reproduktionstoxikologi kan inkludera alla effekter, som påverkar fertiliteten eller avkomman. Sådana effekter är störningar på endokrin bas av fertilitet hos män och kvinnor, d v s av spermatogenesisen och östrogencykeln, samt effekter på gonaderna, ägg- eller sädesceller, embryot, fostret eller det nyfödda spädbarnet. Vidare kan placentan bli skadad.

Symptomen kan - teoretiskt - vara minskad libido, menstruationsproblem, reducerad fertilitet, förlust av foster, dödfödsel, missbildningar, låg födelsevikt, perinatal sjukdom, utvecklingsstörning (fysisk och/eller mental), eller barncancer. Några av dessa effekter kommer att diskuteras i detta avsnitt.

Det finns flera nyligen publicerade översiktsartiklar om reproduktions-toxikologi av bly (156,609).

Effekterna på könscellerna eller det tidiga embryot kan ha en genotoxisk bakgrund (punktmutationer eller kromosomaberrationer). Sådana händelser kan, teoretiskt sett, resultera i t.ex. abort, missbildning, tumörer hos avkomman eller genetiska sjukdomar i senare generationer. Kunskapen om genotoxiska effekter av bly har diskuterats ovan (Avsnitt 7).

Dessutom kan, p g a den allmänna sjukdomskänslan hos en allvarligt förgiftad person, könsdriften hos män eller kvinnor påverkas, liksom även potensen hos män; sådana effekter kommer dock inte att diskuteras i detta avsnitt.

9.1. Djurstudier

Reproduktionseffekter av bly har studerats i ett flertal studier. De använda doserna har inte varit överdrivet höga. Blyexponering kan skada endokrina funktioner hos handjur, troligen genom störning av funktionen hos hypotalamus-hypofys (683, 745,746).

Troligen som en konsekvens av detta, men även p g a en direkt toxisk effekt på testis, har bly visat sig inducera atrofi av testiklar och reducera spermatogenesisen (150,326,609,676,746). Vidare är det känt att bly påverkar spermatozoer (380, 388) och reducerar spermimotoiliteten (609). Det är sålunda inte förvånande, att blyexponering av handjur minskade deras fertilitet och orsakade reducerad av födelsevikt och överlevnad (389,609).

Pre- och/eller postnatal exponering av hondjur för bly kan troligen störa hypotalamus-hypofys-ovarier-uterusfunktionen (284,609). Troligen som ett resultat av detta, orsakade långvarig blyexponering i icke-humana primater förändrade menstruationscykler (439).

Vid exponering av dräktiga gnagare för bly orsakades därutöver implantationsstörningar, troligen p g a påverkan på den endokrina interaktionen mellan ovarie och uterus (848,849,851,853-855). Exponering av gravida gnagare för höga doser av bly genom injektion orsakade vidare resorption av embryon; avkomman hade också låg vikt, missbildningar och ökad perinatal mortalitet (417,609,867).

Blyexponering kan minska blodflödet genom placentan och också orsaka störningar av hemmetabolismen hos fostret (609). Långvarig lågdosexponering påverkar vidare utvecklingen av CNS (609). Sålunda har morfologiska effekter i det fetala nervsystemet (476,477) och beteendeförändringar (354) rapporterats från icke-humana primater, som exponerats för doser som inte påverkade den dräktiga modern (192).

Det är av intresse att notera att exponering in utero orsakade reducerad fertilitet hos honmöss, troligen p g a skada primordialäggcellerna (850, 852).

Diande djur erhåller bly via bröstmjölken från exponerade mödrar (Avsnitt 3.4.3).

9.2. Humandata

Få vetenskapliga områden är mer svårstuderade än den mänskliga reproduktionen. Det finns således många problem. Det föreligger emellertid tillräckliga evidens för att bly kan orsaka reproduktionseffekter hos människa. Dessa har till och med förmodats, av vissa (274), ha bidragit till romarikets fall.

Det finns vissa indikationer på effekter av yrkesmässig, manlig blyexponering på hypotalamus -hypofys-testis-axeln (106,318, 609). Sådana effekter har observerats hos grupper av blyarbetare som haft ett genomsnittligt blodblyvärde på 1,9 $\mu\text{mol/l}$, eller högre (318). Detta kan påverka den manliga fertiliteten, men bevis för detta saknas. I en annan studie fanns inga motsvarande effekter; referentgruppen hade dock höga blodblyhalter (267a).

Minskning av könsdriften, erektionsstörningar, ejakulationsproblem och spermie-störningar har rapporterats hos blyarbetare, liksom även en ökad abort-frekvens hos deras hustrur (431). Det finns dock troligen metodologiska problem, särskilt eftersom resultaten inte var konsekventa.

I en nyligen utförd studie på individer utan känd yrkesmässig eller annan blyexponering, fanns det en association mellan blyhalter i sädesvätska och spermiekvälitet (666), andra studier har dock inte visat detta (609).

Det finns data från blyförgiftade män som stöder blyeffekter på testis och spermatogenesisen (47,106,182,250,431,650,828,858), men inte alla studier har visat en sådan effekt (795), kanske p g a de metodologiska problem som vidlåder denna typ av undersökningar. Ett svårt problem är t.ex. den låga deltagarandelen och val av en adekvat referensgrupp. På basen av ganska svaga data, har det hävdats att spermieabnormaliteter förekommer hos blyarbetare med en genomsnittlig blodblyhalt på 2,0 $\mu\text{mol/l}$, eller mer (431). I en studie observerades subtila förändringar av vissa sädesvätskeparametrar (med okänd funktionell betydelse) hos en grupp blyarbetare med genomsnittligt blodblyvärde på omkring 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (858), i en annan sågs spermieförändringar i en grupp med en genomsnittlig blodblyhalt på 2,9 $\mu\text{mol/l}$ (47). Vidare har skador på testis och spermie-

förändringar rapporterats hos arbetare, som har högre blodblyhalter, samt andra symptom och tecken på klinisk blyförgiftning (106,183).

I en nyligen utförd, viktig dansk studie, i vilken en lång serie (upp till 11) blodblybestämningar och spermieanalyser utfördes på 19 arbetare i en blybatterifabrik under 1 år fanns det signifikanta associationer mellan blodblyhalten (genomsnittligt 2,0 $\mu\text{mol/l}$) å ena sidan, och spermievitalitet och morfologi å den andra (828). Det uppskattades att en minskning av blodbly från 2,2 till 1,7 $\mu\text{mol/l}$ motsvarade en ökning av antalet levande spermieceller med 9%, rörliga celler likaledes med 9% och normala celler med 7%. En "noll-effektnivå" kan inte fastställas från dessa data.

I en dansk fall-referentstudie fanns ingen association mellan blyexponering å ena sidan och infertilitet eller semenabnormaliteter å den andra (530).

I en studie med arbetare i ett svenskt smältverk rapporterades att kvinnliga anställda hade högre frekvens spontanabort om deras män också arbetade i smältverket (559). Denna studie har dock metodologiska problem. Resultaten från en finsk fall-referentstudie antydde en trolig/möjlig dos/responsrelation mellan mätta eller uppskattade blodblyvärden hos män och sjukhusbehandlade aborter hos deras hustrur (odds ratio 1,6, konfidensintervall 0,6-3,9 hos män med blodbly $\geq 1,9 \mu\text{mol/l}$), men inga säkra slutsatser kunde dras från tillgängliga data (456). I en populationsstudie av medicinskt diagnostiserade spontanaborter i Finland, var blyexponering hos maken inte en riskfaktor (455). Resultaten är generellt sett i överensstämmelse med andra, äldre data (609). Studier på fertila och icke fertila män i den allmänna populationen har inte givit några skillnader i blodblyhalter (609).

Genotoxiska effekter på könsceller behandlas i Avsnitt 7.2.

Det finns inga studier över möjliga effekter av bly på den *kvinnliga* hypotalamus-hypofys-ovarier-uterus axeln eller direkt på ovarierna (609). En dansk studie föreslår en möjlig koppling mellan kvinnlig yrkesmässig exponering för "bly, kvicksilver och kadmium" och *infertilitet* (639). Ytterligare data behövs emellertid för att man ska kunna dra några bestämda slutsatser.

Det förekom en svag, men definitiv koppling mellan blodbly hos gravida kvinnor och *blodtryck* vid förlossningen (men inte preeklampsi; 631; se också ovan). Effekten var ca 6 mg Hg per $\mu\text{mol/l}$. Det är välkänt att hyperoni kan påverka fostret.

Som sagts ovan, passerar bly placentabarriären och kan således orsaka exponering av *embryot* och *fostret*, även dess CNS. Vissa aspekter på sådana effekter diskuteras i nyligen publicerade översiktsartiklar (193,542,804).

Redan år 1860, rapporterade Paul att allvarligt blyförgiftade gravida kvinnor sannolikt skulle abortera, medan de som var mindre allvarligt förgiftade med stor sannolikhet skulle få dödfödda barn (609). Blyföreningar har även använts som fosterfördrivande medel. Informationen om exponeringen är bristfällig (806). Det kan dock med säkerhet antas att exponeringen var mycket hög.

I en finsk studie av spontana aborter bland yrkesmässigt exponerade kvinnor, fanns ingen entydig koppling till blodblyhalter (individuella värden upp till 3,1 $\mu\text{mol/l}$), även om konfidensintervallet var mycket brett (771). I en studie från Port Pirie, Australien, var aborter inte kopplade till blodblyvärdet (genomsnitt 0,5

$\mu\text{mol/l}$), men studien var inte utformad för att upptäcka tidiga effekter under graviditeten.

Andra studier av perinatal spädbarnshälsa och blyexponering i den allmänna populationen har givit varierande resultat (806). I Port Pirie-studien var antalet dödfödda dubblat i en blyexponerad grupp (54). I en engelsk studie hade placentor från dödfödda och spädbarn med känd förekomst av "fetal distress" sannolikt en högre blyhalt än de från andra graviditeter (404). Det finns vissa indikationer på en koppling mellan blyhalter och enzymaktivitet i placenta (398). Vidare indikerade en annan engelsk studie att skelettblyhalter troligen var förhöjda hos dödfödda barn (113).

De mest tillförlitliga data på foster och spädbarn kommer från välkontrollerade prospektiva epidemiologiska studier i Australien (Port Pirie), USA (Cleveland, Ohio; Cincinnati, Ohio; Boston, Massachusetts) och Skottland (Glasgow) på kvinnor utan yrkesmässig exponering och deras avkomma (801,804). I dessa studier har stora ansträngningar gjorts för att identifiera och kontrollera troliga "confounding"-variabler (bl.a. socioekonomiska faktorer) och möjligheten till omvänd kausalitet, vilka är stora problem.

I några prospektiva studier har blyassocierade reduktioner av *graviditetslängd* (Glasgow: 524; Port Pirie: 507) och *födelsevikt* (vid fullgången graviditet, Boston: 79, Cincinnati: 100) dokumenterats, dock inte i alla studier (22,311,655). Reduktionen av graviditetslängd stämmer också överens med tvärsnittsstudier i populationer med hög exponering i Missouri, USA (240), men inte i en annan amerikansk population (22), vilken emellertid hade en lägre exponering. I en liten studie i Sverige och Polen var blyhalterna högre i myometriet vid för tidig förlossning (239). Vidare finns det vissa data som stödjer en koppling mellan höga blodblyvärden och för tidig fostervattenvätskeavgång vid fullgången förlossning (240).

I studien från Port Pirie var risken för för tidig förlossning vid blodblyhalter hos modern på 0,7 $\mu\text{mol/l}$ eller högre, 3,4 gånger högre än vid halter upp till 0,4 $\mu\text{mol/l}$ (54). I studien från Cincinnati, minskade födelsevikten med 58 gram, (18 år gamla mödrar) till 601 gram (30 år gamla mödrar) för ungefär varje 0,5 $\mu\text{mol/l}$ ökning av blodbly (100). I en kalifornisk studie, var navelsträngens blodbly på 2,4 $\mu\text{mol/l}$ kopplad till en relativ risk på 2,9 för prematuritet ("populations attributal risk" 47%; 673).

I en retrospektiv studie fanns det också vissa indikationer på smärre *medfödda missbildningar* (545). Studien tillåter emellertid inte några entydiga slutsatser på denna punkt. Andra studier har inte uppvisat sådana effekter (15,234).

I en studie av svenska kvinnliga smältverksarbetare, förekom en ökad frekvens av spontanaborter och en minskning av födelsevikten om kvinnan var anställd vid fabriken, eller hade varit anställd tidigare och fortfarande bodde nära smältverket (559,560). Kvinnor som arbetade i förorenade delar av smältverket hade också en högre risk än de andra. Vidare hävdades det att både enkla och multipla missbildningar ökade om modern hade arbete i smältverket under graviditeten (560). Båda studierna är öppna för kritik från metodologisk synvinkel, p g a en trolig selektion och "observation bias", liksom även "confounding"-problem p g a blandad exponering. I en finsk fall-referentstudie fanns ingen signifikant koppling mellan spontanabort och blodbly (771); blyexponeringen var emellertid låg och konfidensintervallen vida.

I en studie av befolkningen runt ett svenskt smältverk hävdades det att frekvensen av missfall och födelseviktsreduktion hos kvinnor som bodde nära verket ökade (557,558). Senare studier, av samma forskargrupp, av en population som bodde runt ett annat smältverk, gav liknande resultat, med minskningar av födelsevikt och ökning av missbildningar hos kvinnor som bodde nära smältverket (256,561). Det finns emellertid flera viktiga metodologiska invändningar mot dessa studier.

En effekt av bly på avkomman är inte oundviklig; till och med vid höga exponeringar, har kvinnor fött uppenbarligen friska barn (609,867).

Vidare har bly, i grupper med genomsnittliga blodblyvärden på 0,5 $\mu\text{mol/l}$ eller högre hos mödrarna, orsakat metaboliska effekter på *hemsyntesen* i fostret, vilket mätts som ALAD-aktivitet i röda blodkroppar och ALA-utsöndring i urin hos det nyfödda spädbarnet (442,609,804).

Det är inte känt i vilken utsträckning effekter på spädbarn och barn beror på prenatal exponering, exponering via bröstmjolk eller senare exponering, innefattande även indirekt exponering hos blyarbetares barn. Informationen kommer att diskuteras här i ett sammanhang.

Det finns vissa indikationer på att barn som drabbats av plötslig spädbarnsdöd hade något högre blyhalter i blod (206), tänder (469) och olika vävnader (230) än andra spädbarn. Det är inte känt huruvida detta beror på prenatal eller postnatal exponering och huruvida kopplingen återspeglar en äkta kausalitet.

Vidare kan *tillväxten* och *kroppsstorleken* hos barnet reduceras, åtminstone under de första åren (440,468,685); dock har alla studier inte visat en sådan effekt (311). En eventuell effekt på växten är intressant, ty en störning av osteoblasterna har rapporterats (623,658).

Tre av de ovan nämnda stora prospektiva studierna i USA (Cincinnati: 201; Boston: 77,78) och en av de australiensiska (827), har visat blyexponeringsassocierade utvecklingseffekter på *kognitiva färdigheter* och *beteendefunktioner* (193,542,801,804).

I en fjärde prospektiv studie i USA (Cleveland: 233) fanns emellertid ingen tydlig blyassocierad effekt, och inte heller i en andra australiensisk studie (Sidney: 503). Ingen effekt observerades i en studie i Storbritannien (Glasgow: 524).

Sammanfattningsvis har respons på dessa effekter hos barn varit beroende av blodblyhalter hos den gravida kvinnan, det nyfödda barnet och det unga barnet. Sammantaget indikerar data att små effekter kan förekomma redan vid blodblyhalter hos den gravida kvinnan och det nyfödda (navelsträngsblod) och/eller späda barnet i området 0,5-0,75 $\mu\text{mol/l}$, kanske till och med lägre (306). Ett exempel: för varje ökning av blodbly med 0,5 $\mu\text{mol/l}$, minskade det mentala utvecklingsindexet vid 24 månaders ålder med ungefär 2 poäng (skalan har ett genomsnitt på 100 och en standarddeviation på 16; ref 54). I den icke-positiva Clevelandsstudien, var det genomsnittliga blodblyvärdet i navelsträngen ca 0,3 $\mu\text{mol/l}$, blodblyvärdet vid 3 års ålder 0,8 (värden upp till 2,0) $\mu\text{mol/l}$ (233). Lågexponeringens effekter på barns utveckling har inte accepterats enhälligt (233,740).

Effekterna på CNS är i allmän överensstämmelse med fynden i, huvudsakligen, tvärsnittsstudier, på små barn från USA (Boston: 544; Chicago: 573; Cleveland: 223; North Carolina: 681), Skottland (Edinburgh: 629), England (London: 8), Grekland (Lavrion: 332) och Nya Zeeland (Dunedin: 721; Christchurch: 247), i

vilka neurofysiologiska och/eller beteenderubbningar dokumenterades hos barnen. Resultaten är alltså delvis kongruenta med fynd i Australien (Sidney: 503) och Tyskland (Duisburg: 875; Stolburg: 876; Nordenham: 872).

Det finns emellertid flera studier från England (London: 739; Southampton: 616; Birmingham: 330) och Italien (830), vars resultat inte passar in i den allmänna bilden.

I en *metaanalys* av åtta europeiska tvärsnittsstudier, som täcker blodblyhalter i området 0,2-2,9 $\mu\text{mol/l}$, fanns det en svag negativ koppling mellan blodbly, å ena sidan, och psykometrisk intelligens och *visuell motorintegration* å den andra sidan, men den förklarade variansen var låg (omkring 1%; ref 873).

Av särskilt intresse är en tvärsnittsstudie från Danmark, i vilken det fanns en negativ koppling mellan tandbly och IQ hos förstaklassbarn från Århus (301,468, 475,567,568). Barn med dentinblyhalter <5 (genomsnitt 3) $\mu\text{g/g}$ jämfördes med dem som hade ≥ 19 (medelvärde 27 $\mu\text{g/g}$). Den genomsnittliga blodblyhalten i undersökningsgruppen (ett par år efter insamlingen av tänderna) var bara 0,25 $\mu\text{mol/l}$ (0,18 respektive 0,27 $\mu\text{mol/l}$ i de två grupperna). I en svensk studie, fanns inga övertygande kopplingar mellan olika mindre neuropsykiatriska rubbningar och tandblyhalter hos barnen (275).

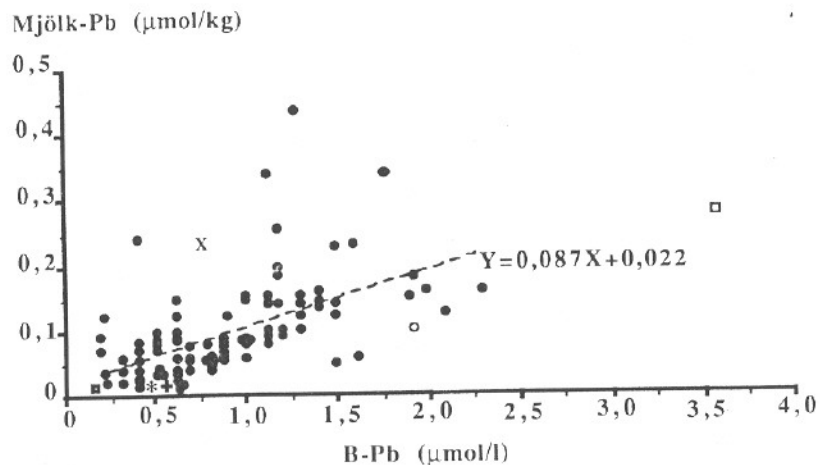
Det bör kraftigt understrykas att det förekommer åtskilliga metodologiska problem (t.ex. inadekvata markörer för exponering, okänsliga mått för prestation, selektionsbias, omvänd kausalitet och inadekvat handhavande av "confounding", genom under- och/eller överkontroll) i denna typ av studier (306,473,475,543, 731). Vidare är det endast en liten del, någon eller ett par procent, av den totala variansen på intelligensen som förklaras av blyexponering.

Det är inte tillräckligt välkänt huruvida CNS-effekterna är reversibla. Preliminärdata från en studie, antydde att effekterna delvis kvarstod hos barn som var 5 år gamla (77,801,804).

Det fanns en koppling mellan blyexponering hos barn och *hörselskada* i en amerikansk studie (688). Vidare har förändringar i EEG, (inkluderande "evoked potentials") observerats (603,651,707).

Effekterna hos spädbarn och barn kan, i princip, bero på exponering i *uterus*, under amning eller senare. Exponering genom *mjolk* kan betraktas som en sorts reproduktionseffekt. Som sagts ovan (Avsnitt 3.4.3.), utsöndras bly i bröstmjolk. Hos svenska kvinnor utan särskild exponering, var halten i mjolk omkring 0,01 $\mu\text{mol/l}$; blyhalten i humanmjolk var lägre än i mjölkersättning (437). I en studie, var den genomsnittliga halten i mjolk omkring 9% av halten i moderns blod (524; Fig. 9).

Detta är förenligt med halter som rapporterats i tre andra individer (664,706, 778; Fig. 9). Det finns en avsevärd variation av mjölkbly över blodbly; det är inte känt, huruvida detta beror på analytiska problem, en variation från dag till dag eller en interindividuell skillnad som är permanent över tiden. I ett av dessa fall, barnet till en blyarbetare som studerades i detalj, visade mjölken halter upp till 0,3 $\mu\text{mol/l}$ och barnets blyintag var 3,7 $\mu\text{g/kg/dag}$ (664). Trots detta, minskade blodblyhalten hos spädbarnet under amningsperioden (från 3,4 vid födseln till till 1,0 $\mu\text{mol/l}$ vid 9 månader). Hos en annan kvinna, som hade lidit av akut blyencefalopati som barn, och som hade akuta symptom som indikerade blyförgiftning och en blodblyhalt på 3,6 $\mu\text{mol/l}$, var halten i mjolk 0,3 $\mu\text{mol/l}$ (778). Hennes ammade



Figur 9. Förhållandet mellan blyhalter i blod (B-Pb) och mjölk (mjök-Pb). Fylla cirklar (och regressionslinjen), avser 97 individer från Moore et al (524), öppen cirkel avser en individ från Ryu et al (664; genomsnitt under de första 3 veckorna efter förlösning), en stjärna är genomsnittet för 28 individer från Kovar et al (422), ett plus (+) genomsnittet av 39 individer från Rockway et al (652), en öppen fyrkant en individ från Thompson et al (778), ett stort (X) genomsnittet av 114 individer från Ong et al (583), en fylld fyrkant genomsnittet av 27 individer från Schrammel et al (680) och en triangel en individ från Sensirivarana et al (706).

spädbarn hade en blodblyhalt på 2,6 µmol/l. Ett två månader gammalt spädbarn med misstänkt blyencefalopati hade en blodblyhalt på 5,4 µmol/l (706). Hennes mjölk hade en blodblyhalt på 1,6 µmol/l och hennes mjölk innehöll 0,3 µmol/l. Vidare har förgiftning rapporterats hos ett spädbarn som ammad av en exponerad kvinna (426). Dessa senare data är emellertid alltför vaga för att tillåta några bestämda slutsatser.

I en studie av barncancer, fanns ingen koppling till föräldrarnas blyexponering (575). I en annan studie var, däremot, föräldrarnas blyexponering kopplad till barnleukemi; antalet prover var emellertid så stort att en slumpmässig korrelation inte kan uteslutas, varför resultaten måste verifieras (117).

10. Behov av ytterligare forskning

Trots det faktum att vetenskapliga studier över blyets toxikologi har utförts i mer än ett århundrade, är fortfarande många problem olösta. Här kommer endast några få exempel att ges:

Det finns otillräcklig information om mekanismen bakom blyets toxiska effekter.

Blodbly används i stor utsträckning för monitorering av exponering. Tillräckligt är dock inte känt om bindningen av bly till blodkropparna och plasma, inkluderande interindividuella variationer.

Alternativa metoder för monitorering av exponering har inte studerats tillräckligt, t.ex. halter i plasma och urin som index för, framförallt, kortsiktig absorption, samt skelettlykoncentrationer som ett index på långtidsupptaget. Relationen mellan skelettlyhalter och effekter behöver också undersökas.

Effekterna av exponeringen på njurarna måste analyseras, liksom även effekterna på den manliga och kvinnliga reproduktionen, samt CNS hos spädbarn.

11. Diskussion och utvärdering

11.1. Begränsningar hos tillgänglig information om dos/respons

Yrkesmässig exponering för oorganiskt bly förekommer huvudsakligen via inhalation. Absorption från magtarmkanalen är emellertid också av betydelse, eftersom en del av de partiklar som deponerats i luftvägarna, förs upp och sväljes, varefter viss absorption sker. Vidare exponeras många blyarbetare genom kontaminerad tobak, snus och födoämnen. Hudabsorption är generellt oviktig, men förekommer förmodligen i en begränsad utsträckning från blytvål.

Det finns bara begränsad information om förhållandet mellan lufthalter och toxiska effekter av bly. Men det finns en mängd data om kopplingen mellan biologiska indices å ena sidan samt exponering och effekt å den andra. Biologisk monitorering av blyexponeringen har åtskilliga fördelar framför luftmonitorering. Den kompenserar för variationer i andning samt partikelstorlek och löslighet hos de partikulära blyföreningarna, den tar hänsyn till olika vägar för upptag (vilket är viktigt för bly) och den återspeglar icke yrkesmässig exponering (vilket kan vara av avsevärd betydelse för bly).

I de flesta studier över olika toxiska effekter av bly används blodbly som ett biologiskt exponeringsindex. Det bör dock framhållas att även användandet av blodbly i dos/responsutvärderingar medför åtskilliga problem.

För det första är förhållandet mellan blyupptag och blodbly icke linjärt; den relativa ökningen av blodbly minskar med ökande exponering. Detta är troligen anledningen till att vissa effekter (t.ex. på hemmetabolismen) uppvisar icke linjära förhållanden till blodbly, mönster vilka ibland felaktigt har tolkats som en indikation på tröskeleffekt. Vidare påverkas blodbly inte bara av det nyligen upptagna blyet, utan också av den endogena exponeringen från skelettet, vilken kan vara avsevärd (se Avsnitt 11.6.).

För det andra förekommer en betydande interindividuell variation i blyets kinetik. Detta bör innebära att olika individer uppnår olika blodblyhalter vid samma upptagshastighet.

För det tredje tycks det vara stor interindividuell variation i de effekter som olika individer drabbas av vid samma blodblyvärde; det har således rapporterats att vissa individer motstår extremt höga blodblyhalter utan skadliga effekter, medan andra har uppvisat toxiska effekter vid ganska låga blodblyhalter. Detta

kan, bl.a. bero på interindividuella variationer i bindningsmönstret för bly i blodkropparna, en mjöjlighet som inte har klarlagts på ett adekvat sätt; dock finns det vissa indikationer.

Andra medier har sällan använts för biologisk monitorering av exponering. Plasmably eller serum bly är troligen ett teoretiskt bättre mått på exponering och på den metaboliskt aktiva kroppsblypoolen, men kombinationen av extremt låga halter samt problem med kontamination och analys, utesluter f n användningen av dessa medier. Urinbly och kelaterat bly kan ha samma fördelar, men har använts endast i ett begränsat antal studier.

P g a den omfattande informationen om blodbly, och bristen på annan information, måste sålunda varje uppskattning av dos/respons huvudsakligen baseras på blodblyvärden, med noggrant begrundande av dess inneboende problem. Detta är den procedur som skall användas här. Sedan skall det kritiska blodblyvärdena översättas till exponering, i termer av upptag och halter i luften.

Exponering för bly kan påverka många organ och funktioner i kroppen. Sålunda har, hos människa, effekter på reproduktionen, hjärtkärlsystemet, hemsyntesen, blodkroppsbildningen, centrala och perifera nervsystemet, njurarna, magtarmkanalen och immunsystemet rapporterats. Vidare finns det vissa indikationer på genotoxiska effekter, och, i djurförsök, carcinogena egenskaper.

Förutom problemen med blodblyvärdena, finns det åtskilliga andra begränsningar kopplade till tolkningen av tillgänglig information om förhållandet mellan exponering och effekt/respons. Ett är ständig brist på information om tidigare blyexponering. Blodblyvärdet vid en viss tidpunkt reflekterar huvudsakligen exponering nära i tiden och endast i begränsad utsträckning tidigare exponeringar. Detta är ett särskilt problem i de fall effekterna kan bero på en kronisk exponering. Nyligen har skelettblyhalter använts som ett index för långtidsexponering, men informationen är fortfarande mycket begränsad.

De flesta studier över exponering och effekt/respons är av tvärsnittstyp. Detta innebär att det kan ha förekommit selektion. Individer som utvecklade skadliga effekter kan således ha lämnat arbetet oftare än de som inte hade några effekter, vilket kan orsaka en undervärdering av riskerna. Å andra sidan kan det ha funnits en primär koppling mellan skada och exponering (omvänd kausalitet), vilket kan orsaka en motsatt "bias", en övervärdering av risken.

Allmänt sett är det inte heller de kliniskt manifesterade effekterna som är de mest intressanta, utan snarare subkliniska störningar av funktioner som kan antagas vara de tidigaste tecknen på effekt. Sådana effekter kan emellertid innebära flera problem. Ibland är de subjektiva och specifika. I andra fall, är hälsobetydelsen av de subkliniska effekterna inte klar.

För endast ett fåtal effekter finns det väldefinierade dos/responskurvor. Olyckligtvis finns det emellertid i de flesta fallen ingen grund för fastställande av tillförlitliga samband; det är svårt att korrekt fastställa vid vilka exponeringar som effekter först uppträder. Detta är ett särskilt problem i fråga om bly, eftersom exponeringarna i den yrkesmässiga miljön (och den allmänna omgivningen i många områden av världen) ligger nära effektnivåerna.

I det följande kommer först två speciella problem att diskuteras separat, reproduktionsstörningar och effekter på blodtrycket. Anledningen är att dessa

effekter innebär särskilda problem i tolkningen, särskilt i relation till yrkesmässig exponering. Därefter kommer andra toxiska effekter att behandlas.

11.2. Reproduktionseffekter

De potentiella konsekvenserna av blyexponering för embryot/fostret har stor betydelse. Sålunda orsakar blyexponering under graviditeten blyackumulering i placenta. Exponeringen kan också orsaka en sekundär exponering av avkomman, in utero eller under amningen. Fertila kvinnor (och, i mindre utsträckning, män, se nedan) kan således betraktas som en surrogatriskgrupp för embryot/fostret och spädbarnet.

Bly är embryotoxiskt/fostertoxiskt i försöksdjur. Informationen om människa är ofullständig, men indikerar flera typer av effekter. Historiskt tilldrog sig, vid sekelskiftet, reproduktionseffekterna av bly på människa mycket intresse hos läkare och hälsovårdande myndigheter. Detta ledde mer eller mindre till en utestängning av kvinnor från arbeten inom blyanvändande industrier. Detta är troligen en anledning till att det finns så få data om reproduktiva effekter hos yrkesmässigt exponerade kvinnor.

Tillgänglig information ger inte något klart stöd för en teratogen effekt (missbildningar) hos människa. Åtskilliga studier har emellertid visat effekter på fostret, innefattande reduktion av graviditetstiden och födelsevikt samt störningar av hemsyntesen. Vidare har retardation av neurologisk beteendemässig utveckling "neurobehavioural development" och tillväxt, liksom även elektrofysiologiska och hörsel förändringar, rapporterats hos spädbarn och något äldre barn. Små effekter på hemmetabolismen samt mental och motorisk utveckling har återkommande hävdats vara kopplade till en exponering som motsvarar låga blodblyvärden, prenatalt och/eller tidigt i livet. Det finns visserligen många metodologiska problem (omvänd kausalitet och "confounding") i sådana studier, men observationerna i flera, nyligen, utförda prospektiva studier av gravida kvinnor, som exponerats i allmänna omgivningen, och av deras barn, kan inte avfärdas. De indikerar att effekter kan förekomma även vid blodblyvärden hos den gravida kvinnan och spädbarnet på endast 0,5-0,75 $\mu\text{mol/l}$. Det måste emellertid understrykas, att, i de flesta av dessa studier, den andel av totala variansen som kunde förklaras av bly var marginell.

I överensstämmelse med situationen hos vuxna (se nedan), är hälsokonsekvenserna av hemsyntesstörningar i fostret inte kända. Sådana biokemiska fenomen skulle emellertid kunna vara bakgrunden till den blyassocierade CNS-effekten som observerats hos barn.

Det *ammade spädbarnet* kan exponeras för icke obetydliga mängder bly. Intaget av bröstmjölk kan vara så högt som omkring 150 g/kg kroppsvikt/dag (349). FAO/WHO's provisoriska tolerabla veckointag av bly för spädbarn är 25 $\mu\text{g/kg}$ (244), vilket motsvarar 3,6 $\mu\text{g/kg/dag}$. Detta skulle motsvara en halt i bröstmjölken på 24 $\mu\text{g/kg}$ (0,12 $\mu\text{mol/kg}$). På basis av tillgängliga data, motsvarar detta en genomsnittlig blodblyhalt på ca 1,2 $\mu\text{mol/l}$. Det är troligt att exponeringen hos vissa spädbarn till och med kan vara högre vid detta blodblyvärde hos modern, p g a interindividuell variation av halterna i mjölken vid ett visst

blodblyvärde hos kvinnan. Det bör nämnas att en vuxen svensk utan yrkesmässig exponering intar ungefär 0,5 µg/kg/dag via födan.

Till detta bör läggas, att man kan förmoda att den gastrointestinala absorptionen av bly hos den ammande kvinnan är förhöjd, att det troligen förekommer en mobilisering av bly från skelettet under laktation (se nedan), att absorptionen hos spädbarn är högre än hos vuxna samt att blyabsorptionen kan underlättas när blyet förekommer i mjölk. Vidare är penetrationen av bly in i CNS troligen effektivare hos spädbarn än hos vuxna. Här finns således anledning till försiktighet. Ett enda fall av blyförgiftning hos ett bröstmjölksuppfött spädbarn har omnämnts i litteraturen, men informationen om detta fall är så dålig, att det inte kan utvärderas.

Det är inte med säkerhet känt i vilken utsträckning de rapporterade effekterna hos spädbarn/barn beror på prenatal exponering, exponering via bröstmjölk och/eller senare exponering. Vidare är reversibiliteten av effekterna inte känd. Det bör dock understrykas att även om effekterna skulle vara reversibla senare kan de redan ha stört den psykosociala utvecklingen hos barnet under tidig barndom, vilket kan få senare konsekvenser. Till och med mindre effekter måste därför betraktas som potentiellt skadliga. Bly har orsakat störningar av den endokrina axeln hypotalamus-hypofys-testis, testisskada och spermiedefekter i studier på *handjur*. Studierna på människa är få och ofullständiga. Baserat på tillgänglig information, synes det emellertid vara rimligt att antaga att blodblyhalter på omkring 2-3 µmol/l, eller högre, är kopplade till både endokrin dysfunktion och spermieförändringar.

Förutom effekten via könsceller, placenta och bröstmjölk kan *sekundär exponering* förekomma hos barn till både manliga och kvinnliga arbetare, som ett resultat av kontaminering av spädbarnet/barnets omgivning; men detta kommer dock inte att diskuteras vidare här.

11.3. Hjärtkärl-effekter

Bly orsakar en ökning av *blodtrycket* hos försöksdjur. Exponering/responsförhållandet är ovanligt: den relativa effekten är troligen mer uttalad vid låga doser än vid höga.

Vidare finns det åtskilliga studier på grupper i den allmänna populationen, som antyder att en liknande effekt kan förekomma hos människa, och detta redan vid blodblyvärden som allmänt förekommer i vissa länder. Det verkar (som hos djur) som om lutningen på blodbly/blodtryckskurvan är brantast vid låga blodblyhalter och planar ut vid högre. I den allmänna populationens blodblyområde sågs det en ökning av systoliskt och diastoliskt blodtryck med 1-2 mm Hg för varje dubblering av blodblyhalten. Detta är en ganska liten effekt ur en individuell risk-synpunkt. Från populationshälsosynvinkel, kan det emellertid vara viktigt, eftersom en effekt på blodtrycket kan påverka hjärtkärlsystemet, huvudsakligen i form av cerebrovaskulära sjukdomar och hjärtkranskärlsjukdom.

Det har föreslagits att bly är orsaken till kopplingen mellan mjukt dricksvatten och hjärtkranskärlsjukdom i den allmänna befolkningen. Det tycks emellertid som om bly inte är en huvudorsak till risken för kardiovaskulära sjukdomar hos allmänheten. Varje mm Hg är kopplat till en ökning av ischemisk hjärtsjukdom

med ungefär 1% (617). En association mellan blyexponering hos allmänheten och risken för kardiovaskulär sjukdom har inte demonstrerats empiriskt.

Det bör emellertid understrykas att den tillgängliga informationen inte tillåter några bestämda slutsatser om huruvida kopplingen mellan blodblyhalten och blodtrycket hos människa är kausalt; det kan finnas metodologiska problem (omvänd kausalitet och "confounding"). Det är till och med ännu mindre känt om eventuella effekter på allmänhetens hälsa.

Flera studier indikerar en blodtrycksförhöjning hos kraftigt exponerade blyarbetare. Det är möjligt att dessa blodtryckseffekter kan vara kopplade till njurskada (se nedan, Avsnitt 11.4) och att denna effekt vid höggradig exponering alltså är skild från effekten vid lägre exponeringar, vilken huvudsakligen kan bero på effekter på den vaskulära reaktiviteten.

Ökad risk för cerebrovaskulär (kanske även kardiovaskulär) sjukdom har rapporterats som ett troligt resultat av effekten på blodtrycket i vissa epidemiologiska studier av blyarbetare. I dessa fall har exponeringen varit intensiv.

Bly tycks också ha en hjärttoxisk effekt, men endast vid höga exponeringar, motsvarande blodblyhalten 5 µmol/l, eller högre.

11.4. Andra effekter

Gastrointestinala effekter förekommer vid höga exponeringar, huvudsakligen vid blodblyhalter på 3,0 µmol/l eller mer.

Blyexponering kan inducera *njurskada*, med interstitiell nefrit, ofta kombinerad med gikt. Informationen om dos/respons är ofullständig. Det är emellertid klart att sådana allvarliga effekter förekommer huvudsakligen en lång tid efter höggradiga exponeringar.

Det finns emellertid tecken på att lätta effekter på det tubulära epitelet, med enzymuri, förekommer vid avsevärt mycket lägre exponeringar, troligen redan vid omkring 1,5-2,0 µmol/l. Betydelsen för hälsan av en lätt enzymuri är inte känd; det finns en del information som antyder reversibilitet efter avslutad exponering. Om man emellertid tar i beaktande den allvarliga njureffekten som blyexponerade individer kan drabbas av, betraktas de subkliniska förändringarna här som skadliga.

Bly påverkar också vitamin D och kalciummetabolismen. Sådana effekter kan medieras via effekter på njurarna. Hos barn har sådana störningar dokumenterats i blodblyområdet 0,75-1 µmol/l. Vuxna tycks emellertid vara mindre känsliga.

Bly påverkar också *nervsystemet*. Allvarlig förgiftning med klinisk encefalopati kan förekomma hos vissa personer med blodblyhalter så låga som omkring 4 µmol/l. Det finns belägg för svaga effekter på CNS vid exponeringar motsvarande blodblyvärden på ca 2,5 µmol/l. Begränsade data antyder CNS-effekter redan vid 1,5 µmol/l. Spädbarn är troligen känsligare än vuxna. Hälsoeffekten av sådana svaga CNS-effekter är inte fullt klarlagd; det synes emellertid rimligt att betrakta dem som skadliga.

Allvarlig blyexponering orsakar perifer neuropati med axonopati. Begränsad information indikerar en liten perifer nervpåverkan (reducerad nervledningshastighet vid neurofysiologisk undersökning, men inga symptom) kan förekomma hos vuxna individer med blodblyhalter omkring 1,5 µmol/l. Det är inte känt

huruvida de reducerade ledningshastigheterna är verkliga subkliniska tecken på klinisk neuropati; det skulle kunna vara så att de endast återspeglar en mer betydelselös störning av jontransporten över cellmembranet i nervcellen. Det finns också vissa indikationer på reversibilitet. I ljuset av den allvarliga neuropati som kan drabba blyexponerade individer, betraktas här konduktivitetshastighetsstörningar emellertid som skadliga. Effekter på det autonoma nervsystemet har observerats vid motsvarande blodblyvärden.

Kraftig blyexponering kan orsaka *anemi*. Sådan är vanligtvis kopplad till blodblyhalter på 3,0 $\mu\text{mol/l}$ eller mer, och orsakas av hemolys i kombination med hämning av åtskilliga enzymer i hem- och nukleinsyrametabolismen.

Det föreligger emellertid svag enzymhämmning i benmärg/röda blodkroppar vid mycket lägre blodblyhalter. Antagligen är effekter på enzymerna ALAD och P5N i de röda blodkropparna proportionell mot blodblyhalten ända ner till de blodblyvärden, som individer utan särskild blyexponering har. Det är emellertid inte känt att sådana små effekter har hälsokonsekvenser.

Det är inte heller känt huruvida motsvarande hämning av hemsyntes förekommer i andra vävnader vid lik låg exponering. Om man betänker hems centrala roll i energimetabolismen, inkluderande den i CNS, samt vid vävnadernas handhavande av organiska xenobiotika, kan dessa effekter på hemsyntesen mycket väl vara viktiga. För närvarande finns emellertid inte tillräckligt belägg för att klassificera sådana effekter som definitivt skadliga. De kommer således här inte att behandlas som determinanter för kritisk exponering.

Det föreligger endast begränsad information om *immunotoxiska effekter* och bly. Troligen finns det olika effekter på humoral och cellulär immunitet inom grupper av blyarbetare med blodblyvärden omkring 2,0 $\mu\text{mol/l}$ eller högre. Hälsoeffekten av en del av dessa effekter är inte klar, men en ökad känslighet mot infektioner har rapporterats i en studie.

När det gäller *genotoxiska effekter*, har kromosomaberrationer i perifera lymfocyter rapporterats hos arbetare som exponerats för halter motsvarande genomsnittliga blodblyvärden på omkring 2 $\mu\text{mol/l}$, eller högre. Den tillgängliga informationen är emellertid motsägande. Vidare är betydelsen av sådana fynd inte känd. Man har misstänkt att de återspeglar en möjlig risk för reproduktiva effekter, såsom medfödda kromosomaberrationer samt cancer. Det finns emellertid inga andra indikationer på sådana effekter hos människa, även om vissa kemiska former av bly alldeles klart är djurcarcinogener.

Sammanfattningsvis kan sägas, att tillgängliga data indikerar svaga skadliga effekter på CNS och PNS, liksom även på njurtubuli, vid exponeringar motsvarande blodblyhalter så låga som 1,5-2,0 $\mu\text{mol/l}$ (uttryckt som ett genomsnitt i grupper av exponerade individer). Tillgängliga data tillåter inte en närmare definition av risken (respons). Som sagts ovan förekommer effekter på fostret, liksom även på det kardiovaskulära systemet vid till och med lägre exponeringar.

11.5. Kritiska exponeringar

På basis av diskussionen ovan kan, hos den vuxna människan, ett blodblyvärde på 1,5 $\mu\text{mol/l}$ vara en kritisk nivå för skadliga effekter vid exponering för oorganiskt

bly. Nästa steg är att översätta detta till ett approximativt upptag av bly i kroppen och till luftblyvärde.

Det förekommer en ansevärd mängd data på kopplingen mellan exponering för bly och blodblyhalter. Generellt sett har det, inom industrin, funnits en dålig korrelation mellan luftbly och blodbly. Detta kan ha flera förklaringar:

- 1) Partikelstorleken hos aerosolen och lösligheten hos blyföreningarna.
- 2) Områdesprovtagning istället för provtagning i inandningszonen har använts.
- 3) Det kan ha förekommit en "yrkesmässig" exponering via föda och tobak.
- 4) Bakgrundsexponeringen för bly kan variera.
- 5) Det finns en interindividuell variation i blymetabolismen.
- 6) Anställningstiden (skelettackumulering) är betydelsefull.

Det är således inte möjligt att använda dessa data för att översätta blodblyhalter till luftblyvärden. Istället skall man använda uppskattningar av förhållandet, baserade huvudsakligen på andra källor, (Fig. 6). Enligt dessa motsvarar ett blodblyvärde på 1,5 $\mu\text{mol/l}$ ett genomsnittligt upptag på, grovt räknat, 100 $\mu\text{g/dag}$ (med en avsevärd interindividuell variation). Detta motsvarar 700 $\mu\text{g/vecka}$.

Det finns ingen anledning att anta att exponering från allmänna omgivningen och den yrkesmässiga exponeringen inte adderas toxikologiskt. När man ska översätta blodblyvärden till exponering i yrkesmässig omgivning, måste man först ta bakgrundsniån för blodbly i beaktande. I de nordiska länderna är blodblyvärdena hos allmänheten låga, i genomsnitt 0,4 $\mu\text{mol/l}$ hos män. Denna halt är något lägre hos kvinnor och något högre hos rökande än hos icke-rökande män.

Bakgrundsvärdet för blodbly på 0,4 $\mu\text{mol/l}$ beror huvudsakligen på absorption från födan, i viss utsträckning också från dricksvatten, luft och tobak. Upptaget från födan är ungefär 5 $\mu\text{g/dag}$ (cirka 30 $\mu\text{g/vecka}$). Detta är förenligt med det förhållande mellan upptag och blodblyhalter som antagits ovan (Fig. 6). Detta låga bakgrundsupptag innebär att merparten av de 100 $\mu\text{g/dag}$ som ger blodblyhalter på 1,5 $\mu\text{mol/l}$ kan komma från exponering på arbetsplatsen.

I många områden i världen, där bakgrundshalterna av blodbly är högre, är marginalen för yrkesmässig exponering motsvarande lägre, om samma kritiska blodblyhalter appliceras.

Låt oss nu antaga att all yrkesmässig exponering kommer via inhalation. Nästa steg är då att göra ett antagande om absorptionen. Av små partiklar ("median" mass ekvivalent diameter $\leq 1 \mu\text{m}$; t.ex. blyånga), deponeras, grovt sett, 40% i den alveolära delen av lungan och absorberas fullständigt. I många yrkesmässiga miljöer är den allmänna partikelstorleken större, vilket innebär en lägre alveolär disposition och en lägre absorption. Låt oss emellertid antaga att luftbly har denna partikelstorlek.

Av resterande partiklar deponeras en del i andra delar av luftvägarna, sväljs och absorberas delvis i magtarmkanalen. Låt oss emellertid antaga att allt inhalerat bly som deponerats ovanför lungans alveolära del når magtarmkanalen. Detta är definitivt en överskattning, eftersom vissa partiklar eliminerar. Låt oss vidare antaga att absorptionen i magtarmkanalen är 15%.

Det totala upptaget av 700 $\mu\text{g/vecka}$, vilket leder till ett blodblyvärde på 1,5 $\mu\text{mol/l}$, innebär ett upptag på 670 $\mu\text{g/vecka}$ för yrkesmässig exponering. Detta

motsvarar en inhalerad mängd på, grovt räknat, 1.650 µg/vecka. En arbetare med måttligt tungt industriarbete inhalerar under arbetet cirka 10 m³/dag, d v s 50 m³/arbetsvecka. 1.650 µg i 50 m³ motsvarar en nivå på 33 µg/m³ (0,03 mg/m³).

Den blodblyhalt och lufthalt som man således kommer fram till skyddar troligen inte fostret hos en exponerad gravid kvinna. Om det antages att den kritiska blodblyhalten hos den gravida kvinnan, med avseende på toxiska effekter i fostret, finns i området 0,5-0,75 µmol/l, är det uppenbart, att detta tillåter endast en begränsad yrkesmässig exponering utöver bakgrundshalten av blodbly på 0,3 µmol/l (genomsnittlig halt hos kvinnor utan yrkesmässig exponering). Halten 0,75 µmol/l motsvarar ett upptag på grovt räknat 50 µg/dag, vilket betyder ett yrkesmässigt upptag på omkring 320 µg/vecka, motsvarande en inhalerad mängd på ungefär 790 µg/vecka och en luftkoncentration på omkring 16 µg/m³ (0,02 mg/m³).

På motsvarande sätt kan man kalkylera den exponering av den ammande kvinnan, som ger upphov till FAO/WHO's provisoriska tolerabla intag hos det ammade barnet. Som sagts ovan, motsvarar detta intag ett blodblyvärde hos kvinnan på omkring 1,2 µmol/l, vilket uppnås vid ett genomsnittligt upptag på ungefär 80 µg/dag, vilket betyder ett yrkesmässigt upptag på cirka 530 µg/vecka, motsvarande en inhalerad mängd på ungefär 1.380 µg/vecka, och en luftkoncentration på omkring 28 µg/m³ (0,03 mg/m³). Hos kvinnor är vanligtvis den inhalede mängden luft lägre än hos män (mindre tungt arbete), och beräkningarna på lufthalter är sålunda något låg.

Naturligtvis har dessa beräkningar en avsevärd grad av osäkerhet; troligen är det en undervärdering av den inhalationsexponering under arbetet som behövs för att nå de specificerade blodblyvärdena. Å andra sidan tillåter de inte någon yrkesmässig exponering via föda, dryck och tobak. Vidare tar dessa kalkyler inte hänsyn till interindividuella variationer i blymetabolismen; individuella arbetare kan mycket väl vara känsligare. Vidare kan skelettblyhalten påverka marginalerna (se nedan).

Slutligen utesluter de inte marginella effekter på blodtrycket.

11.6. Skelettackumulering

Bly ackumuleras i skelettet. Ben innehåller flera poler med varierande kinetik. Det trabekulära benet ackumulerar troligen under ett par år efter exponeringens början och når sedan jämvikt. Det kortikala benet kan ackumulera i decennier.

Bly frigörs från skelettet, vilket orsakar en endogen exponering. Denna kan vara avsevärd hos en "gammal" blyarbetare och pågår under decennier efter avslutad exponering. Marginalen för extern exponering minskar därför med ökande endogen blymobilisering.

Det bör framhållas att beräkningar av kritiska exponeringar som regel inte systematiskt tar hänsyn till graden av endogen exponering från skelettet. Eftersom kopplingen mellan upptaget och blodblyhalten avser individer med kronisk exponering, borde beräkningarna på luftvärdena rimligen avse en genomsnittlig blyarbetare med en moderat skelettblybörda och en motsvarande måttlig endogen blyexponering. Hos den nyligen anställda arbetaren är marginalen för yrkesmässig exponering troligen högre, hos den äldre arbetaren lägre.

Vidare innebär mängden bly i skelettet en potentiell risk. Om den snabbt mobiliseras. Det har föreslagits att detta kan äga rum som ett resultat av tumörer eller andra osteolytiska processer, även om säkra belägg för sådana händelser saknas.

Det är därför rimligt att begränsa ackumuleringen av bly i skelettet. Ett särskilt viktigt problem är skelettblyackumulering hos fertila kvinnor, eftersom detta kan innebära en risk för avkomman. En kvinna kan ackumulera bly i skelettet under decennier innan hon blir gravid. Även om den externa exponeringen omedelbart reduceras när graviditeten är fastställd, kommer den endogena exponeringen att fortsätta under hela graviditeten, och således exponera embryot och fostret. Vidare kommer troligen mobiliseringen av bly att öka under laktationen, vilket orsakar en exponering av spädbarnet via bröstmjölken. Hos fertila kvinnor utgör således till och med en begränsad skelettpool en risk.

11.7. Särskilt känsliga grupper

Som diskuterats ovan, är *foster* och *spädbarn* troligen de mest känsliga grupperna i populationen. Detta kommer emellertid inte att diskuteras vidare här.

Kvinnor är, åtminstone i viss utsträckning, känsligare för blyexponering än män. Det tycks finnas en könsskillnad i *metabolismen* av bly; detta reflekteras i högre urinblyvärden hos kvinnor än hos män vid samma blodblyvärden. Vidare ökar *järnbrist*, vilket är vanligare bland kvinnor än bland män, absorptionen av bly från magtarmkanalen (från föda och vatten, eller av bly som inhaleras, deponeras, transporteras upp via "mucociliär clearance" och sväljs). Vidare är järnbrist särskilt vanlig under graviditet, kalciumbrist under graviditet och *laktation*.

Störningen av hemsyntesen är, vid samma blodblyvärden, mer uttalad hos kvinnor än hos män. Detta är i överensstämmelse med andra fynd rörande könsskillnader vid exponering för toxiska agens (120). De ännu viktigare riskerna för avkomman har diskuterats ingående ovan.

Det finns vissa indikationer på att individer med medfödda fel i hemmetabolismen (vissa typer av *porfyri*) är särskilt känsliga för blyexponering, vilken också orsakar en störning av hemmetabolismen. Det har också hävdats att hemoglobinopatier kan predisponera för vissa effekter.

Dessutom kan det generellt sett antagas, att individer med *vissa andra sjukdomar*, som påverkar samma organ som dem som störs av bly, kan vara särskilt känsliga för blyexponering. Sådana tillstånd är anemier, hypertoni, njursjukdomar, sjukdomar i nervsystemet och - troligen - vissa immunodefekter.

12. Sammanfattning

Staffan Skerfving. 104 Oorganiskt bly. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1992:43 sid 1-111

Genomgång av litteraturen över oorganiskt bly, för användning som underlag vid diskussioner om gränsvärdesbestämningar. Metabolismen och effekter av oorganiskt bly har sammanfattats, med särskild hänsyn till biologisk monitorering av exponering och risk för förgiftning.

Ur praktisk synvinkel beskriver en två-kompartimentmodell tillräckligt väl metabolismen. Det finns ett snabbt kompartiment (njukdelsvävnader), med en halveringstid på ungefär en månad och ett långsamt kompartiment (benblypoolen), med en halveringstid på ungefär ett decennium. Det föreligger avsevärda individuella variationer i blymetabolismen.

Blyhalten i helblod är det mest värdefulla instrumentet för biologisk monitorering. Blodblyhalten påverkas av nyligen förekommande absorption. Relationen mellan exponering och blodblykoncentration är kurvilinear, med minskande betydelse/effekt av ökande exponering.

Dessutom påverkas blodblyhalten av endogen blyfrisättning, huvudsakligen från den stora skelettblypoolen, vilken, hos individer med en hög och långvarig exponering, kan vara avsevärd. In vivo-bestämning av bly i skelettet med röntgenfluorescens teknik erbjuder flera möjligheter. Eftersom omsättningen av bly i ben är långsam, utgör halten ett tidsintegrerat mått på blyabsorption över år.

Den genomsnittliga blodblyhalten hos personer som endast har en "bakgrundsexponering" för bly varierar avsevärt mellan olika områden; i de nordiska länderna är halten hos män i genomsnitt ca 0,4 µmol/l.

Nervsystemet och njurarna tycks vara de kritiska organen. Djurförsök indikerar att det inte finns något linjärt förhållande mellan blodblykoncentrationer och halter i nervsystemet. Känsliga vuxna individer får potentiellt skadliga effekter på centrala och perifera nervsystemet samt njurtubuli vid exponeringar som motsvarar en genomsnittlig blodblyhalt i en grupp av exponerade individer på ungefär 1,5-2,0 µmol/l. Det förekommer också reproduktionseffekter. Troligen påverkas spermerna av blodblyhalter på 2 µmol/l. Vidare är det troligt, att foster drabbas av icke-specifika effekter på nervsystemet vid till och med lägre exponeringar, troligen redan vid exponeringar motsvarande blodblyvärdet på 0,5-0,75 µmol/l hos den gravida kvinnan. Det kan också förekomma en avsevärd blyexponering hos spädbarn som ammas. Vidare finns det vissa indikationer på en svag effekt på blodtrycket vid motsvarande låga exponeringar.

Blodblyhalterna översätts grovt till luftblyvärden i yrkesmiljön. En genomsnittlig halt på 1,5 µmol/l skulle, hos individer med en låg "bakgrundsexponering", motsvara ungefär 0,03 mg/m³, 0,75 µmol/l ungefär 0,02 mg/m³. Dessa halter kan vara i underkant; å andra sidan, tar de inte hänsyn till "yrkesmässig" exponering via föda, drycker och tobak.

På svenska; 890 referenser.

Nyckelord: Luft, blod, blodtryck, ben, bröstmjölk, cancer, exponering, foster, hematologisk, oorganisk, njure, bly, halt, gränsvärde, yrkesmässig, nervsystem, skelett, urin.

13. Summary

Staffan Skerfving. 104 Inorganic lead. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1992:43 pp 1-111

Survey of the literature on inorganic lead, to be used as background for discussion on occupational exposure limits. The metabolism and effects of inorganic lead are summarized, with special reference to biological monitoring of exposure and risk of toxicity.

From a practical point of view, a two-compartment model sufficiently well describes the metabolism. There is a rapid compartment (reflecting soft tissues), with a half-life of about one month, and a slow one (reflecting the bone lead pool), with a half-life of approximately one decade. There are considerable inter-individual variations in lead metabolism.

The whole-blood lead level is the most valuable tool for biological monitoring. The blood lead level is affected by recent absorption. The relationship between exposure, and blood lead concentration is curvilinear, with a decreasing impact of rising exposure.

In addition, the blood lead level is affected by endogenous lead release, mainly from the large skeletal lead pool, which, in subjects with a history of excessive exposure, may be considerable. In vivo determination of lead in the skeleton by X-ray fluorescence offers several possibilities. As the turnover of lead in bone is slow, the level is a time-integrated measure over years of the lead absorption.

The average blood lead level in exposed only to "background" lead exposure varies considerably between different areas; in the Nordic countries the level in males is in average 0.4 µmol/l.

The nervous system and the kidney seems to be the critical organs. Animal experiments indicate that there is no linear relationship between blood lead concentrations and levels in the nervous system. Sensitive adult subjects display potentially adverse effects on the central and peripheral nervous system and kidney tubuli at exposures corresponding to an average blood lead level (B-Pb) in a group of exposed subjects of about 1.5-2.0 µmol/l. There are reproductive effects. Probably, sperm is affected at B-Pbs of 2 µmol/l. Further, it is likely that fetuses suffer non-specific effects on the central nervous system at even lower exposures, perhaps already at exposures corresponding to B-Pbs of 0.5-0.75 µmol/l in the pregnant woman. There may also be a considerable lead exposure of the breast-fed infant. Further, there are some indications of slight effects on the blood pressure at similarly low exposures. The B-Pbs are roughly translated into air lead levels in the occupational setting. An average level of 1.5 µmol/l would, in subjects with a low background exposure, corresponds to about 0.03 mg m⁻³, 0.75 µmol/l to about 0.02 mg m⁻³. These levels may be underestimated; on the other hand, they do not take into account "occupational" exposure through foods, drinks, and tobacco.

In English, 907 references.

Keywords: air, blood, blood pressure, bone, breast milk, cancer, exposure, fetus, hematological, inorganic, kidney, lead, level, limit, occupational, nervous system, skeleton, urine.

14. Referenser

1. Aalbers TG, Houtman JPW. Relationships between trace elements and atherosclerosis. *Sci Tot Environ* 43 (1985) 255-83.
2. Abdulla M, Haeger-Aronsen B ALA-dehydratase activation by zinc. *Enzyme (Basel)* 12 (1971) 708-10.
3. Abdulla M, Haeger-Aronsen B, Svensson S. Effect of ethanol and zinc on ALA-dehydratase activity in red blood cells. *Enzyme* 21 (1976) 248-58.
4. Abdulla M, Jägerstad M, Kolar K, Nordén Å, Schütz A, Svensson S. Essential and toxic elements in prepared meals - 24-hour dietary sampling employing the duplicate portion technique. In: Brätter P, Schramel P (Eds). *Trace element analytical chemistry in medicine and biology*. Vol 2. Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1983, pp. 75-86.
5. Abdulla M, Svensson S. Effect of oral zinc on δ -aminolevulinic acid dehydratase in red blood cells. *Scand J Clin Invest* 39 (1979) 31-6.
6. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). *Threshold limit values and biological exposure indices for 1989-1990*. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH, 1991, p. 25, 65. ISBN 0-936712-92-9.
7. Ahlgren L, Christoffersson JO, Mattsson S. Lead and barium in archaeological Roman skeleton measured by non-destructive X-ray fluorescence analysis. *Adv X Ray Anal* 24 (1981) 377-82.
8. Ahlgren L, Haeger-Aronsen B, Mattsson S, Schütz A. In vivo determination of lead in the skeleton following occupational exposure. *Brit J Ind Med* 37 (1980) 109-113.
9. Ahlgren L, Lidén K, Mattsson S, Tejning S. X-ray fluorescence analysis of lead in human skeleton in vivo. *Scand J Work Environ Hlth* 2 (1976) 82-6.
10. Aitio A, Ahotupa M, Parkki MG. Inhibition of drug metabolizing enzymes by heavy metals in vitro. *Biochem Biophys Res Comm* 83 (1978) 850-6.
11. Alessio L, Berlin A, Dell'Orto A, Toffoletto F, Ghezzi I. Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of biological indicators. *Int Arch Occup Environ Hlth* 55 (1985) 99-106.
12. Alessio L, Berlin A, Foa V. Influence of factors other than exposure on the levels of biological indicators. In Foa V, Emmett EA, Maroni M, Colombi A (Eds). *Occupational and environmental chemical hazards. Cellular and biochemical indices for monitoring toxicity*, pp. 69-75, Ellis Horwood Limited, Chichester, 1987. ISBN 0-7458-0088-2.
13. Alessio L, Foa V. Lead. In Alessio L, Berlin A, Roi R, Boni M. *Human biological monitoring in industrial chemical series*, pp. 105-132. Commission European Communities, EUR 8476 Luxemburg 1983.
14. Alessio L. Relationship between "chelatable lead" and the indicators of exposure and effect in current and past occupational exposure. *Sci Tot Environ* 71 (1988) 293-9.
15. Alexander FW, Delves HT. Blood levels during pregnancy. *Int Arch Occup Environ Hlth* 48 (1981) 35-9.
16. Alexander FW, Clayton BE, Delves HT. Mineral and trace element balances in children receiving normal and synthetic diets. *Quart J Med* 43 (1974) 89-105.
17. Alexander J, Aaseth J, Mikalsen A. Excretion of lead in rat bile - a role of glutathione. *Acta Pharmacol Toxicol* 59 (1986) 486-9.
18. Alleman MH, Cosendey B, Lob M, Saegesser F. Saturnisme par résorption cutanée médicamenteuse. *Schweiz Med Wschr* 116 (1986) 888-91.
19. Andersen A. Lead, cadmium, copper and zinc in the Danish diet. *Statens Levnedsmiddelsinstitut publication No. 52, Søborg* 1981.
20. Andersson K, Andersson I, Botvalde M, Hjelm L, Fredriksson R, Hogstedt C, Oliv Å, Sandegren G, Sundell L, Ulander A. Studie av referensvärden för bly i blod och urin hos vuxna. *Läkartidningen* 78 (1981) 3378.
21. Andrén P, Schütz A, Vahter M, Attewell R, Johansson L, Willers S, Skerfving S. Environmental exposure to lead and arsenic among children living near a glassworks. *Sci Tot Environ* 77 (1988) 25-34.
22. Angell NF, Lavery PJ. The relationship of blood lead levels to obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* 142 (1982) 40-46.
23. Angle CR, McIntire MS, Swanson M S, Stohs S J. Erythrocyte nucleotides in children - increased blood lead and cytidine triphosphate. *Pediatr Res* 16 (1982) 331-4.
24. Annet JL, Pirkle JL, Makuc D, Neese JW, Bayse DD, Kovar M G. Chronological trend in blood lead levels between 1976 and 1980. *N Engl J Med* 308 (1983) 1373-7.
25. Anonymous. Surma and lead poisoning. *Lancet* i (1978) 28.
26. Aono H, Araki S. The effect of CaEDTA injection on lead, zinc, copper and ALAD in erythrocyte, plasma and urine in lead-exposed workers: a 24-h observation. *Int Arch Occup Environ Hlth* 55 (1984) 13-8.
27. Aono H, Araki S. The body burden of chelatable lead, zinc and copper: A kinetic study in metal workers. *Ind Hlth* 24 (1986) 129-38.
28. Aono H, Araki S. Circadian rhythms in the urinary excretion of heavy metals and organic substances in metal workers in relation to renal excretory mechanism: Profile analysis. *Int Arch Occup Environ Hlth* 60 (1988) 1-6.
29. Apostoli P, Leone R, Pooru S, Fracasso ME, Alessio L. Urinary mutagenicity tests in lead-exposed workers. *Mutat Res* 222 (1989) 245-51.
30. Apostoli P, Romeo L, De Matteis MC, Menegazzi M, Faggionato G, Vettore L. Effect of lead on red cell membrane proteins. *Int Arch Occup Environ Hlth* 61 (1988) 71-5.
31. Araki S. Effects of urinary volume on urinary concentrations of lead, delta-aminolevulinic acid, coproporphyrin, creatinin and total solutes. *Brit J Ind Med* 37 (1980) 50-4.
32. Araki S, Aono H. Effects of water restriction and water loading on daily urinary excretion of heavy metals and organic substances in metal workers. *Brit J Ind Med* 46 (1989) 389-92.
33. Araki S, Aono H, Yokoyama K, Murata K. Filterable plasma concentration, glomerular filtration, tubular balance, and renal clearance of heavy metals and organic substances in metal workers. *Arch Environ Hlth* 41 (1986) 216-21.
34. Araki S, Honma T. Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers. *Brit J Ind Med* 39 (1982) 157-60.
35. Araki S, Honma T, Yanagihara S, Ushio K. Recovery of slowed nerve velocity in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Hlth* 46 (1983) 151-7.
36. Araki S, Katunyuki M, Yanagihara S, Ushio K. A comparison of the diminution rates of lead in blood and lead mobilized by CaEDTA after termination of occupational exposure: A long-term observation in two lead workers. *J Tox Clin Tox* 20 (1983) 475-86.
37. Araki S, Murata K, Aono H. Comparison of the effects of urinary flow on adjusted and non-adjusted excretion of heavy metals and organic substances in "healthy" men. *J Appl Toxicol* 6 (1986) 245-51.
38. Araki S, Murata K, Aono H. Mobilization of heavy metals into the urine by CaEDTA: relation to erythrocyte and plasma concentrations and exposure indicators. *Brit J Ind Med* 43 (1986) 636-41.
39. Araki S, Murata K, Aono H. Subclinical cervico-spino-bulbar effects of lead: A study of short-latency somatosensory evoked potentials in workers exposed to lead, zinc, and copper. *Am J Ind Med* 10 (1986) 163-75.

40. Araki S, Murata K, Yokoyama K, Yanagihara S, Niinuma Y, Yamamoto R, Ishihara N. Circadian rhythms in the urinary excretion of metal and organic substances in "healthy" men. *Arch Environ Health* 38 (1983) 360-6.
41. Araki S, Ushio K. Assessment of the body burden of chelatable lead: a model and its application to lead workers. *Brit J Ind Med* 39 (1982) 157-60.
42. Araki S, Yokoyama K, Aono H, Murata K. Psychologic performance in relation to central and peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc and copper. *Am J Ind Med* 9 (1986) 535-42.
43. Araki S, Yokoyama K, Murata K, Aono H. Determination of the distribution of conduction velocities in workers exposed to lead, zinc and copper. *Brit J Ind Med* 43 (1986) 321-6.
- 43a. Arbetskyddsstyrelsens Författningssamling ASF 1992:17.
44. Armstrong R, Chettle DR, Scott MC, Sommerville LJ. Repeated measurements of tibia lead concentrations by in vivo x ray fluorescence in occupational exposure. *Brit J Ind Med* 49 (1992) 14-6.
45. Arnvig E, Grandjean P, Beckmann J. Neurotoxic effects of heavy lead exposure determined with biological tests. *Toxicol Lett* 5 (1980) 399-404.
46. Ashby JAS. A neurological and biochemical study of early lead poisoning. *Brit J Ind Med* 37(1980) 133-40.
47. Assenato G, Paci C, Baser ME, Molinini R, Candela RG, Altamura BM, Giorgino R. Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ Health* 41 (1986) 387-390.
48. Attewell R, Schütz A, Skerfving S, Andrén P, Willers S. Samhällets åtgärder mot blyexponering har sänkt blodblyhalterna markant. *Läkartidningen* 85 (1988) 2458-2462.
49. Audeström G. Effects of lead exposure on the physiology of neurons. *Progr neurobiol* 24 (1985) 199-231.
50. Aufderheide AC, Angle JL, Kelley JO, Outlaw AC, Outlaw MA, Rapp G Jr, Wittmers LE. Lead in bone III. Prediction of social correlates from skeletal lead content in four colonial American populations (Catocin, Furnace, College Landing, Governor's Land, and Irene Mound). *Am J Phys Anthropol* 66 (1985) 535-361.
51. Aufderheide AC, Neiman FD, Wittmers LE, Rapp G. Lead in bone II. Skeletal lead content as an indicator of lifetime lead ingestion and social correlates in an archeological population. *Am J Phys Anthropol* 55 (1981) 285-91.
52. Aungst BJ, Dolce JA, Fung HL. The effect of dose on the disposition of lead in rats after intravenous and oral administration. *Tox Appl Pharmacol* 61 (1981) 48-57.
53. Baghurst PA, McMichael AJ, Vimpani GV, Robertson EF, Clark PD, Wigg NR. Determinants of blood lead concentrations of pregnant women in Port Pirie and surrounding areas. *Med J Austr* 146 (1987) 69-73.
54. Baghurst PA, Robertson EF, McMichael AJ, Vimpani GV, Wigg NR, Roberts RR. The Port Pirie cohort study: lead effects on pregnancy outcome and early childhood development. *Neurotoxicology* 8 (1987) 395-402.
- 54a. Baghurst PA, Tong SL, McMichael AJ, Robertson EF, Wigg NR, Vimpani GH. Determinants of blood lead concentrations to age 5 years in a birth cohort study of children living in the lead smelting city of Port Pirie and surrounding areas. *Arch Environ Health* 47 (1992) 203-10.
55. Bahemann-Hoofmesister A, Kessel R, Bencze K, Tewordt M. Der Bleigehalt in menschlichen Gewebeproben unter Berücksichtigung von Lebensgewohnheiten und Arbeitsplatz. *Zbl Arbeitsmed* 38 (1988) 30-5.
56. Baker EL, Feldman RG, White RA, Harley JP, Niles CA, Dinse GE, Berkey CS. Occupational lead neurotoxicity: a behavioural and electrophysiological evaluation: study design and year one results. *Brit J Ind Med* 41 (1984) 352-361.
57. Baker EL, Goyer RA, Fowler BA, Keithly U, Bernard DB, Adler S, White RD, Babayan R, Feldman RG. Occupational lead exposure, nephropathy, and renal cancer. *Am J Ind Med* 1 (1980) 139-148.
58. Baker EL, Landrigan PJ, Barbour AG, Cox DH, Folland DS, Ligo RN, Throckmorton J. Occupational lead poisoning in the United States: Clinical and biochemical findings related to blood lead levels. *Brit J Ind Med* 36 (1979) 314-322.
59. Baker E L, White R F, Pothier L J, Berkey KS, Dinse G E, Travers P H, Harley J P, Feldman R G. Occupational lead neurotoxicity: improvement in behavioural effects after reduction of exposure. *Brit J Ind Med* 42 (1985) 507-16.
60. Ball GV. Two epidemics of gout. *Bull Hist Med* 45 (1971) 401-8.
61. Banks HA, Stollery BT. The longitudinal evaluation of verbal-reasoning in lead workers. *Sci Tot Environ* 71 (1988) 469-76.
62. Barltrop D. Transfer of lead to the human foetus. In Barltrop D and Burland W L (Eds.), *Mineral Metabolism in Pediatrics: a Glaxo symposium*, pp. 135-51, Blackwell, Oxford 1969.
63. Barregård L, Hoffman M, Järholm B, Sällsten G. Blyförgiftning vid skärbränning - dålig information om skyddsutrustning. *Läkartidningen* 79 (1982) 1808-9.
64. Barry PSI. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Brit J Ind Med* 32 (1975) 119-39.
65. Battle AC del C, Fukuda H, Parera VE, Wider E, Stella M. In inherited porphyrias, lead intoxication is a toxogenetic disorder. *Int J Biochem* 19 (1987) 717-20.
66. Batuman V, Landy E, Maesaka JK, Wedeen RP. Contribution of lead to hypertension with renal impairment. *N Engl J Med* 309 (1983) 17-21.
67. Batuman V, Maesaka JK, Haddad E, Tepper E, Landry E, Wedeen RP. The role of lead in gout nephropathy. *New Engl J Med* 304 (1981) 520-5.
68. Batuman V, Wedeen RP, Bogden JD, Balestra DJ, Jones K, Schidlovsky G. Reducing bone lead content by chelation treatment in chronic lead poisoning: An in vivo x-ray fluorescence and bone biopsy study. *Environ Res* 48 (1989) 70-75.
69. Bawden G, Tenebein M. Lead absorption resulting from exposure to lead naphthenate. *J Occup Med* 30 (1988) 458.
70. Beach JR, Henning SJ. The distribution of lead in milk and the fate of milk lead in the gastrointestinal tract of suckling rats. *Pediatr Res* 23 (1988) 58-62.
71. Beazley CW, Rosenthal RE. Lead intoxication 18 months after a gunshot wound. *Clin Orthop* 190 (1984) 199-203.
- 71a. Becker W, Kumpulainen J. Contents of essential and toxic mineral elements in Swedish market-basket diets in 1987. *Brit J Nutr* 66 (1991) 151-60.
72. Beckman L, Nordenson I. Interaction between some common genotoxic agents. *Hum Hered* 36 (1986) 397-401.
73. Beckman L, Nordenson I, Nordström S. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. *Hereditas* 96 (1982) 261-4.
74. Beckman L, Nordström S. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. IX. Fetal mortality among wives of smelter workers. *Hereditas* 97 (1982) 1-7.
75. Beevers DG, Cruickshank JK, Yeoman WB, Carter GF, Goldberg A, Morre MR. Blood-lead and cadmium in human hypertension. *J Environ Pathol Toxicol* 4 (1980) 251-60.
76. Behringer D, Craswell P, Mohl C, Stoeppeler M, Ritz E. Urinary lead excretion in uremic patients. *Nephron* 42 (1986) 323-9.
77. Bellinger D, Leviton A, Waternaux C, Needleman HL, Rabinowitz M. Low-level lead exposure and early development in socio-economically advantaged urban infants. In Smith M, Grant LD, Sors AI (Eds). *Lead exposure and child development: an international assessment*, pp. 345-56, Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1989. ISBN 0-7462-0069-2.

78. Bellinger D, Leviton A, Watermaux C, Needleman HL, Rabinowitz M. Low-level lead exposure, social class, and infant development. *Neurotoxicol Teratol* 10 (1989) 497-503.
79. Bellinger DC, Needleman HL, Leviton A, Watermaux C, Rabinowitz M, Nichols ML. Early sensory-motor development and prenatal exposure to lead. *Neurobehav Toxicol Teratol* 6 (1984) 387-402.
80. Bennett WM. Lead nephropathy. *Kidney Int* 28 (1985) 212-20.
81. Beritfc T. Lead neuropathy. *CRC Crit Rev Toxicol* 12 (1984) 149-213.
82. Bernard A, Lauwerys R. Metal-induced alterations of δ -aminolevulinic acid dehydratase. *Ann N Y Acad Sci* 514 (1987) 41-7.
83. Bernard BP, Becker CE. Environmental lead exposure and the kidney. *Clin Toxicol* 26 (1988) 1-34.
84. Bernard S R. Dosimetric data and metabolic model for lead. *Hlth Phys* 32 (1977) 44-6.
85. Bert JL, van Dusen LJ, Grace JR. A generalized model for the prediction of lead body burdens. *Environ Res* 48 (1989) 117-27.
86. Betta A, De Santa A, Savonitto C, D'Andrea F. Flicker fusion test and occupational toxicology: performance evaluation in workers exposed to lead and solvents. *Human Toxicol* 2 (1983) 83-90.
87. Björklund H, Palmer MR, Lind B, Hoffer BJ, Olsson L. Postnatal lead exposure alters spontaneous cerebellar Purkinje neuron discharge. *Environ Res* 31 (1983) 448-59.
88. Blackman SS Jr. Intracellular inclusion bodies in the kidney and liver caused by lead poisoning. *Bull Johns Hopkins Hospital* 58 (1936) 384-403.
89. Blake KCH. Absorption of ^{203}Pb from gastrointestinal tract of man. *Environ Res* 11 (1976) 1-4.
90. Blake KCH, Barbezat GO, Mann M. Effect of dietary constituents on the gastro-intestinal absorption of ^{203}Pb in man. *Environ Res* 30 (1983) 182-7.
91. Blake KCH, Mann M. Effect of calcium and phosphorous on the gastro-intestinal absorption of lead in man. *Envir Res* 30 (1983) 180-94.
92. Bleecker ML, Agnew J, Krogh JP, Stetson DS. Neurobehavioural evaluation in workers following a brief exposure to lead. In Giuoli R, Cassito MG (Eds). *Neurobehavioural methods in occupational health*, pp. 255-262, Pergamon Press, Oxford, 1982.
93. Blickman JG, Wilkinson RH, Graef JW. The radiologic "lead bands" revisited. *Am J Radiol* 146 (1986) 245-7.
94. Blix-Holmberg U, Björs U, Edelsjö J, Elms N, Elinder CG, Lind B, Lindahl C, Nilsson B, Olsson M, Oksztel-Nilsson B, Ottosson Å, Sundstedt K. Mätning av bly i blod hos stockholmare. *Läkartidningen* 76 (1979) 3983-4.
95. Bloch P, Garavaglia G, Mitchell G, Shapiro IM. Measurement of lead content of children's teeth in situ by X-ray fluorescence. *Phys Med Biol* 6 (1977) 56-63.
96. Boeckx RL. Lead poisoning in children. *Anal Chem* 58 (1986) 274-87.
97. Bonithon-Kopp C, Huel G, Grasmick C, Sarmini H, Moreau T. Effects of pregnancy on the inter-individual variations in blood levels of lead, cadmium and mercury. *Biol Res Pregnancy* 7 (1986) 37-42.
98. Bordo BM, Massetto N, Musiccio M, Filippini G, Boeri R. Electrophysiologic changes in workers with "low" blood lead levels. *Am J Ind Med* 3 (1982) 23-32.
99. Borella P, Picco P, Masellis G. Lead content in abortion material from urban women in early pregnancy. *Int Arch Occup Environ Hlth* 57 (1986) 93-99.
100. Bornschein RL, Succop PA, Dietrich KN, Krafft K, Grote J, Mitchell T, Berger O, Hammond PB. Pre-natal lead exposure and pregnancy outcomes in the Cincinnati lead study. In: Lindberg SE, Hutchinson TC (Eds). *International conference: heavy metals in the environment*. Vol 1, pp. 156-158, CEP Consultants, Edinburgh, 1987.
101. Bortoli A, Fazzini G, Marin V, Traubio G, Zotti S. Relationship between blood lead concentration and aminolevulinic acid dehydratase in alcoholics and workers industrially exposed to lead. *Arch Environ Hlth* 41 (1986) 251-60.
102. Boscolo P, Carelli G, Liberale I, Lombardo P, Meneni E, Sciamanna V. Urinary catecholamines and vanillylmandelic acid of lead-exposed workers: effect of EDTA and zinc treatment. *Acta Med Rom* 20 (1982) 121-6.
103. Boscolo P, Galli G, Iannacone A, Martino F, Porcelli G, Troncone L. Plasma renin activity and urinary kallikrein excretion in lead-exposed workers as related to hypertension and nephropathy. *Life Sci* 28 (1981) 175-84.
104. Brangstrup Hansen JP, Dössing M, Paulev P-E. 1981. Chelatable lead body burden (by calcium-disodium EDTA) and blood lead concentration in man. *J Occup Med* 23 (1981) 39-43.
105. Brask BH, Grandjean P, Jørgensen OS, Trillingsgaard A. A case of pervasive developmental disorder in a boy with extremely high lead level in deciduous teeth. *Environ Hlth* 2 (1987) 106-9.
106. Braunstein GD, Dahlgren J, Loriaux DL. Hypogonadism in chronically lead-poisoned men. *Infertility* 1 (1978) 33-51.
107. Brearley RL, Forsythe AM. Lead poisoning from aphrodisiacs: potential hazards in immigrants. *Brit Med J* ii (1978) 1748-9.
108. Brewer F. Lead exposure in an indoor firing range. *J Occup Med* 31 (1989) 409-410.
109. Brockhaus A, Collet W, Dolgner R, Engelke R, Ewers U, Freier I, Jermann E, Krämer U, Manojlovic N, Turfeld M, Winneke G. Exposure to lead and cadmium of children living in different areas of North-west Germany: results of biological monitoring studies 1982-1986. *Int Arch Occup Environ Hlth* 60 (1988) 211-22.
110. Bruaux P, Svartengren M (Eds). *Assessment of human exposure to lead: Comparison between Belgium, Malta, Mexico and Sweden*. Karolinska Institute, Stockholm 1985, 57 pp.
111. Brune D, Nordberg GF, Wester PO. Distribution of 23 elements in the kidney, liver and lung of workers from a smeltery and refinery in North Sweden exposed to a number of elements and of a control group. *Sci Tot Environ* 16 (1980) 13-35.
112. Brunekreef B. The relationship between air lead and blood lead in children: A critical review. *Sci Tot Envir* 38 (1984) 79-123.
113. Bryce-Smith D, Deshpande RR, Hughes J, Waldron HA. Lead and cadmium levels in stillbirths. *Lancet* i (1977) 1977.
114. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Hubermont G. Mobilization of lead during pregnancy in rats. *Int Arch Occup Environ Hlth* 4 (1977) 33-6.
115. Buchet JP, Roels HA, Bernard A, Lauwerys R. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium and mercury vapor. *J Occup Med* 22 (1980) 740-50.
116. Buchthal F, Behse F. Electrophysiology and nerve biopsy in men exposed to lead. *Brit J Ind Med* 36 (1980) 135-47.
117. Buckley JD, Robison LL, Swotinski R, Garabrant DH, LeBeau M, Manchester P, Nesbit ME, Odom L, Peters JM, Woods WG, Hammond GD. Occupational exposure of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: A report from the childrens cancer study group. *Cancer Res* 49 (1989) 4030-7.
118. Bull RJ. Lead and energy metabolism. In Singai RL, Thomas JA (Eds). *Lead toxicity*, pp119-168, Urban & Schwarzenberg, Baltimore, 1980.
119. Butrimovitz GP, Sharlip I, Lo R. Extremely low seminal lead concentrations and male fertility. *Clin Chim Acta* 135 (1983) 229-31.
120. Calabrese EJ. Sex differences in susceptibility to toxic industrial chemicals. *Brit J Ind Med* 43 (1986) 577-579.

121. Camner P, Clarkson TW, Nordberg GF. Routes of exposure, dose and metabolism of metals. In Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB (Eds) *Handbook on the toxicology of metals*, Vol 1, general aspects, pp. 85-127, Elsevier, Amsterdam 1986. ISBN 0-444-90413-1.
122. Campara P, D'Andrea F, Micciolo R, Savonitto C, Tansella M, Zimmermann-Tansella C. Psychological performance of workers with blood-lead concentrations below current threshold limit value. *Int Arch Occup Environ Hlth* 53 (1984) 233-45.
123. Campbell BC, Beattie AD, Moore MR, Goldberg A, Reid AG. Renal insufficiency associated with excessive lead exposure. *Brit Med J* i (1977) 482-5.
- 123a. Campbell BC, Elliott HL, Meredith PA. Lead exposure and renal failure: Does renal insufficiency influence lead kinetics? *Toxicol Lett* 9 (1981) 121-4.
124. Campbell BC, Meredith PA, Moore MR, Watson WS. Kinetics of lead following intravenous administration. *Toxicol Letters* 21 (1984) 231-5.
125. Campbell BC, Meredith PA, Scott JJ. Lead exposure and changes in the renin-angiotensin-aldosterone system in man. *Toxicol Lett* 25 (1985) 25-32.
126. Campbell BC, Moore MR, Goldberg A, Hernandez LA, Carson Dick W. Subclinical lead exposure: a possible cause of gout. *Brit Med J* ii (1978) 1403.
127. Cavalleri A, Minoia F. Lead levels of whole blood and plasma in workers exposed to lead stearate. *Scand J Work Environ Hlth* 13 (1987) 218-20.
128. Cavalleri A, Minoia F, Ceroni M, Poloni M. Lead in cerebrospinal fluid and its relationship to plasma lead in humans. *J Appl Toxicol* 4 (1984) 63-5.
129. Cavalleri A, Minoia F, Pozzoli L, Baruffini A. Determination of plasma lead levels in normal people and in lead-exposed workers. *Brit J Ind Med* 35 (1978) 21-6.
130. Cavalleri A, Minoia F, Pozzoli L, Polatti F, Bolis PF. Lead in red cells and in plasma of pregnant women and their offspring. *Environ Res* 17 (1978) 403-8.
131. Cavalleri A, Trimarchi F, Gelmi C. Effects of lead on the visual system of occupationally exposed subjects. *Scand J Work Environ Hlth Suppl* 1 (1983) 148-51.
132. Cavalleri A, Trimarchi F, Minoia C, Gallo G. Quantitative measurement of visual fields in lead exposed workers. *Adv Biosci* 46 (1983) 263-9.
133. Center for Disease Control. Preventing lead poisoning in young children. U.S. DHHS, PHS, Atlanta 1985. Quoted from Boeckx (1986).
134. Chai S, Webb RC. Effects of lead on vascular reactivity. *Environ Hlth Perspect* 131 (1988) 85-9.
135. Chamberlain AC. Effect of airborne lead on blood lead. *Atmos Environ* 17 (1983) 677-92.
136. Chamberlain AC. Prediction of response of blood lead to airborne and dietary lead from volunteer experiments with lead isotopes. *Proc Roy Soc London B* 224 (1985) 149-82.
137. Chamberlain AC, Clough WS, Heard MJ, Newton D, Stott A N B, Wells A C. Uptake of lead by inhalation of motor exhausts. *Proc R Soc Lond B* 192 (1975) 77-110.
138. Chamberlain AC, Heard MJ. Lead tracers and lead balances. In: Lynam DR, Piantanida LG, Cole JF (Eds). *Environmental lead*, pp. 175-98, Academic Press, New York, 1981.
139. Chamberlain MJ, Massey PMO. Mild lead poisoning with an excessively high blood lead. *Brit J Ind Med* 29 (1972) 458-461.
140. Chartsias B, Colombo A, Hatzichristidis D, Leyendecker W. The impact of gasoline lead on man blood lead: First results of the Athens lead experiment. *Sci Tot Environ* 55 (1986) 275-82.
141. Chenard L, Turcotte F, Cordier S. Lead absorption by children living near a primary copper smelter. *Can J Publ Hlth* 78 (1987) 295-8.
142. Cherchi P, Carta P, Anni MS, Giacomina C, Alessio L, Casula D. Occupational lead exposure, G-6-PD deficiency and B-thalassemia trait. *Med Lav* 78 (1987) 75-85.
143. Chettle DR, Franklin DM, Guthrie CJG, Scott MC, Somerville LJ. In vivo and in vitro measurements of lead and cadmium. *Biol Tr Elem Res* 13 (1987) 191-208.
144. Chettle DR, Scott MC, Somerville LJ. Lead in bone: Sampling and quantitation using K X-ray excited by Cd. *Environ Hlth Perspect* 91 (1991) 49-55.
145. Chisolm JJ. Heme metabolites in blood and urine in relation to lead toxicity and their determination. *Adv Clin Chem* 20 (1978) 225-65.
146. Chisolm JJ Jr. Management of increased lead absorption - illustrative cases. In: Chisolm JJ Jr, O'Hara DM (Eds). *Lead absorption in children. Management, clinical, and environmental aspects*. Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich 1982, p. 171-188.
147. Chisolm JJ Jr. Mobilization of lead by calcium disodium edetate. *Am J Dis Child* 141 (1987) 1256-7.
148. Chisolm JJ, Mellits ED, Barrett MB. Interrelationships among blood lead concentration, quantitative daily ALA-U and urinary lead output following calcium EDTA. In Nordberg G F (Ed) *Effects and dose-response relationships of toxic metals*, pp. 416-33. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam 1976.
149. Chmielnicka J, Komsta-Szumaska E, Szymanska JA. Arginase and kallikrein activities as biochemical indices of occupational exposure to lead. *Brit J Ind Med* 38 (1981) 175-8.
150. Chowdhury AR, Dewan A, Gandhi DN. Toxic effect of lead on the testes of rat. *Biomed Biochim Acta* 43 (1984) 95-100.
151. Christoffersson JO. In vivo elemental analysis in occupational medicine using X-ray fluorescence. Department of Radiation Physics, Lund University. Malmö, 1986, 61 pp. LUND6/(NFRA-1019)/1-61(1986). LUMEDW/(MERI-1019)1-61/(1986). Thesis.
152. Christoffersson JO, Schütz A, Ahlgren L, Haeger-Aronsen B, Mattsson S, Skerfving S. Lead in finger-bone analysed in vivo in active and retired lead workers. *Am J Ind Med* 6 (1984) 447-457.
153. Christoffersson JO, Schütz A, Skerfving S, Ahlgren L, Mattsson S. Decrease of skeletal lead levels in man after end of occupational exposure. *Arch Environ Hlth* 41 (1986) 312-8.
154. Christoffersson JO, Schütz A, Skerfving S, Ahlgren L, Mattsson S. A model describing the kinetics of lead in occupationally exposed workers. In Ellis KJ, Yasumura S, Morgan WD (Eds). *In vivo body composition studies*. The Institute of Physical Sciences in Medicine, London, IJPSM 3, pp. 334-347. Boca Raton Press Ltd, Oxford, 1987. ISBN 0 904181 50 2.
155. Clarkson TW. Metal toxicity in the central nervous system. *Environ Hlth Perspec* 75 (1987) 59-64.
156. Clarkson TW, Nordberg GF, Sager PR. Reproductive and developmental toxicity of metals. *Scand J Work Environ Hlth* 11 (1985) 145-154.
157. Clench-Aas J, Thomassen Y, Levy F, Skaug K. Blood lead - A function of vehicular emissions and smoking. Part I. NILU OR 43/84. Reference 0-8302. Norwegian Institute for Air Research, Oslo 1984. ISBN 82-7247-514-6.
158. Cohen N, Jaakol T, Wrenn McD E. Lead-210 concentrations in the bone, blood and excreta of a former uranium miner. *Hlth Phys* 24 (1972) 601-9.
159. Cohen N, Modai D, Golik A, Weissgarten J, Peller S, Katz A, Averbukh Z, Shaked U. Increased concanavalin A-induced suppressor cell activity in human with occupational lead exposure. *Environ Res* 48 (1989) 1-6.
160. Cohen N, Spitz HB. Estimation of the skeletal content of bone-seeking radionuclides from in vivo scintillation measurements of their activity in the skull. New York University, Institute of Environmental Medicine, Radioactivity studies, Annual Report, July 1, 1974-June 30, 1975. COO-3382-14, Vol. 2, pp. I.1-I.20, New York, N.Y. 1975. Quoted from Holzman (1978).
161. Colleoni N, D'Amico G. Chronic lead accumulation as a possible cause of renal failure in patients with gout. *Nephron* 44 (1986) 33-35.
162. Conradi S, Ronnevi LO, Nise G, Vesterberg O. Abnormal distribution of lead in amyotrophic lateral sclerosis. Reestimation of lead in cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 48 (1980) 413-18.

163. Conradi S, Ronnevi LO, Nise G, Vesterberg O. Long-time penicillamine-treatment in amyotrophic lateral sclerosis with parallel determination of lead in blood, plasma and urine. *Acta Neurol Scand* 65 (1982) 203-11.
164. Cook LR, Angle CR, Stohs SJ. Erythrocyte arginase, pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N), and deoxyypyrimidine 5'-nucleotidase (dP5N) as indices of lead exposure. *Brit J Ind Med* 43 (1986) 387-90.
165. Cook LR, Stohs SJ, Angle CR. Erythrocyte membrane microviscosity and phospholipid composition in lead workers. *Brit J Ind Med* 44 (1987) 841-4.
166. Cooney GH, Bell A, McBride W, Carter C. Low-level exposures to lead: The Sydney lead study. *Dev Med Clin Neurol* 31 (1989) 640-9.
167. Cooper WC. Deaths from chronic renal disease in U.S. battery and lead production workers. *Environ Res* 78 (1988) 61-64.
168. Coratelli P, Giannattasio M, Lomonte C, Marzolla R, Rana F, L'Abbate N. Enzymuria to detect tubular injury in workers exposed to lead: a 12-month follow-up. *Contr Nephrol* 68 (1988) 207-11.
169. Cornelis R. Analytical procedures and clinical reference materials in monitoring human exposure to trace metals with special reference to Cr, Pb and Tl. *Sci Tot Environ* 71 (1988) 269-83.
170. Corsi G, Bartolucci GB, Fardin P, Negrin P, Manzoni S. Biochemical and electrophysiological study of subjects with a history of past lead exposure. *Am J Ind Med* 6 (1984) 281-90.
171. Cory-Slechta D. Mobilization of lead over the course of DMSA chelation therapy and long-term efficiency. *J Pharmacol Exp Ther* 246 (1988) 84-91.
172. Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox C. Mobilization and redistribution of lead over the course of calcium disodium ethylenediamine tetraacetate chelation therapy. *J Pharm Exp Ther* 243 (1987) 804-13.
173. Craig PJ, Wood JM. The biological methylation of lead: an assessment of the present position. In Lynam DR, Piantanida LG, Cole JF (Eds), *Environmental lead*, pp. 333-49, Academic Press, New York, N.Y., 1981.
174. Cramér K, Dahlberg L. Incidence of hypertension among lead workers: A follow-up based on regular control over 20 years. *Brit J Ind Med* 23 (1966) 101-104.
175. Cramér K, Goyer RA, Jagenburg R, Wilson MH. Renal ultrastructure, renal function, and parameter of lead toxicity in workers with different periods of lead exposure. *Brit J Ind Med* 31 (1974) 113-27.
176. Cramér K, Selander S. Studies in lead poisoning. Comparison between different laboratory tests. *Brit J Ind Med* 22 (1965) 311-14.
177. Craswell PW. Chronic lead nephropathy. *Ann Rev Med* 38 (1987) 169-73.
178. Craswell P, Boyle P, Low E, Behringer D, Ritz E, Stoeppler N. Patterns of lead excretion in patients with gout and chronic renal failure - combined German and Australian study. *Kidney Int* 26 (1984) 240.
179. Craswell PW, Price J, Boyle PD, Behringer D, Stoeppler M, Ritz B. Patterns of lead excretion in patients with gout and chronic renal failure - a comparative German and Australian study. *Sci Tot Environ* 66 (1987) 17-28.
180. Craswell PW, Price J, Boyle PD, Heazlewood VJ, Baddeley H, Lloyd HM, Thomas BJ. Chronic renal failure with gout: a marker of chronic lead poisoning. *Kidney Int* 26 (1984) 319-23.
181. Craswell PW, Price J, Boyle PD, Heazlewood VJ, Baddeley H, Lloyd HM, Thomas BJ, Thomas BW, Williams GM. Chronic lead nephropathy in Queensland: alternative methods of diagnosis. *Austr NZ J Med* 16 (1986) 11-19.
182. CRC Handbook of Chemistry and Physics. Weast RC (Ed), 70th edition. CRC Press, Cleveland 1989. ISBN 0-147-6262.
183. Cullen MR, Kayne RD, Robins JM. Endocrine and reproductive dysfunction in men associated with occupational inorganic lead intoxication. *Arch Environ Hlth* 39 (1983) 431-440.
184. Dabeka RW, Karpinski KF, McKenzie AD, Bajdik CD. Survey of lead, cadmium and fluoride in human milk and correlation of levels with environmental and food factors. *Food Chem Tox* 9 (1986) 913-21.
185. Dabeka RW, McKenzie AD. Lead and cadmium levels in commercial infant foods and dietary intake by infants 0-1 year old. *Food Additives Contam* 5 (1988) 333-42.
186. Dally S, Girre C, Hispard E, Thomas G, Fournier L. High blood lead level in alcoholics: wine vs. beer. *Drug Alcohol Dependence* 23 (1989) 45-48.
187. Danielsson BRG, Dencker L, Lindgren A. Transplacental movement of inorganic lead in the early and late gestation in the mouse. *Arch Toxicol* 54 (1983) 97-107.
188. Danielsson BRG, Oskarsson A, Dencker L. Placental transfer and fetal distribution of lead in the mice after treatment with dithiocarbamates. *Arch Toxicol* 55 (1984) 27-35.
189. Davies BE, Thornton I. Environmental pathways of lead into food: A review. ILZRO Critical Review Series. Research Triangle, N.C., USA, 1989, 104 pp.
190. Davies DJA, Thornton I, Watt JM, Culbard EB, Harvey PG, Delves HT, Sherlock JC, Smart GA, Thomas JFA, Quinn MJ. Lead intake and blood lead in two-year-old U.K. urban children. *Sci Tot Environ* 9 (1990) 13-29.
191. Davis JM. Long-term mortality study of chromate pigment workers who suffered lead poisoning. *Brit J Ind Med* 41 (1984) 170-178.
192. Davis JM, Otto DA, Weil DE, Grant LD. The comparative developmental neurotoxicity of lead in humans and animals. *Neurotoxicol Teratol* 12 (1990) 215-29.
193. Davis JM, Svenggaard DJ. Low-level lead exposure and child development. *Nature* 329 (1987) 297-300.
194. Decoffre G, Claeys F, Braux P. Lowering time trend of blood lead levels in Belgium since 1978. *Environ Res* 51 (1990) 25-34.
195. De Kort WLAM, Verschoor MA, Wibowo AAE, van Hemmen JJ. Occupational exposure to lead and blood pressure: A study in 105 workers. *Am J Ind Med* 11 (1988) 145-156.
196. DeLeacy EA. Lead-crystal decanters: a health risk? *Med J Austr* 147 (1987) 622.
197. Delves HT, Sherlock JC, Quinn MJ. Temporal stability of blood lead concentrations in adults exposed only to environmental lead. *Human Tox* 3 (1984) 279-88.
198. Dencker L, Danielsson B, Khayat A, Lindgren A. Disposition of metals in the embryo and fetus. In: Clarkson TW, Nordberg GF, Sager PR (Eds). *Reproductive and developmental toxicity of metals*. Plenum Press, New York, 1983, pp. 607-32.
199. De Silva PE. Determination of lead in plasma and studies on its relationship to lead in erythrocytes. *Brit J Ind Med* 38 (1981) 209-17.
200. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1989. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Bundesrepublik Deutschland, 1989, p. 23, 101. ISBN 3-527-27373-5.
201. Dietrich KN, Krafft KM, Bier M, Berger O, Succop PA, Bornschein RL. Neurobehavioural effects of foetal lead exposure: the first year of life. In: Smith MJ, Grant LD, Sors AI (Eds). *Lead exposure and child development: an international assessment*, pp. 320-331, Kluwer Academic Publishers, Lancaster, 1989. ISBN 0-7462-0069-2.
202. Doss M, Becker U, Sixel F, Geisse S, Solcher H, Schneider J, Kufner G, Schlegel H, Stoeppler M. Persistent protoporhyrinemia in hereditary porphobilinogen synthase (δ -aminolevulinic acid dehydrase) deficiency under low lead exposure. A new molecular basis for the pathogenesis of lead intoxication. *Klin Wschr* 60 (1982) 599-606.
203. Doss M, Laubenthal F, Stoeppler M. Lead poisoning in inherited porphobilinogen synthase (δ -aminolevulinic acid dehydrase) deficiency. *Int Arch Occup Environ Hlth*, 54 (1984) 55-63.

204. Doss M, Müller WA. Acute lead poisoning in inherited porphobilinogen synthase (δ -aminolevulinic acid dehydrase) deficiency. *Blut* 45 (1982) 131-9.
205. Drasch GA, Böhm J, Baur C. Lead in human bones. Investigations on an occupationally non-exposed population in southern Bavaria (F.R.G.). I. Adults. *Sci Tot Environ* 64 (1987) 303-315.
206. Drasch GA, Kretschmer E, Lochner C. Lead and sudden infant death. Investigations on blood samples of SID babies. *Europ J Pediatrics* 147 (1988) 79-84.
207. Drasch GA, Ott J. Lead in human bones. Investigations on an occupationally non-exposed population in southern Bavaria (F.R.G.). II. Children. *Sci Tot Environ* 68 (1988) 61-9.
208. Durlach V, Lisovoski F, Gross A, Ostermann G, Leutenegger M. Appendectomy in an unusual case of lead poisoning. *Lancet* i (1986) 687-8.
209. Eastwell HD, Thomas BJ, Thomas BW. Skeletal lead levels in arborigene petrol sniffers. *Lancet* ii (1983) 524-5.
210. Edström R. Rimligt hållbar saklig grund krävs innan gravida kvinnor ges yrkesförbud. Intervju med Ricardo Edström av Bo Lennholm. *Läkartidningen* 84 (1987) 1951-1954.
211. Ehle AL. Lead neuropathy and electrophysiological studies in low level lead exposure: a critical review. *Neurotoxicology* 7 (1986) 203-16.
212. Ehle AL, McKee DC. Neuropsychological effect of lead in occupationally exposed workers: A critical review. *Crit Rev Toxicol* 20 (1990) 237-55.
213. Elinder CG, Friberg L, Lind B, Jaward M. Lead and cadmium levels in blood samples from the general population of Sweden. *Environ Res* 30 (1983) 233-53.
214. Elinder CG, Friberg L, Lind B, Nilsson B, Svartengren M, Övermark I. Decreased blood lead levels in residents of Stockholm for the period 1980-84. *Scand J Work Environ Hlth* 12 (1985) 114-20.
215. Elinder CG, Friberg LT, Nordberg GF. Bly (organiska föreningar). In Elinder CG, Friberg LT, Nordberg GF (Eds). *Biologisk monitoring av metaller hos människa*, pp. 48-51, Arbetsmiljöfonden, Stockholm 1991. ISBN 91-8746-064-5.
216. Elinder CG, Lind B, Nilsson B, Oskarsson A. Wine - an important source of lead exposure. *Food Add Contam* 5 (1988) 641-4.
217. El-Sharkawi AM, Cobbold S, Evans CJ, Chettle DR, Morgan WD, Jaib MB, Somerville LJ, Scott MC. Unexpected mobilisation of lead during cisplatin chemotherapy. *Lancet* ii (1986) 149-50.
218. Elwood PC. Changes in blood lead concentration in women in Wales 1972-80. *Brit J Med* 286 (1983) 1553-5.
219. Elwood PC. The source of lead in blood: A critical review. *Sci Tot Environ* 52 (1986) 1-23.
220. Elwood PC, Blaney R, Robb RC, Essex-Cater AJ, Davies BE, Toothill C. Lead levels on traffic-less island. *J Epidemiol Comm Hlth* 39 (1985) 256-8.
221. Elwood PC, Gallacher JE, Phillips KM, Davies BE, Toothill C. Greater contribution to blood lead from water than from air. *Nature* 310 (1984) 138-40.
222. Elwood PC, Jones M, James K, Toothill C. Evidence of a fall in cord blood lead levels in South Wales (UK). *Environ Geochem Hlth* 13 (1990) 253-7.
223. Elwood PC, Phillips KM, Davies BE, Ginnever RC, Toothill C, Jones DT. Vegetable consumption and blood lead concentrations. *J Epidemiol Comm Hlth* 38 (1984) 173-6.
224. Elwood PC, Toothill C. Further evidence of a fall in blood lead levels in Wales. *J Epidemiol Comm Hlth* 40 (1986) 178-80.
225. Elwood PC, Yarnell JW, Oldham PD, Catford JC, Nutbeam D, Davey-Smith G, Toothill C. Blood pressure and blood lead in surveys in Wales. *Am J Epidemiol* 127 (1988) 942-5.
226. Emmerson BT. Chronic lead nephropathy. *Kidney Int* 4 (1973) 1-5.
227. Emmerson BT, Mirosh W, Douglas JB. The relative contribution of tubular reabsorption and secretion to urate excretion in lead nephropathy. *Austr NZ J Med* 4 (1971) 353-62.
228. Endo G, Horiguchi S, Kiyota I. Urinary N-acetyl- β - δ -glucosaminidase activity in lead-exposed workers. *J Appl Toxicol* 10 (1990) 235-8.
229. Enger E, Kulling P, Werner B. Gardintyngd medförde risk för blyförgiftning. *Läkartidningen* 77 (1980) 908.
230. Erickson MM, Poklis A, Gantner GE, Dickinson AW, Hillman LS. Tissue mineral levels in victims of sudden infant death syndrom. I. Toxic metals - lead and cadmium. *Pediatr Res* 17 (1983) 779-784.
231. Ericson R., Shirahata H, Patterson CC. Skeletal concentration of lead in ancient Peruvians. *N Eng J Med* 300 (1979) 946-51.
- 231a. Erkkilä J, Armstrong R, Riihimäki V, Chettle DR, Paakkari A, Scott M, Somerville L, Starck J, Aitio A. In vivo measurements of lead in bone at four anatomical sites: long term occupational and consequent endogenous exposure. *Brit J Ind Med* 49 (1992) 633-44.
232. Ernhart CB, Greene T. Postpartum changes in maternal blood lead concentrations. *Brit J Ind Med* 49 (1992) 11-3.
233. Ernhart CB, Morrow-Thucak M, Wolf AW, Super D, Drotar D. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods. Intelligence prior to school entry. *Neurotox Teratol* 11 (1989) 161-70.
234. Ernhart CB, Wolf AW, Kennard MJ, Erhard P, Filipovich HF, Sokol RJ. Intrauterine exposure to low levels of lead: The status of the neonate. *Arch Environ Res* 41 (1986) 287-91.
235. Ernhart CB, Wolf AW, Sokol RJ, Brittenham GM, Erhard P. Fetal lead exposure: Antenatal factors. *Environ Res* 38 (1985) 54-66.
236. European Community. Council directive of 28 July 1982 on the protection of workers from the risk related to exposure to metallic lead and its ionic compounds at work (first individual directive 82/605 EEC). *Off J Europ Comm* L247 (1982) 12-21.
237. Ewers U, Stiller-Winkler R, Idel H. Serum immunoglobulin, complement C3, and salivary IgA levels in lead workers. *Environ Res* 29 (1982) 352-357.
238. Fachetti IS, Geiss F, Gaglione P, Colombo A, Garibaldi G, Spallanzani G, Gilli G. Isotopic Lead Experiment: Status Report. Commission of the European Communities, Brussels 1982. EUR 8352 EN.
239. Fagher U, Laudanski T, Schütz A, Åkerlund M. Förhöjd blykoncentration i myometrium hos patienter med prematura förlösningsvärkar. *Hygiea* 97 (1988) 259-260.
240. Fahim MS, Fahim Z, Hall DG. Effects of subtoxic lead levels on pregnant women in the state of Missouri. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 13 (1976) 309-331.
241. Fanning D. Reproductive hazards in the lead-using industries. *Humane technology*, pp. 49-57. Quorn, U.K., 1985.
242. Fanning D. A mortality study of lead workers, 1926-1985. *Arch Environ Hlth* 43 (1988) 247-51.
243. FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and the contaminants mercury, lead and cadmium. WHO Food Additives Ser, 505. Geneva, 1972.
244. FAO/WHO. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Thirtieth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. WHO Techn Rep Ser, 751. Geneva, 1987, p. 35-8.
245. Farkas WR, Fischbein A, Solomon S, Buschman F, Borek E, Sharma OK. Elevated urinary excretion of β -aminoisobutyric acid and exposure to inorganic lead. *Arch Environ Hlth* 42 (1985) 96-9.
246. Feldman RG. Neurological picture of lead poisoning. *Acta Neurol Scand* 66 (1982) 185-199.
247. Ferguson Dm, Ferguson JE, Horwood LJ, Kinezett NG. A longitudinal study of dentine lead levels, intelligence, school performance and behaviour. Part II. Dentine lead and cognitive ability. *J Child Psychol Psychiatr* 29 (1988) 793-809.

248. Fex G, Bly (B-Bly). In Femlund P, Fex G, Hanson A, Stenflo J, Lundh B, (Eds), Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin, pp. 170-1, Studentlitteratur, Lund 1991. ISBN 91-44-01666-2.
249. Filippini L, Simmler F. Blei-intoxikation durch Schnupftabak. *Deutsch Med Wschr*, 105 (1980) 1504-6.
250. Fischer-Fischbein J, Fischbein A, Melnick HD, Bardin CW. Correlation between biochemical indicators of lead exposure and semen quality in a lead-poisoned firearms instructor. *JAMA* 257 (1987) 803-805.
251. Fisher HL. A model for estimating the inhalation exposure to radon-222 and daughter products from the accumulated lead-210 body burden. *HLth Phys* 16 (1969) 597-616.
252. Flanagan PR, Chamberlain MJ, Valberg LS. The relationship between iron and lead absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 36 (1982) 823-9.
253. Flood PR, Schmidt PF, Wesenberg GR, Gadeholt H. The distribution of lead in human hematopoietic tissue and spongy bone after lead poisoning and Ca-EDTA chelation therapy. Observations made by atomic absorption spectroscopy, laser microbeam mass analysis and electron microbeam X-ray analysis. *Arch Toxicol* 62 (1988) 295-300.
254. Florence TM, Lilley SG, Stauber JL. Skin absorption of lead. *Lancet* ii (1988) 157-8.
255. Forni A, Sciamé A, Bertazzi PA, Alessio L. Chromosome and biochemical studies in women occupationally exposed to lead. *Arch Environ Hlth* 35 (1982) 139-145.
256. Forsberg B. Missbildningar i Landskrona - uppföljning av konstaterad överrisk. Rapport 4. Institutionen för miljö- och hälsoskydd, Umeå universitet, Umeå 1988. ISSN 0284-0588. 19 pp.
257. Forsby N, Fristedt B, Kjellman B. Acute, lethal poisoning after ingestion of metallic lead. *Acta Pæd Scand; Suppl* 177 (1967) 107.
258. Fosse G, Wesenberg GBR. Lead, cadmium, zinc, and copper in deciduous teeth of Norwegian children in the pre-industrial age. *Int J Environ Stud* 16 (1981) 163-70.
259. Fowler BA, DuVal G. Effects of lead on the kidney: Roles of high-affinity lead-binding proteins. *Environ Health Perspec* 91 (1991) 77-80.
260. Friberg L. Quality control in laboratories testing for environmental pollution. In Clarkon TW, Nordberg GF, and Sager PR (Eds), *Reproductive and developmental toxicity of metals*, pp. 811-29. Plenum Press, New York, 1983.
261. Friberg L, Vahter M. Assessment of exposure to lead and cadmium through biological monitoring: Results of a UNEP/WHO global study. *Environ Res* 30 (1983) 95-128.
262. Friedheim E, Corvi C, Graziano J, Donelli T, Breslin D. Choroid plexus as protective sink for heavy metals? *Lancet* i (1983) 981-2.
263. Fristedt B. Bly och barn. *Läkartidningen* 65 (1968) 3028-3034.
264. Froines JR, Liu WV, Hinds C, Wegman DH. Effects of aerosol size on the blood lead distribution of industrial workers. *Am J Ind Med* 9 (1986) 227-37.
265. Fulton M, Thomson G, Hunter R, Raab G, Laxen D, Hepburn W. Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* i (1987) 1221-6.
266. Gale GR, Atkins LM, Smith AB, Jones MM. Effects of diethylthiocarbamate and selected analogs on lead metabolism in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 52 (1986) 29-44.
267. Garrud AB. Second communication on the blood and effused fluids in gout, rheumatism and Bright's disease. *Med Chir Trans (London)* 37 (1854) 49-53.
- 267a. Gennart JP, Bernard A, Lauwerys R. Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Hlth* 64 (1992) 49-57.
268. Gerhardsson L, Attewell R, Chettle DR, Englyst V, Lundström LG, Nordberg GF, Nyhlin H, Scott MC, Todd AC. In-vivo measurements of lead in bone in long-term exposed lead smelter workers. *Arch Environ Hlth*. In press.
269. Gerhardsson L, Brune D, Nordberg GF, Wester PO. Multielemental assay of tissues of deceased smelter workers and controls. *Sci Tot Environ* 74 (1988) 97-110.
270. Gerhardsson L, Chettle DR, Englyst V, Nordberg GF, Nyhlin H, Scott MC, Todd AC, Vesterberg O. Kidney effects in long-term exposed lead smelter workers. *Brit J Ind Med* 49 (1992) 186-192.
271. Gerhardsson L, Englyst V. Benblyhalter och njurfunktion hos långtidsexponerade blyarbetare. *Arbete, Hälsa, Miljö* 3 (1991) 196-203.
272. Gerhardsson L, Lundström NG, Nordberg GF, Wall S. Mortality and lead exposure - a retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Brit J Ind Med* 43 (1986) 707-12.
273. Germain MJ, Braden GL, Fitzgibbons JP. Failure of chelation therapy in lead nephropathy. *Arch Int Med* 144 (1984) 2419-20.
274. Gilfillan SC. Lead poisoning and the fall of Rome. *J Occup Med* 7 (1965) 53-60.
275. Gillberg C, Norén JG, Wahlström J, Rasmussen P. Heavy metals and neuropsychiatric disorders in six-year-old children: aspects of dental lead and cadmium. *Acta Paedopsychiatr* 48 (1982) 253-63.
276. Gilli G, Bono R, Scursatone E. Relationship between atmospheric lead concentration and blood lead level in Turin (Italy). *J Trace Elem Electrolytes Dis* 2 (1988) 91-5.
277. Glickman L, Valciukas JA, Lilis R, Weisman I. Occupational lead exposure effects on saccadic eye movements. *Int Arch Occup Environ Hlth* 54 (1984) 115-25.
278. Goering PL, Fowler BA. Mechanism of renal lead-binding protein reversal of δ -aminolevulinic acid dehydratase inhibition by lead. *J Pharmacol Exp Ther* 234 (1985) 365-71.
279. Goldberg R, Garabrant DH, Peters JM, Simonowitz JA. Excessive lead absorption resulting from exposure to lead naphenate. *J Occup med* 29 (1987) 750-1.
280. Gonik HC, Khalil-Manesh F, Rhagavan SRV, Weiler E. Characterization of human erythrocyte lead-binding protein. In In: Lekkas TD (Ed). 5th international conference on heavy metals in the environment, pp. 313-6. CEP Consultants, Edinburgh, 1985.
281. Gossman HH, Heilenz S. Zum Bleigehalt Menschlichen Knochengewebes. *Dtsch Med Wschr* 92 (1967) 2267-9.
282. Governa M, Valentino M, Visona I, Scielso R. Impairment of chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from lead acid battery workers. *Sci Tot Environ* 71 (1988) 543-6.
283. Govoni S, Battaini F, Fericola C, Catelletti L, Trabucchi M. Plasma prolactin concentrations in lead exposed workers. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 7 (1987) 13-16.
284. Govoni S, Lucchi L, Battaini F, Spano PF, Trabucchi M. Chronic lead treatment affects dopaminergic control of prolactin secretion in rat pituitary. *Toxicol Lett* 20 (1984) 237-41.
285. Goyer RA. Mechanism of lead and cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 46 (1989) 153-62.
286. Goyer RA, Tsuchiya K, Leonard DL, Kahyo H. Aminoaciduria in Japanese workers in the lead and cadmium industries. *Am J Clin Pathol* 57 (1972) 635-42.
287. Goyer RA, Weinberg CD, Victory WM, Miller CR. Lead-induced nephrotoxicity: calcium as an indicator of tubular injury. In: Bach PH, Lock EA (Eds), *Nephrotoxicity: extrapolation from in vitro to in vivo and from animals to man*, pp. 11-20, Plenum Press, London 1989.
288. Grandjean P. Lead in Danes - Historical and toxicological studies. *Environ Qual Saf* 2 (1975) 6-75.
289. Grandjean P. Regional distribution of lead in human brains. *Toxicol Lett* 2 (1978) 65-9.
290. Grandjean P. Widening perspectives of lead toxicity. *FADL's Forlag*, 23 pp., Copenhagen, 1979 ISBN87-7437-743-4. Thesis.
291. Grandjean P. Lead poisoning: Hair analysis shows the calendar of events. *Human Toxicol* 3 (1984) 223-8.

292. Grandjean P. Ancient skeletons as silent witnesses of lead exposures in the past. *Crit Rev Toxicol* 19 (1988) 11-21.
293. Grandjean P, Arnvig E, Beckmann J. Psychological dysfunction in lead-exposed workers. *Scand J Work Environ Hlth* 4 (1978) 295-303.
294. Grandjean P, Bach E. Indirect exposures: The significance of bystanders at work and at home. *Am Ind Hyg Ass J* 47 (1986) 819-24.
295. Grandjean P, Berg Olsen N, Hollnagel H. Influence of smoking and alcohol consumption on blood lead levels. *Int Arch Occup Environ Hlth* 48 (1981) 391-7.
296. Grandjean P, Hollnagel H, Hedegaard L, Christensen JM, Larsen S. Blood lead-blood pressure relations: Alcohol intake and hemoglobin as confounders. *Am J Epidemiol* 129 (1989) 732-9.
297. Grandjean P, Holma B. A history of lead retention in the Danish population. *Environ Physiol Biochem* 3 (1973) 268-73.
- 297a. Grandjean P, Jensen BM, Sando HS, Jørgensen PJ, Antonsen S. Delayed blood regeneration in lead exposure: an effect on reserve capacity. *Am J Publ Hlth* 79 (1989) 385-8.
298. Grandjean P, Kon SH. Lead exposure of welders and bystanders in a ship repair yard. *Am J Ind Med* 2 (1981) 65-70.
299. Grandjean P, Kristensen K, Jørgensen PJ, Nielsen GD, Andersen O. Trace element status in alcoholism before and during disulfiram treatment. *Ann Clin Lab Sci* 20 (1990) 28-35.
300. Grandjean P, Lyngbye T, Nørby Hansen O. Lead concentration in deciduous teeth: variation related to tooth type and analytical technique. *J Toxicol Environ Hlth* 19 (1986) 437-45.
301. Grandjean P, Lyngbye T, Nørby Hansen O. Lessons from a Danish study on neuropsychological impairment related to lead exposure. *Environ Hlth Perspect* 94 (1991) 111-5.
302. Grandjean P, Nielsen T. Organolead compounds: environmental health aspects. *Residue Rev* 72 (1979) 97-148.
303. Grandjean P, Nørby Hansen O, Lyngbye K. Analysis of lead in circumpulpal dentin of deciduous teeth. *Ann Clin Lab Sci* 14 (1984) 270-275.
304. Grandjean P, Vagn Nielsen O, Shapiro IM. Lead retention in ancient Nubian and contemporary populations. *J Environ Pathol Toxicol* 2 (1979) 781-787.
305. Grandjean P, Wulf CH, Niebuhr E. Sister chromatid exchange in response to variations in occupational lead exposure. *Environ Res* 32 (1983) 199-204.
306. Grant LD, Davis JM. Effects of low-level lead exposure on paediatric neurobehavioural development: Current findings and future direction. In: Smith MA, Grant LD, Sors AI (Eds). *Lead exposure and child development: an international assessment*. Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1989, p. 49-115. ISBN 0-7462-0069-2.
307. Granvik M, Sandberg BM, Friberg L, Lind B, Nilsson B. Låga halter av bly och kadmium i blod hos skolbarn i Dalarna. *Läkartidningen* 85 (1988) 320-2.
308. Graves AB, Van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AF, Kokmen E, Kondo K, Mortimer JA, Rocca WA, Shalat SL, Soininen H, Hofam A. The EURODEM risk factors research group. Occupational exposure to solvents and lead as risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 20 (1991) S58-S61.
309. Graziano JH, Blum C. Lead exposure from lead crystal. *Lancet* 337 (1991) 141-2.
310. Graziano JH, Lolocono NJ, Meyer P. Dose-response study of oral 2,3-dimercaptosuccinic acid in children with elevated blood lead concentrations. *J Pediatr* 113 (1988) 751-7.
- 310a. Graziano JH, Slavkovic V, Factor-Litvac P, Popvac D, Ahmedi X, Mehmeti A. Depressed serum erythropoietin in pregnant women with elevated blood lead. *Arch Environ Hlth* 46 (1991) 347-50.
311. Green T, Ernhart CB. Prenatal and preschool age lead exposure: relationship with size. *Neurotox Teratol* 13 (1991) 417-27.
312. Greenberg A, Parkinson DK, Fetterolf DE, Puschett JB, Ellis KJ, Wielopolski L, Vaswani AN, Cohn SH, Landrigan PJ. Effects of elevated lead and cadmium burdens on renal function and calcium metabolism. *Arch Environ Hlth* 41 (1986) 69-76.
313. Grennfelt P, Åkerström Å, Brosset C. Determination of filter-collected airborne matter by X-ray fluorescence. *Atmosph Environ* 5 (1971) 1-6.
314. Grobler SR, Maresky LS, Rossouw RJ. Blood lead levels of South African long-distance runners. *Arch Environ Hlth* 41 (1986) 155-8.
- 314a. Grobler SR, Maresky LS, Kotze TJW. Lead reduction of petrol and blood lead concentrations of athletes. *Arch Environ Hlth* 47 (1992) 139-42.
315. Gross SB, Plitzer EA, Yeager DU, Kehoe DA. Lead in human tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 32 (1975) 638-51.
316. Guijarro C, Garzia-Diaz JDD, Herrero O, Aranda JL. Acute encephalopathy in adult as delayed presentation of occupational lead exposure. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 52 (1988) 127-8.
317. Gusserow A. Untersuchungen über Bleivergiftung. *Virchows Arch Path* 21 (1861) 443-52.
318. Gustafson Å, Hedner P, Schütz A, Skerfving S. Occupational lead exposure and pituitary function. *Int Arch Occup Environ Hlth* 61 (1989) 277-81.
319. Gustafson Å, Schütz A, Andersson P, Skerfving S. Small effect on plasma selenium level by occupational lead exposure. *Sci Tot Environ* 66 (1987) 39-43.
320. Haeger-Aronsen B. Studies on urinary excretion of δ -aminolevulinic acid and other haem precursors in lead workers and leadintoxicated rabbits. *Scand J Clin Lab Invest* 12 (1960) Suppl 47, 127 pp.
321. Haeger-Aronsen B. Why is the patient with lead intoxication not light sensitive? *Acta Dermatovenerol (Stockholm) Suppl* 100 (1982) 67-71.
322. Haeger-Aronsen B, Abdulla M, Fristedt BI. Effect of lead on δ -aminolevulinic acid dehydrase activity in red blood cells. *Arch Environ Hlth* 23 (1971) 440-5.
323. Haeger-Aronsen B, Abdulla M, Fristedt BI. Effect of lead on δ -aminolevulinic acid dehydrase activity in red blood cells. II. Regeneration of enzyme after cessation of lead exposure. *Arch Environ Hlth* 29 (1974) 150-3.
- 323a. Haeger-Aronsen B, Schütz A. Zink protoporphyrin in blood - a new method for assessment of the influence of lead. *Läkartidningen* 1978 Sep 27, 75 (39) 3427-30.
324. Haeger-Aronsen B, Schütz A, Abdulla M. Antagonistic effect in vivo of zinc on inhibition of δ -aminolevulinic acid dehydratase by lead. *Arch Environ Hlth* 31 (1976) 215-20.
325. Halla JT, Ball GV. Saturnine gout: A review of 42 patients. *Seminars Arthritis Rheumatism* 11 (1982) 307-14.
326. Hamir AN, Sullivan ND. Extra-neural lesions in experimental lead toxicosis of dogs. *J Small Anim Pract* 24 (1983) 437-44.
327. Hammond PB, O'Flaherty EJ, Gartside PS. The impact of air-lead on blood-lead in man - A critique of the recent literature. *Food Cosmetol Tox* 19 (1981) 631-8.
328. Hansen JC. Trace metal concentration in hair from ancient and present-day Greenlanders. *Circumpolar Hlth* 81 (1982) 543-5.
329. Hansen JC, Christensen LB, Tarp U. Hair lead concentrations in children with minimal cerebral dysfunction. *Dan Med Bull* 27 (1980) 259-62.
330. Harvey PG, Hamlin MW, Kumar R, Morgan G, Spurgeon A, Delves HT. The Birmingham blood lead studies. In: Smith MA, Grant LD, Sors AI (Eds). *Lead exposure and child development: an international assessment*. Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1989, p. 201-210. ISBN 0-7462-0069-2.

331. Hasan J, Vihko V, Hernberg S. Deficient red cell membrane Na⁺ and K⁺/ATPase in lead poisoning. *Arch Environ Hlth* 14 (1967) 313-318.
332. Hatzakis A, Kokkevi A, Maravelias K, Katsouyanni K, Salaminios F, Kalandidi A, Koutselinis A, Stefanis K, Trichopoulos D. Psychometric intelligence deficits in lead-exposed children. In: Smith MA, Grant LD, Sors AI (Eds). *Lead exposure and child development: an international assessment*. Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1989, p. 211-223. ISBN 0-7462-0069-2.
333. Hazemann P, Jetic M, Lille F. Somatosensory evoked potentials in alcoholics and patients occupationally exposed to solvents and lead. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 27 (1987) 183-7.
334. He F, Zhang S, Li G, Zhang S, Huang J, Wu Y. An electroneurographic assessment of subclinical lead neurotoxicity. *Int Arch Occup Environ Hlth* 61 (1988) 141-6.
335. Heard MJ, Chamberlain AC. 1983. Uptake of lead by humans and effect of minerals and food. *Sci Tot Envir* 30 (1983) 245-53.
336. Heard MJ, Chamberlain AC. Uptake of Pb by human skeleton and comparative metabolism of Pb and alkaline earth elements. *Hlth Phys* 47 (1984) 857-65.
337. Hellström L, Christenson B, Söderström H. Minskande blyhalt i bensin hargett sjunkande blodblyhalter hos stockholmsbarnen. *Läkartidningen* 85 (1988) 3657.
338. Henderson DA. A follow-up of cases of plumbism in children. *Australas Ann Med* 3 (1954) 219-24.
339. Henderson DA, Inglis JA. The lead content of bone in chronic Bright's disease. *Austr Ann Med* 6 (1957) 145-155.
340. Henning SJ, Cooper LC. Intestinal accumulation of lead salts and lead by suckling rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 187 (1988) 110-6.
341. Hernberg S. Lead. In Zenz C (Ed), *Occupational medicine. Principles and practical applications*, pp. 715-69. Yearbook Medical Publishers, Chicago, Ill, 1975.
342. Hernberg S. 1983, Lead, In Aitio, A, Rihimäki V, Vainio H (Eds), *Biological Monitoring and Surveillance of Workers Exposed to Chemicals*, pp. 19-27. Hemisphere publishing Company, Washington D.C., 1983.
343. Hernberg S, Dodson VN, Zenz C. Lead and its compounds. In Zenz C (Ed). *Occupational medicine. Principles and practical applications*, pp. 547-582. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1988. ISBN 0-8151-9865-5.
344. Hershko C, Konijn AM, Moreb J, Link G, Grauer F, Weissenberg E. Iron depletion and blood lead levels in a population with endemic lead poisoning. *Israel J Med Sci* 20 (1984) 1039-43.
345. Hietanen E, Kilpiö J, Närhi M, Savolainen H, Vainio H. Biotransformational and neurophysiological changes in rabbits exposed to lead. *Arch Environ Contam Toxicol* 9 (1980) 337-47.
346. Hinton D, Coope PA, Malpress WA, Janus ED. Trends in blood lead levels in Christchurch (NZ) and environs 1978-85. *J Epidemiol Commun Hlth* 40 (1986) 244-248.
- 346a. Hodgkins DG, Hinkamp DL, Robins TG, Levine SP, Schork MA, Krebs WH. Air-lead particle sizes in battery manufacturing: Potential effects on the OSHA compliance model. *Appl Occup Environ Hyg* 5 (1990) 518-25.
- 346b. Hodgkins DG, Robins TG, Hinkamp DL, Schork MA, Krebs WH. A longitudinal study of the relation of lead in blood to lead in air concentrations among battery workers. *Brit J Ind Med* 49 (1992) 241-8.
347. Hoffer BJ, Olsson L, Palmer MR. Toxic effects of lead in the developing nervous system: In ocular experimental models. *Environ Hlth Perspect* 74 (1987) 169-75.
348. Hoffmann M, Hagberg S, Karlsson A, Nilsson R, Ranstam J, Högstedt B. Inorganic lead exposure does not affect lymphocyte micronuclei in car radiator repair workers. *Hereditas* 101 (1984) 223-6.
349. Hofvander Y, Hagman U, Hillervik C, Sjölin S. The amount of milk consumed by one to three months old breast or bottle fed infants. *Acta Paediatr Scand* 71 (1982) 953-8.
350. Hogstedt C, Hane M, Agrell A, Bodin L. Neuropsychological test results and symptoms among workers with well-defined long-term exposure to lead. *Brit J Ind Med* 40 (1983) 99-105.
351. Holdstein Y, Pratt H, Goldsher M, Rosen G, Shenshav R, Linn S, Mor A, Barkai A. Auditory brainstem evoked potentials in asymptomatic lead-exposed subjects. *J Laryngol Otol* 100 (1986), 1031-6.
352. Holtzman RB. Application of radiolead to metabolic studies. In Nriagu R (Ed), *The biochemistry of lead in the environment*, pp. 37-96. Elsevier, Amsterdam 1978.
353. Hong CD, Hanenson JB, Lerner S, Hammond PB, Pesce AJ, Pollack VE. Occupational exposure to lead: effects on renal function. *Kidney Int* 18 (1980) 489-94.
354. Hopper DL, Kernan WJ, Lloyd WE. The behavioural effects of prenatal and early postnatal lead exposure in the primate *Macaca fascicularis*. *Toxicol Ind Hlth* 2 (1986) 1-16.
355. Hryhorcsuk DO, Hogan MM, Mallin K, Hessl SM, Orris P. The fall in zinc protoporphyrin levels in workers treated for chronic lead intoxication. *J Occup Med* 27 (1985) 816-20.
356. Hryhorcsuk DO, Rabinowitz MB, Hessl SM, Hoffman D, Hogan MM, Mallin K, Finch H, Orris P, Berman E. Elimination kinetics of blood lead in workers with chronic lead intoxication. *Am J Ind Med* 8 (1985) 33-42.
357. Hu H, Milder FL, Burger DE. X-ray fluorescence: Issues surrounding the application of a new tool for measuring burden of lead. *Environ Res* 49 (1989) 295-317.
358. Huat LH, Zakariya D, Hoon K. Lead concentration in breast milk of Malaysian urban and rural mothers. *Arch Environ Hlth* 38 (1983) 205-9.
359. Hubermont G, Buchet JP, Roels H, Lauwerys R. Placental transfer of lead, mercury and cadmium in women living in a rural area. Importance of drinking water in lead exposure. *Int Arch Occup Environ Hlth* 41 (1978) 117-34.
360. Hugelmeier CD, Moorhead JC, Horenblas L, Bayer MJ. Fatal lead encephalopathy following foreign body ingestion: Case report. *J Emergency Med* 6 (1988) 397-400.
361. Hursh JB, Suomela J. Absorption of ²¹²Pb from the gastrointestinal tract of man. *Acta Radiol* 7 (1968) 108-20.
362. Huseman CA, Moriarty CM, Angle CR. Childhood lead toxicity and impaired release of thyrotropin-stimulating hormone. *Environ Res* 42 (1987) 524-33.
363. Hyvönen-Dabek M, Nikkinen-Vilkkilä P, Dabek JT. Selenium and other elements in human maternal and umbilical serum, as determined simultaneously by proton-induced X-ray emission. *Clin Chem* 30 (1984) 529-33.
364. Hänninen H, Hernberg S, Mantere P, Vesanto R, Jalkanen M. Psychological performance of subjects with low exposure to lead. *J Occup Med* 20 (1978) 680-3.
365. Hänninen H, Mantere P, Hernberg S, Seppäläinen AM, Kock B. Subjective symptoms in low-level exposure to lead. *Neurotoxicology* 1 (1979) 333-47.
366. Högstedt B, Kolnig AM, Mitelman F, Schütz A. Correlation between blood lead and chromosomal aberrations. *Lancet* ii (1979) 262.
367. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Vol 23. Some metals and metallic compounds 438 pp. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1980.
368. IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Genetic and related effects: An updating of selected IARC monographs from volumes 1 to 42. Suppl 6 pp. 351-3. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1987b. ISBN 92 832 14099.
369. IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Suppl 7 pp. 230-2. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1987a. ISBN 92 832 1411 0.

370. Ibels LS, Pollock CA. Lead intoxication. *Med Toxicol* 1 (1986) 387-410.
371. Ichiba M, Tomokuni K. Response of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N) activity in workers exposed to lead. *Brit J Ind Med* 45 (1988) 718-9.
372. Ichiba M, Tomokuni K, Sugimoto K. Erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase test for occupational lead exposure. *Ind Hlth* 25 (1987) 195-204.
373. ICRP, International Commission for Radiation Protection. Statements and recommendations of the 1980 Brighton Meeting of the ICRP, ICRP Publ 30, part 2, pp. 64-5. Pergamon Press, New York, 1980.
374. Imbus CE, Warner J, Smith E, Pegelow CH, Allen JP, Powars DR. Peripheral neuropathy in lead-intoxicated sickle cell patients. *Muscle Nerve* 1 (1978) 168-75.
375. Indraprasit S, Alexander GV, Gonick HC. Tissue composition of major and trace elements in uremia and hypertension. *J Chronic Dis* 27 (1974) 135-61.
376. Inglis JA, Henderson DA, Emmerson BT. The pathology and pathogenesis of chronic lead nephropathy occurring in Queensland. *J Pathol* 124 (1978) 65-76.
377. Ishihara N, Koizumi M, Yoshida A. Metal concentration in human pancreatic juice. *Arch Environ Hlth* 42 (1987) 356-60.
378. Ishihara N, Matsushiro T. Biliary and urinary excretion of metals in humans. *Arch Environ Hlth* 41 (1986) 324-30.
379. Ishihara N, Shiojima S, Hasegawa K. Lead and zinc concentrations in plasma, erythrocytes, and urine in relation to ALA-D activity after intravenous infusion of Ca-EDTA. *Brit J Ind Med* 41 (1984) 235-40.
380. Ito Y, Fukaya Y, Ohno Y, Matsumoto T, Yoshitomi S, Kurita H. Serum succinylalanine p-nitroanilide-hydrolytic activity in workers occupationally exposed to lead. *Tox Lett* 48 (1989) 83-91.
381. Ito Y, Niiya Y, Kurita H, Shima S, Sarai S. Serum lipid peroxide level and blood superoxide dismutase activity in workers with occupational exposure to lead. *Int Arch Occup Environ Hlth* 56 (1985) 119-27.
382. Iyengar GV, Kollmer WE, Bowen HJM. The elemental composition of human tissues and body fluids. A compilation of values for adults. Verlag Chemie, Weinheim, New York, 1978, 151 pp. ISBN 3-527-25759-4.
383. James HM, Hilburn ME, Blair JA. Effect of meals and meals times on uptake of lead from the gastrointestinal tract in humans. *Human Toxicol* 4 (1985) 401-7.
384. Jaworowski Z. Stable and radioactive lead in environment and human body, NEIC-RR-29. Nuclear Information Center, Warsaw, 1965.
385. Jeyaratnam J, Boey KW, Ong CN, Chia CB, Phoon WO. Neuropsychological studies on lead workers in Singapore. *Brit J Ind Med* 43 (1986) 626-9.
386. Jeyaratnam J, Devathanan G, Ong CN, Wong PK. Neurophysiological studies on workers exposed to lead. *Brit J Ind Med* 42 (1985) 173-7.
387. Johansson L, Pellicciari CE. Lead-induced changes in the stabilization of the mouse sperm chromatin. *Toxicology* 54 (1989) 151-162.
388. Johansson L, Sjöblom P, Wide M. Effects of lead on the male mouse as investigated by in vivo fertilization and blastocyst culture. *Environ Res* 42 (1987) 140-148.
389. Johansson L, Wide M. Long-term exposure to the male mouse to lead: Effects on fertility. *Environ Res* 41 (1986) 481-487.
390. Johnson BL, Burg JB, Xintaras C, Handke JL. A neurobehavioural examination of workers from a primary nonferrous smelter. *Neurotoxicology* 1 (1980) 561-582.
391. Jones KW, Schidlovsky G, Williams FHR, Wedeen RP, Batuman V. In vivo determination of tibial lead by K X-ray fluorescence with a Cd-109 source. In Ellis KJ, Yasumura S, Morgan WD (Eds), In vivo body composition studies. The Institute of Physical Sciences in Medicine, London, IPSM 3, pp. 363-373. Bocardo Press Ltd, Oxford, 1987. ISBN 0 904181 50 2.
392. Jorhem L, Mattsson P, Slorach S. Lead in table wines on the Swedish market. *Food Add Contamin* 5 (1988) 645-9.
393. Jorhem L, Slorach S. Konservburkar av plåt källa för tenn och bly i livsmedel. *Vår Föda* 31 (1979) 173-91 (in Swedish with English summary).
394. Juntunen J, Kinnunen E, Antti-Poika M, Koskenvuo M. Multiple sclerosis and occupational exposure to chemicals: a co-twin control study of a nationwide series of twins. *Brit J Ind Med* 46 (1989) 417-9.
395. Kang HK, Infante PF, Carra JS. Determination of blood-lead elimination patterns of primary lead smelter workers. *J Tox Environ Hlth* 11 (1983) 199-210.
396. Kantor AF, Curnen MG, Meigs JW, Flannery JT. Occupation of fathers of patients with Wilm's tumour. *J Occup Epidemiol Comm Hlth* 33 (1979) 253-6.
397. Kapoor SH, Wielopolski L, Graziano JH, Loiacono NJ. Influence of 2,3-dimercaptosuccinic acid on gastrointestinal lead absorption and whole-body lead retention. *Toxicol Appl Pharmacol* 97 (1989) 525-9.
398. Karp WB, Robertson AF. Correlation of placental enzymatic activity with trace metal concentration in placentas from three geographical locations. *Environ Res* 13 (1977) 470-477.
399. Kaye WE, Novotny TE, Tucker M. New ceramics-related industry implicated in elevated blood lead levels in children. *Arch Environ Hlth* 42 (1987) 161-4.
400. Kehoe RA. The metabolism of lead in man in health and disease. *J Roy Inst Publ Hlth* 24 (1961) 81-97, 101-120, 129-134, 177-203.
401. Kehoe RA. Studies of lead administration and elimination in adult volunteers under natural and experimentally induced conditions over extended periods of time. *Food Chem Toxicol* 25 (1987) 425-93.
402. Keller CA, Doherty RA. Bone lead mobilization in lactating mice and lead transfer to suckling offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 55 (1980) 220-228.
403. Khandekar RN, Raghunath R, Mishra UC. Levels of lead, cadmium, zinc and copper in the blood of an urban population. *Sci Tot Environ* 66 (1986) 185-91.
404. Khera AK, Wibberley DG, Edwards KW. Cadmium and lead levels in urine in a series of cardiovascular and normotensive patients. *Int J Environ Stud* 14 (1980) 309-312.
405. Khera AK, Wibberley DG, Dathan JG. Placental and stillbirth tissue lead concentrations in occupationally exposed women. *Brit J Ind Med* 37 (1988) 394-396.
406. Kijewski H, Lowitz HD. Nachweis von Blei als Hydrid in Knochenbiopsieproben von Patienten mit lange zurückliegenden Bleivergiftung. *Arch Toxicol* 50 (1982) 301-311.
407. Kimber I. Immunotoxicology of lead. In Dayan AD, Hertel RF, Heseltine E, Kazantzis G, Smith EM, Van der Venne MT (Eds), Immunotoxicity of metals and immunotoxicology, pp. 215-222. Plenum Press, New York, 1990. ISBN 0-306-43679-5.
408. Kimber I, Stonard MD, Gidlow DA, Niewola Z. Influence of chronic low-level exposure to lead on plasma immunoglobulin concentration and cellular immune function in man. *Arch Occup Environ Hlth* 57 (1986) 117-25.
409. King E, Conchie A, Hiett D, Milligan B. Industrial lead absorption. *Ann Occup Hyg* 22 (1979) 213-39.
410. Kirkby H, Gyntelberg F. Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long-term exposure to lead. *Scand J Work Environ Hlth* 11 (1985) 15-19.
411. Kirkby H, Juul Nielsen C, Kamp Nielsen V, Gyntelberg F. Helbredsundersøgelse af personer langtidsexponeret for bly. *Ugeskr Læger* 149 (1987) 942-5 (in Danish).
412. Klink F, Jungblut JR, Oberheuser F, Siegers CP. Cadmium- und bleikonzentrationen im Fruchtwasser von rauchenden und nicht-rauchenden Gravida. *Geburtsh Frauenheilk* 43 (1983) 695-8.

413. Kneip TJ, Mallon RP, Harley NH. Biokinetic modeling for mammalian lead metabolism. *Neurotoxicology* 4 (1983) 189-192.
414. Knishkowsky B, Baker EL. Transmission of occupational disease to family contacts. *Am J Ind Med* 9 (1986) 543-50.
415. Kopp SJ, Barron JT, Tow JP. Cardiovascular actions of lead and relationship to hypertension: A review. *Environ Res* 78 (1988) 91-100.
416. Korpela H, Loueniva R, Yrjänheikki E, Kauppila A. Lead and cadmium concentrations in maternal and umbilical cord blood, amniotic fluid, placenta, and amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 155 (1986) 1086-9.
417. Koskinen K, Hemminki K. Experimental teratogenicity and embryotoxicity of occupational chemicals. In Hemminki K, Sorsa M, Vainio H (Eds). *Occupational hazards and reproduction*, pp. 127-144. Hemisphere Publishing Corporation. Washington, 1985.
418. Koster J, Erhardt A, Stoeppler M, Mohl C, Ritz E. Mobilizable lead in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Invest* 19 (1989) 228-33.
419. Kostial K, Momcilovic B. The effect of lactation on the absorption of ²⁰³Pb and ⁴⁷Ca in rats. *Health Physics* 23 (1972) 383-384.
420. Kostial K, Momcilovic B. Transport of lead 203 and calcium 47 from mother to offspring. *Arch Environ Hlth* 29 (1974) 28-30.
421. Kostial K, Rabar I, Blanusa M, Simonovic I. The effect of iron additive to milk on cadmium, mercury, and manganese absorption in rats. *Environ Res* 22 (1980) 40-5.
422. Kovar IZ, Strehlow CD, Richmond J, Thompson MG. Perinatal lead and cadmium burden in a British urban population. *Arch Dis Childhood* 59 (1984) 36-9.
423. Kowolenko M, Tracy L, Lawrence DA. Lead-induced alterations of in vitro bone marrow cell responses to colony stimulating factor-1. *J Leukocyte Biol* 45 (1989) 198-206.
424. Kowolenko M, Tracy L, Mudzinski S, Lawrence DA. Effect of lead on macrophage function. *J Leukocyte Biol* 43 (198) 357-64.
425. Kristensen TS. Cardiovascular diseases and the work environment. A critical review of the epidemiological literature on chemical factors. *Scand J Work Environ Hlth*, 15 (1989) 245-64.
- 425a. Kristensen P, Andersen A. A cohort study on cancer incidence in offspring of male printing workers. *Epidemiology* 3 (1992) 6-10.
426. Kroger M. General environmental contaminants occurring in milk. In Larsson B, Smith VR (Eds), *Lactation: A comprehensive treatise*, Vol III, pp. 135-157. Academic Press, New York 1974.
427. Kromhout D, Wibowo AE, Herber FM, Dalderup LM, Heerdink H, Coulander CL, Zielhuis RL. Trace metals and coronary heart disease risk indicators in 152 elderly men (the Zutphen study). *Am J Epidemiol* 122 (1985) 378-85.
428. Lacey RF, Moore MR, Richards WN. Lead in water, infant diet and blood: The Glasgow duplicate diet study. *Sci Tot Environ* 41 (1985) 235-57.
429. Lamm SH, Rosen JF. Lead contamination of milks fed to infants: 1972-1973. *Pediatrics* 53 (1974) 137-41.
430. Lanceraux E. Nephrite et arthrite saturnines: coincidence de ces affections: parallele avec la nephrite et l'arthrite gouteuses. *Arch Gen Med* 6 (1881) 641-7.
431. Lancranjan I, Popescu HI, Gavanescu O, Klepsch I, Serbanescu M. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Hlth* 30 (1975) 396-401.
432. Landrigan PJ, Baker EL. Exposure of children to heavy metals from smelters: epidemiology and toxic consequences. *Environ Res* 25 (1981) 204-224.
433. Lannefors H, Hansson HC, Granat L. Background aerosol composition in southern Sweden - 14 macro and micro constituents measured in seven particle size intervals at one site during one year. *Atmosph Environ* 17 (1983) 87-102.
434. Lansdown R, Yule W, Urbanowicz MA, Hunter J. The relationship between blood-lead concentrations, intelligence, attainment and behaviour in a school population: the second London study. *Int Arch Occup Environ Hlth* 57 (1986) 225-235.
435. Lappalainen R, Knuutila M. The concentrations of Pb, Cu, Co, and Ni in extracted permanent teeth related to donor's age and elements in the soil. *Acta Odont Scand* 39 (1981) 163-7.
436. Larmo M, Savolainen H. Nervous system porphyrins in low-level peroral lead exposure. *Exp Neurol* 74 (1981) 260-4.
437. Larsson B, Slorach SA, Hagman U, Hofvander Y. WHO collaborative breast feeding study. II. Levels of lead and cadmium in Swedish human milk. *Acta Paediatr Scand* 70 (1981) 281-284.
438. Larsson B, Tjälve H. Studies on the melanin-affinity of metal ions. *Acta Physiol Scand* 104 (1978) 479-84.
439. Laughlin NK, Bowman RE, Franks PA, Dierschke DJ. Altered menstrual cycles in rhesus monkeys induced by lead. *Fund Appl Toxicol* 9 (1987) 722-729.
440. Lauwers MC, Hauspie RC, Susanne C, Verheyden J. Comparison of biometric data of children with high and low levels of lead in the blood. *Am J Phys Anthropol* 69 (1986) 107-116.
441. Lauwers RR. *Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring* pp. 27-38. Biomedical publications, Davies, CA, 1986. ISBN 0-931890-10-1.
442. Lauwers R, Buchet JP, Roels HA, Hubermont G. Placental transfer of lead, mercury and cadmium, and carbon monoxide in women. I. Comparisons of the frequency distributions of the biological indices in maternal and umbilical cord blood. *Environ Res* 15 (1978) 278-289.
443. Laxen DPH, Raab GM, Fulton M. Children's blood lead and exposure to lead in household dust and water - A basis for an environmental standard for lead in dust. *Sci Tot Environ* 66 (1987) 235-44.
444. Lecjner W, Schinner F, Pernfuss B, Huter O, Daxenbichler G, Marth C, Pastner E. Untersuchungen zum Bleigehalt in der Muttermilch in verkehrsreichen und verkehrsarmen Gegenden Tirols. *Wien Klin Wochenschr* 100 (1988) 519-22.
445. Lees REM, Scott GD, Miles CG. Subacute lead poisoning from retained lead shot. *CMAJ* 138 (1988) 130-1.
446. Leonard A. Chromosome damage in individuals exposed to heavy metals. In: Siegel H (Ed), *Metal ions in biological systems*. Vol 20 pp. 229-58. Concepts on metal ion toxicity. Marcel Dekker. New York 1986.
447. Lerner S, Gartside P, Roy B. Free erythrocyte protoporphyrin, zinc protoporphyrin and blood lead in newly re-exposed smelter workers: A prospective study. *Am Ind Hyg Ass J* 43 (1982) 516-9.
448. Levin JO, Scullman J (Eds). *Principer och metoder för provtagning och analys av lämnar upptagna på listan över hygieniska gränsvärden. Arbete & Hälsa* 1987;17, 93 pp.
449. Lilis R. Long-term occupational lead exposure, chronic nephropathy, and renal cancer: A case report. *Am J Ind Med* 2 (1981) 293-297.
450. Lilis R, Fischbein A, Eisinger J, Blumberg WE, Diamond S, Anderson HA, Rom W, Rice C, Sarkozi L, Kon S, Selikoff I. Prevalence of lead disease among secondary lead smelter workers and biological indicators of lead exposure. *Environ Res* 14 (1977) 255-85.
451. Lilis R, Valciukas J, Fischbein A, Andrews G, Selikoff IJ, Blumberg W. Renal function impairment in secondary lead smelter workers: correlations with zinc protoporphyrin and blood lead levels. *J Environ Pathol Toxicol* 2 (1979) 1447-74.
452. Lilis R, Valciukas JA, Malkin J, Weber JP. Effects of low level lead and arsenic exposure on copper smelter workers. *Arch Environ Hlth* 40 (1985) 38-47.
453. Lilley SG, Florence TM, Stauber JL. The use of sweat to monitor lead absorption through the skin. *Sci Tot Environ* 76 (1988) 267-78.

454. Lind B, Elinder CG, Friberg L, Nilsson B, Svartengren M, Vahter M. Quality control in the analysis of lead and cadmium in blood. *Fresenius Z Anal Chem* 326 (1987) 647-655.
455. Lindbohm AL, Hemminki K, Bonhomme MG, Anttila A, Rantala K, Heikkilä P, Rosenberg MJ. Effects of paternal occupational exposure and spontaneous abortions. *Am J Publ Hlth* 81 (1991) 1029-33.
456. Lindbohm ML, Sallmén M, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K. Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. *Scand J Work Environ Hlth*, 17 (1991) 95-103.
457. Linden MA, Manton WI, Stewart RM, Thal ER, Feit H. Lead poisoning from retained bullets. Pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Surg* 195 (1982) 305-13.
458. Lindh U, Brune D, Nordberg GF. Microprobe analysis of lead in human femur by proton induced X-ray emission (PIXE). *Sci Tot Envir* 10 (1978) 31-7.
459. Lindh U, Brune D, Nordberg GF, Wester P-O. Levels of antimony, arsenic, cadmium, copper, lead, mercury, selenium, silver, tin, and zinc in bone tissue of industrially exposed workers. *Sci Tot Environ* 16 (1980) 109-16.
460. Lindh U, Conradi NG, Sourander P. Distribution of lead in the cerebellum of suckling rats following low and high dose lead exposure. *Acta Neuropath* 79 (1989) 149-53.
461. Lippmann M. Lead and human health: background and recent findings. *Environ Res* 51 (1990) 1-24.
462. Loi F, Battista G, Malentacchi GM, Paradiso C, Pompella A, Rubegni M, Federico A. Familial lead poisoning from contaminated wine. *Ital J Neurol Sci* 3 (1981) 288-90.
463. Lolin Y, O'Gorman P. An intra-erythrocytic low molecular weight lead-binding protein in acute and chronic lead exposure and its possible protective role in lead toxicity. *Ann Clin Biochem* 25 (1988) 688-97.
464. Lorimer G. Saturnine gout, and its distinguishing features. *Brit Med J* 2 (1886) 163.
465. Louekari K, Salminen S. Intake of heavy metals from foods in Finland, West Germany and Japan. *Food Additives Contam* 3 (1986) 355-62.
466. Lublin AH, Kasler JS, Shrock RO, Signs SA. Lead and iron status of breast and formula-fed infants. *Trace Subst Environ Hlth* 15 (1981) 166-70.
467. Lynam DR, Nelson KW. Predicting return to work after medical removal required by health standards. *Min Cong J* (1982) 41-4.
468. Lyngbye T. Bly og brn, Egtved Kursus Center, Egtved, 1991, 104 pp. ISBN 87-7484-060-6.
469. Lyngbye T, Nrby Hansen O, Grandjean P. Lead as a cause of SIDS. *N Engl J Med* 315 (1985) 954-5.
470. Lyngbye T, Nrby Hansen O, Grandjean P, Trillingsgaard A, Beese I. Traffic as a source of lead exposure in childhood. *Sci Tot Environ* 71 (1988) 461-467.
471. Lyngbye T, Nrby Hansen O, Grandjean P. Bias from non-participation: A study of low-level lead exposure in children. *Scand J Soc Med* 1988 (16) 209-15.
472. Lyngbye T, Nrby Hansen O, Grandjean P. Neurological deficits in children: Medical risk factors and lead exposure. *Neurotoxicol Teratol* 10 (1989) 531-7.
473. Lyngbye T, Nrby Hansen O, Grandjean P. Predictors of tooth-lead level with special reference to traffic. A study of lead-exposed children. *Int Arch Occup Environ Hlth* 62 (1990) 417-22.
474. Lyngbye T, Nrby Hansen O, Jørgensen PJ, Grandjean P. Validity and interpretation of blood lead levels: A study of Danish school children. *Scand J Clin Lab Invest* 50 (1989) 441-50.
475. Lyngbye T, Nrby Hansen O, Trillingsgaard A, Beese I, Grandjean P. Learning disabilities in children: Significance of low-level lead-exposure and confounding factors. *Acta Pædiatr Scand* 79 (1990) 352-60.
476. Lgdberg B, Berlin M, Schütz A. Effects of lead exposure on pregnancy outcome and the fetal brain of squirrel monkeys. *Scand J Work Environ Hlth* 13 (1987) 135-45.
477. Lgdberg B, Brun A, Berlin M, Schütz A. Congenital lead encephalopathy in monkeys. *Acta Neuropathol* 77 (1988) 120-7.
478. Madsen HHT, Skjdt T, Jørgensen PJ, Grandjean P. Blood lead levels in patients with lead shots retained in the appendix. *Acta Radiol* 29 (1988) 745-6.
- 478a. Magos L. Epidemiological and experimental aspects of metal carcinogenesis: Physicochemical properties, kinetics, and the active species. *Environ Hlth Perspec* 95 (1991) 157-89.
479. Mahaffey KR. Biototoxicity of lead: influence of various factors. *Fed Proc* 42 (1983) 1730-4.
480. Mahaffey KR. Differences in exposure and metabolic response of infants and adults to lead, cadmium and zinc. In Clarkson TW, Nordberg GF (Eds), *Reproductive and developmental toxicity of metals*, pp. 777-806, Plenum Press, New York, 1983.
481. Mahaffey KR (Ed). *Dietary and environmental lead: human health effects*. Elsevier, Amsterdam 1985, 453 pp.
482. Mahaffey KR, Annett JL. Association between erythrocyte protoporphyrin with blood lead level and iron status in the second National Hlth and Nutrition Examination Survey, 1976-1980. *Environ Res* 41 (1986) 327-38.
483. Mahaffey KR, Annett JL, Robers J, Murphy RS. National estimates of blood lead levels: United States, 1979-80. *Engl J Med* 307 (1982) 573-9.
484. Mahaffey KR, Rosen JF, Chesney RW, Peeler JT, Smith CM, DeLuca HF. Association between age, blood lead concentration, and serum 1,25-dihydroxycholecalciferol levels in children. *Am J Clin Nutr* 35 (1982) 1327-31.
485. Malcolm D, Barnett HAR. A mortality study of lead workers 1925-76. *Brit J Ind Med* 24 (1982) 375-378.
486. Malpress WH, Janus EJ, Hinton D. Blood lead levels in the New Zealand population: preliminary communication. *N Z Med J* 97 (1984) 573-9.
487. Mantere P, Hänninen H, Hernberg S, Luukonen R. A prospective follow-up study on psychological effects in workers exposed to low levels of lead. *Scand J Work Environ Hlth* 10 (1984) 43-50.
488. Manton WI. Sources of lead in blood. Identification by stable isotopes. *Arch Environ Hlth* 2 (1977) 149-59.
489. Manton WI. Total contribution of airborne lead to blood lead. *Brit J Ind Med* 42 (1985) 168-72.
490. Manton WI, Cook JD. High accuracy (stable isotope dilution) measurements of lead in serum and cerebrospinal fluid. *Brit J Ind Med* 41 (1984) 313-9.
491. Manton WI, Kirkpatrick JB, Cook JD. Does the choroid plexus really protect the brain from lead? *Lancet* ii (1984) 351.
492. Manton WI, Malloy CR. Distribution of lead in body fluids after ingestion of soft solder. *Brit J Ind Med* 40 (1983) 51-7.
493. Maranelli G, Apostoli P. Assessment of renal function in lead poisoned workers. In Foa V, Emmett EA, Maroni M, Colombi A (Eds). *Occupational and environmental chemical hazards. Cellular and biochemical indices for monitoring toxicity* pp. 344-8. John Wiley & Sons, New York 1987.
494. Marcus AH. Multicompartment kinetic models for lead. II. Linear kinetics and variable absorption in humans without excessive lead exposures. *Environ Res* 36 (1985) 459-472.
495. Marcus AH. Multicompartment kinetic model for lead. III. Lead in blood, plasma and erythrocytes. *Environ Res* 36 (1985) 473-89.
496. Marcus AH. Testing alternative nonlinear kinetic models in compartmental analysis. In Eisenfeld J, DeLisi C, (Eds), *Mathematics and computers in biomedical applications*, pp. 259-67, Elsevier Science Publishers B.V., 1985.

497. Marcus AH, Schwartz J. Dose-response curves for erythrocyte porphyrin vs blood lead: Effects of iron status. *Environ Res* 44 (1987) 221-7.
498. Markovac J, Goldstein GW. Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C. *Nature* 334 (1988) 71-3.
499. Markowitz ME, Rosen JF. Assessment of lead stores in children: Validation of an 8-hour CaNa EDTA provocative test. *J Pediatr* 104 (1984) 337-41.
500. Martegani M, Gobba F, Frattini G, Donati D, Gastaldi L. Does lead overload develop in hemodialysis patients. *Nephron* 51 (1989) 420-1.
- 500a. Matte TD, Figueroa JP, Burr G, Flesch JP, Keenlyside RA, Baker EL. Lead exposure among lead-acid battery workers. *Am J Ind Med* 16 (1989) 167-77.
501. Mauzerall D, Granick S. The occurrence and determination of delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine. *J Biol Chem* 219 (1956) 435-46.
502. Mayer-Popken O, Denkhaus W, Konietzko H. Lead content of fetal tissues after maternal intoxication. *Arch Toxicol* 58 (1986) 203-4.
503. McBride WG, Carter CJ, Bratel JR, Cooney G, Bell A. The Sydney study of health effects of lead on urban children. In: Smith MA, Grant LD, Sors AI (Eds), *Lead exposure and child development: an international assessment*, pp. 255-9. Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1989, ISBN 0-7462-0069-2.
504. McElvaine MD, Orbach HG, Binder S, Blanksma LA, Krieg RM. Evaluation of the erythrocyte porphyrin test as a screen for elevated blood lead levels. *J Pediatr* 119 (1991) 548-50.
505. McIntire MS, Angle CR. Air lead: Relation to lead in blood of black children deficient in glucose-6-phosphatase dehydrogenase. *Science* 177 (1972) 520-2.
506. McMichael AJ, Johnson HM. Long-term mortality profile of heavily-exposed lead smelter workers. *J Occup Med* 24 (1982) 375-378.
507. McMichael AJ, Vimpani GV, Robertson EF, Braghurst PA, Clark PD. The Port Pirie cohort study: maternal blood lead and pregnancy outcome. *J Epidemiol Comm Hlth* 40 (1986) 18-25.
508. McRoberts W. Alteration in the fractionated blood lead concentrations in the development of inorganic lead poisoning, and the concept of the role of "lead integration" in lead absorption. *J Soc Occup Med* 23 (1973) 3-18.
509. Melgaard B, Clausen J, Rastogi SC. Electromyographic changes in automechanics with increased heavy metal levels. *Acta Neurol Scand* 54 (1976) 227-40.
510. Meredith PA, Moore MR. The in vivo effects of zinc on erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase in man. *Int Arch Occup Environ Hlth* 45 (1980) 163-8.
511. Meyer RB, Fischbein A, Rosenman K, Lerman Y, Drayer D, Reidenberg MM. Increased urinary enzyme excretion in workers exposed to nephrotoxic chemicals. *Am J Med* 76 (1984) 989-98.
512. Millar JA, Battistini V, Cumming RL, Carswell F, Goldberg A. Lead and δ -aminolevulinic acid dehydratase levels in mentally retarded children and in lead-poisoned suckling rats. *Lancet* ii (1970) 695-8.
513. Milman N, Christensen JM, Ibsen KK. Blood lead and erythrocyte zinc protoporphyrin in mothers and newborn infants. *Eur J Pediatr* 147 (1988) 71-3.
514. Mindus P, Kolmodin-Hedman B. Told by her doctor to drink large amounts of water - suffered lead poisoning. *Acta Med Scand* 209 (1981) 425-8.
515. Ministère du Travail. Surveillance médicale des travailleurs exposés au plomb et à ses composés. Instructions techniques aux médecins du travail. Valeurs de référence des paramètres biologiques. Cahiers de Notes Documentaires, No 134, trimestre 1989, pp. 107-12.
516. Minnema DJ. Neurochemical alterations in lead intoxication: An overview. *Comm Toxicol* 3 (1989) 207-224.
517. Moel DI, Sachs H, Cohn RA, Drayton MA. Renal function 9-17 years after childhood lead poisoning. *J Pediatr* 106 (1985) 729-33.
518. Moel DI, Sachs H, Drayton MA. Slow, natural reduction in blood lead level after chelation therapy for lead poisoning in childhood. *Am J Dis Child* 140 (1986) 905-8.
519. Mohammed-Brahim B, Buchet JP, Lauwerys R. Erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase activity in workers exposed to lead, mercury or cadmium. *Int Arch Occup Environ Hlth* 55 (1985) 247-52.
520. Momcilovic B, Kostial K. Kinetics of lead retention and distribution in suckling and adult rats. *Environ Res* 8 (1974) 214-20.
521. Moore MR. Lead in humans. In Lansdown R, Yule W, (Eds), *Lead toxicity. History and environmental impact*, pp. 54-95, The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1986.
522. Moore MR. Lead poisoning. *Seminars Dermatology* 5 (1986) 169-77.
523. Moore MR. Haematological effects of lead. *Sci Tot Environ* 71 (1988) 419-31.
524. Moore MR, Goldberg A, Pocock SJ, Meredith PA, Stewart IM, Macanespie H, Lees R, Low A. Some studies of maternal and infant lead exposure in Glasgow. *Scott Med* 27 (1982) 113-122.
525. Moore MR, Goldberg A, Yeung-laiwah AAC. Lead effects on the heme biosynthetic pathway. relationship to toxicity. *Ann N Y Acad Sci* 514 (1987) 191-203.
526. Moore MR, Hughes MA, Goldberg DJ. Lead absorption in man from dietary sources. The effect of cooking upon lead concentrations of certain foods and beverages. *Int Arch Occup Environ Hlth* 44 (1979) 81-90.
527. Moore MR, Meredith PA, Campbell BC, Goldberg A, Baird AW. The effect of calcium glycerophosphate on industrial and experimental lead absorption. *Drugs Exp Clin Res* 4 (1978) 17-24.
528. Moore MR, Meredith PA, Watson WS, Sumner DJ, Taylor MR, Goldberg A. The percutaneous absorption of lead-203 in humans from cosmetic preparations containing lead acetate, as assessed by whole-body counting and other techniques. *Food Cosmetics Toxicol* 18 (1980) 399-405.
- 528a. Morgan WD, Ryde SJS, Jones SJ, Wyatt RM, Hainsworth IR, Cobbold SS, Evans CJ, Braithwaite RA. In vivo measurement of cadmium and lead in occupationally exposed workers and an urban populations. *Biol Trace Elem Res* 16 (1990) 407-14.
529. Morrow PE, Beiter H, Amato F, Gibb FR. Pulmonary retention of lead: An experimental study in man. *Environ Res* 21 (1980) 373-84.
530. Mortensen JT. Erhvervsbetingede sædcellepåvirkninger belyst ved undersøgelse av et fertilitetsklientel. Arbejdsmiljøfondet, København 1986 (in Danish).
531. Mosgrove G. De arthritide symptomata dissertatio. G de Tourne et fil, Geneva 1723.
532. Muijser H, Hoogendijk EMG, Hooisma J, TTWisk DAM. Lead exposure during demolition of a steel structure coated with lead-based paint. II. Reversible changes in the conduction velocity of the motor nerves in transiently exposed workers. *Scand J Work Environ Hlth* 17 (1987) 56-61.
533. Murata K, Araki S, Aono H. Effects of lead, zinc and copper absorption on peripheral nerve conduction in metal workers. *Int Arch Occup Environ Hlth* 59 (1987) 11-20.
534. Murata K, Araki S. Autonomic nervous system dysfunction in workers exposed to lead, zinc, and copper in relation to peripheral nerve conduction: A study of R-R interval variability. *Am J Ind Med* 20 (1991) 663-71.
535. Mylroie AA, Tucker C, Roselli-Austin L. Lead-exposure of neonatal rats through maternal milk. A confounded model. *Biol Trace Elem Res* 14 (1987) 209-16.

536. Mäki-Pakkanen J, Sorsa M, Vainio H. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in lead-exposed workers. *Hereditas* 94 (1981) 269-75.
537. Möller B, Carlsson LE, Johansson G, Malmqvist KG, Hammarström L, Berlin M. Lead levels determined in Swedish permanent teeth by particle-induced X-ray emission. *Scand J Work Environ Hlth* 8 (1982) 267-72.
538. National Swedish Environment Protection Agency. Tungmetaller och organiska miljögifter i svensk natur. Monitor, Statens Naturvårdsverk, Stockholm, 1982.
539. National Swedish Food Administration.SLV. Statens Livsmedelsverks kungörelse om främmande ämnen i livsmedel. Statens Livsmedelsverks Författningssamling 1983:1. Uppsala 1983. 13 pp. (In Swedish).
540. National Swedish Food Administration. Statens livsmedelsverks kungörelse om dricksvatten. Statens Livsmedelsverks Författningssamling 1989:30 56 pp. ISSN 0346-119X.
541. National Swedish Occupational Safety and Health Administration (Arbetskyddsstyrelsen). Bly. Arbetskyddsstyrelsens författningssamling 1984:12.
542. Needleman HL. Low level lead exposure and children's intelligence: a quantitative and critical review of modern studies. In Lindberg SE, Hutchinson TC (Eds). *International conference: Heavy metals in the environment*, Vol 1, pp. 1-8. CEP Consultants Ltd, Edinburgh 1987.
543. Needleman HL, Bellinger DC. Type II fallacies in the study of childhood exposure to lead at low dose: a critical and quantitative review. In: Smith MA, Grant LD, Sors AI (Eds), *Lead exposure and child development: an international assessment* pp. 293-304. Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1989. ISBN 0-7462-0069-2.
544. Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, Reed R, Peresie H, Maher C, Barrett P. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 300 (1979) 689-95.
545. Needleman HL, Rabinowitz M, Leviton A, Linn S, Schonbaum E. The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *JAMA* 251 (1984) 2956-2959.
546. Neri C, Hewitt D, Johansen H. Health effects of low level occupational exposure to lead: The trail, British Columbia study. *Arch Environ Hlth* 38 (1983) 180-9.
547. Neri LC, Hewitt D, Orser B. Blood lead and blood pressure: Analysis of cross-sectional and longitudinal data from Canada. *Environ Res* 78 (1988) 123-126.
548. Nielsen CJ, Nielsen VK, Kirby H, Gyntelberg F. Absence of peripheral neuropathy in long-term lead-exposed subjects. *Acta Neurol Scand* 65 (1982) 241-7.
549. Nilsson U, Atwell R, Christoffersson JO, Schütz A, Ahlgren L, Skerfving S, Mattsson S. Kinetics of lead in bone and blood after end of occupational exposure. *Pharmacol Toxicol* 68 (1991) 477-84.
550. Nilsson, Schütz A, Skerfving S, Svensson BG. Blyexponering vid pistolskytte. *Hygiea* 99 (1990) 101-2. Abstract.
551. Nordberg GF, Nordberg M. Uptake and excretion of lead-EDTA complexes. *Acta Pharmacol Toxicol* 59 (1986) 494-7.
552. Nordensson I, Beckman G, Beckman L, Nordström S. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. IV. Chromosomal aberrations in workers exposed to lead. *Hereditas* 88 (1978) 263-7.
553. Nordensson I, Nordström S, Sweins A, Beckman L. Chromosomal aberrations in lead-exposed workers. *Hereditas* 96 (1982) 265-8.
554. Nordin J. *Yrkessjukdomar* pp. 104-180. Almqvist & Wiksell, Uppsala 1943.
555. Nordman H. 6. Oorganiskt bly. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. *Arbete och Hälsa* 24 (1979) 55 pp.
556. Nordman CH, Hernberg S, Nikkanen J, Rykanen A. Blood lead levels and erythrocyte δ -aminolevulinic acid dehydratase activity in people living around a secondary lead smelter. *Work Environ Hlth* 10 (1973) 19-25.
557. Nordström S, Beckman L, Nordensson I. Occupational and environmental risks in and around a smelter in Northern Sweden: I. Variations in birth weight. *Hereditas* 88 (1978) 43-46.
558. Nordström S, Beckman L, Nordensson I. Occupational and environmental risks in and around a smelter in Northern Sweden: II. Frequencies of spontaneous abortion. *Hereditas* 88 (1978) 51-54.
559. Nordström S, Beckman L, Nordensson I. Occupational and environmental risks in and around a smelter in Northern Sweden: V. Spontaneous abortion among female employees and decreased birth weight in their offspring. *Hereditas* 90 (1979) 291-296.
560. Nordström S, Beckman L, Nordensson I. Occupational and environmental risks in and around a smelter in Northern Sweden: VI. Congenital malformations. *Hereditas* 90 (1979) 297-302.
561. Nordström S, Forsberg B, Hermansson P. Graviditetsutfallet i Landskronaregionen. Institutionen för Hälso- och miljövärd, Umeå Universitet, 1982, 25 pp.
562. Norseth T, Nordhagen AL. The influence of an industrial complexing agent on the distribution and excretion of lead and mercury. In: Brown SS (Ed), *Clinical chemistry and chemical toxicology of metals*, pp. 137-40. Elsevier, Amsterdam, 1977.
563. Nriagu JO. *Lead and lead poisoning in antiquity*. Wiley, New York 1983a. 437 pp. ISBN 047108767X.
564. Nriagu JO. Saturnine gout among Roman aristocrats: did lead poisoning contribute to the fall of the Roman empire? *N Engl J Med* 308 (1983) 660-3.
565. Nriagu JO. A silent epidemic of environmental metal poisoning. *Environ Poll* 50 (1988) 139-61.
566. Nutrition Foundation Expert Advisory Committee. *Assessment of the safety of lead and lead salts in food*. Nutrition Foundation, Inc., Washington D.C., 1982.
567. Nørby Hansen O. *Neuropsykologisk vurdering af børn med lavdosis blybelastning*. Odense. Thesis. In press.
568. Nørby Hansen O, Trillingsgaard A, Beese I, Lyngbye T, Grandjean P. A neuropsychological study of children with elevated dentine lead level: assessment of the effect of lead in different socio-economic groups. *Neurotoxicol Teratol* 11 (1989) 205-213.
569. O'Flaherty E. The rate of decline of blood lead in lead industry workers during medical removal: The effect of job tenure. *Fund Appl Toxicol* 6 (1986) 372-80.
570. O'Flaherty EJ, Hammond PB, Lerner SI. Dependence of apparent blood lead half-time on the length of previous lead exposure in humans. *Fund Appl Tox* 2 (1982) 49-54.
571. O'Heary J, Kusiak R, Duncan CE, Smith JF, Smith LF, Spielberg L. Blood lead and associated risk factors in Ontario children. *Sci Tot Environ* 71 (1988) 477-83.
572. Occupational Safety and Health Administration, Final Standard, Occupational exposure to lead, Pt IV. Department of Labour, Federal Register, 1978.
573. Odenbro A, Greenberg N, Vroegh K, Bederka J, Kihlström JE. Functional disturbances in lead-exposed children. *Ambio* 12 (1983) 40-4.
574. Ohlsson WT. Detection of exposure to lead by mobilization test with peroral penicillamine. *Occup Hlth Rev* 15 (1963) 14-8.
- 574a. O'Leary LM, Hicks AM, Peters JM, London S. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Am J Ind Med* 20 (1991) 17-45.
575. Olsen JH, de Nully Brown P, Schulgen G, Möller Jensen O. Parental employment at time of conception and risk of cancer in offspring. *Eur J Cancer* 27 (1991) 958-65.
576. Olsen NB, Hollnagel H, Grandjean P. Indicators of lead exposure in an adult Danish suburban population. *Dan Med Bull* 28 (1981) 168-76.

577. Olsson L. Gamla typer och nya produktionsförhållanden. Om rationalisering och medbestämmande, åldrande och solidaritet bland typegrafer i Sverige från slutet av 1800-talet till omkring 1960. Lucifers förlag, Lund 1986, 211 pp. ISBN 91-7810-635-4.
578. Omac K, Sakurai H, Higashi T, Hosoda K, Teruya K, Suzuki Y. Reevaluation of urinary excretion of coproporphyrins in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Hlth* 60 (1988) 107-10.
579. Ong CN, Chia KS, Koh D, Saijo K. Neurochemical effects of lead exposure: A study on catecholamine metabolism. *Am J Ind Med* 16 (1989) 667-73.
580. Ong CN, Chua LH, Teramoto K. Biological monitoring of workers exposed to lead stearate. *J Appl Toxicol* 10 (1990) 65-8.
581. Ong CN, Endo G, Chia KS, Phoon WO, Ong HY. Evaluation of renal function in workers with low blood lead levels. In Foa V, Emmett EA, Maroni M, Colombi A (Eds), *Occupational and environmental chemical hazards. Cellular and biochemical indices for monitoring toxicity*, pp. 327-33, John Wiley & Sons, New York 1987.
582. Ong CN, Lee WR. High affinity of lead for fetal haemoglobin. *Brit J Ind Med* 37 (1980), 292-8.
583. Ong CN, Phoon WO, Law HY, Tye CY, Lim HH. Concentrations of lead in maternal blood, cord blood, and breast milk. *Arch Dis Childhood* 60 (1985) 756-9.
584. Ong CN, Phoon WO, Lee BL, Lim LE, Chua LH. Lead in plasma and its relationships to other biological indicators. *Ann Occup Hyg* 30 (1986) 219-28.
585. Orssaud G, Claude J, Moreau T, Lellouch J, Juguet B, Festy B. Blood lead concentrations and blood pressure. *Brit Med J* 290 (1985) 244.
586. Oskarsson A. Redistribution and increased brain uptake of lead in rats after treatment with diethyldithiocarbamate. *Arch Toxicol Suppl* 6 (1983) 279-84.
587. Oskarsson A. Effect of disulfiram on milk transfer and tissue distribution of lead in the neonatal rat. *Toxicol Lett* 36 (1987) 73-9.
588. Oskarsson A. Comparative effect of ten dithiocarbamate and thiuram compounds on tissue distribution and excretion of lead in rats. *Environ Res* 44 (1987) 82-93.
589. Oskarsson A. Dithiocarbamate-induced redistribution and increased brain uptake of lead in rats. *Neurotoxicology* 5 (1984) 283-94.
590. Oskarsson A. Effects of perinatal treatment with lead and disulfiram on ALAD activity in blood, liver and kidney and urinary ALA excretion in rats. *Pharmacol Toxicol* 64 (1989) 344-8.
591. Oskarsson A. Exposure of infants and children to lead. *FAO Food Nutr Pap* 45 (1989) 1-55.
592. Oskarsson A, Camner P. Lead. In Ewetz L, Camner P (Eds). *Health risks caused by automobile exhausts*, pp. 43-71, Statens Offentliga Utredningar 1983:28, Stockholm, 1983. ISBN 91-38-07590-3.
593. Oskarsson A, Fowler BA. Effects of lead inclusion bodies on subcellular distribution of lead in rat kidney: the relationship with mitochondrial function. *Exp Mol Pathol* 43 (1985) 397-403.
594. Oskarsson A, Hellström-Lindahl E. Increased lead uptake and inhibition of ALAD-activity in isolated rat hepatocytes incubated with lead-diethyldithiocarbamate complex. *Chem-Biol Interact* 67 (1988) 59-70.
595. Oskarsson A, Johansson A. Lead-induced inclusion bodies in rat kidney after perinatal treatment with lead and disulfiram. *Toxicology* 44 (1987) 61-72.
596. Oskarsson A, Jorhem L, Sundberg J, Nilsson NG, Albanus L. Lead poisoning in cattle - transfer of lead to milk. *Sci Tot Environ* 111 (1992) 83-94.
597. Oskarsson A, Lind B. Increased lead levels in brain after long-term treatment with lead and dithiocarbamates or thiuram derivatives in rats. *Acta Pharmacol Toxicol* 56 (1985) 309-15.
598. Oskarsson A, Ljungberg T, Ståhle L, Tossman U, Ungerstedt U. Behavioural and neurochemical effects after combined perinatal treatment of rats with lead and disulfiram. *Neurobehav Toxicol Teratol* 8 (1986) 591-9.
599. Oskarsson A, Olson L, Palmer MR, Lind B, Björklund H, Hoffer B. Increased lead concentration in brain and potentiation of lead-induced neuronal depression in rats after combined treatment with lead and disulfiram. *Environ Res* 41 (1986) 623-32.
600. Oskarsson A, Squibb KS, Fowler BA. Intracellular binding of lead in the kidney: Partial isolation and characterization of postmitochondrial supernatant lead-binding components. *Biochem Biophys Res Comm* 104 (1982) 290-8.
601. Osterloh J, Becker CE. Pharmacokinetics of CaNa EDTA and chelation of lead in renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 40 (1986) 686-93.
602. Osterloh JD, Selby JV, Bernard BP, Becker CE, Menke DJ, Tepper E, Ordonez JD, Behrens B. Body burden of lead in hypertensive nephropathy. *Arch Environ Hlth* 44 (1989) 304-10.
603. Otto DA. Electrophysiological assessment of sensory and cognitive function in children exposed to lead: A review. In: Smith MJ, Grant LD, Sors AI (Eds). *Lead exposure and child development: an international assessment*, pp. 279-92 Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1989. ISBN 0-7462-0069-2.
604. Palminger I, Oskarsson A. Transfer of lead via rat milk and tissue uptake in the suckling offspring. In: Aitio A, Aro A, Järvisalo J, Väinö H (Eds). *Trace elements in Hlth and disease*, pp. 109-15 The Royal Society of Chemistry, London, 1991.
605. Parkinson DK, Hodgson MJ, Bromet EJ, Dew MA, Connell MM. Occupational lead exposure and blood pressure. *Brit J Ind Med* 44 (1987) 744-748.
606. Parkinson DK, Ryan C, Bromet EJ, Connel MM. A psychiatric epidemiologic study of occupational lead exposure. *Am J Epidemiol* 123 (1986) 261-269.
607. Partanen T, Heikkilä P, Hernberg S, Kauppinen T, Moneta G, Ojajarvi A. Renal cell cancer and occupational exposure to chemical agents. *Scand J Work Environ Hlth* 17 (1991) 231-9.
608. Patterson CC. Contaminated and natural lead environments of man. *Arch Environ Hlth* 11 (1965) 344-360.
609. Paul C. Etude sur l'intoxication lente par les préparations de plomb, de son influence sur le produit de la conception. *Arch Gen Med* 43 (1860) 513-533.
610. Paulev PE, Gry C, Døssing M. Motor nerve conduction velocity in asymptomatic lead workers. *Int Arch Occup Environ Hlth* 43 (1979) 37-43.
611. Persson HE, Knave B, Goldberg JM, Johansson B, Holmqvist I. Long-term exposure to lead. III. A neurological and neurophysiological study of personnel in a Swedish smelter. *Arbete & Hälsa* 1 (1979) 28 pp.
612. Pinto de Almeida AR, Carvalho FM, Spinola AG, Rocha H. Renal dysfunction in Brazilian lead workers. *Am J Nephrol* 7 (1987) 455-8.
613. Piomelli S. The diagnostic utility of measurements of erythrocyte porphyrins. *Hematol Oncol Clin North Am* 1 (1987) 419-30.
614. Piomelli S, Corash L, Corash MB, Seaman C, Mushak P, Glover B, Padgett R. Blood lead concentrations in a remote Himalayan population. *Science* 210 (1980) 1135-7.
615. Pleban PA, Mei DS. Trace elements in human seminal plasma and spermatozoa. *Clin Chim Acta* 113 (1983) 43-50.
616. Pocock SJ, Ashby D, Smith MA. Lead exposure and children's intellectual performance: the Institute of child health/Southampton study. In: Smith MA, Grant LD, Sors AI (Eds). *Lead exposure and child development: an international assessment*, pp. 149-165. Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1989. ISBN 0-7462-0069-2.
617. Pocock SJ, Shaper AG, Ashby D, Delves HT, Clayton BE. The relationship between blood lead, blood pressure, stroke, and heart attacks in middle-aged British men. *Environ Res* 78 (1988) 23-30.

618. Pollock CA, Ibels LS. Lead intoxication in Sidney harbour bridge workers. *Aust NZ Med J* 18 (1988) 46-52.
619. Pollock CA, Ibels LS. Lead nephropathy - a preventable cause of renal failure. *Int J Artifical Organs* 11 (1988) 75-8.
620. Poole C, Smythe LE, Alpers M. Blood lead levels in Papua New Guinea children living in a remote area. *Sci Tot Environ* 15 (1980) 17-24.
621. Popovac D, Graziano J, Seaman C, Kaul B, Kolakovic B, Popovac R, Osmaj I, Haxhiu M, Begraica M, Bozovic Z, Mikic M. Elevated blood lead near a smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Arch Environ Hlth* 37 (1982) 19-23.
622. Pounds JG. Effect of lead intoxication on calcium homeostasis and calcium-mediated cell function: a review. *Neurotoxicology* 5 (1984) 295-332.
623. Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environ Hlth Perspect* 91 (1991) 17-32.
624. Prerovska I, Teisinger J. Excretion of lead and its biological activity several years after termination of exposure. *Brit J Ind Med* 27 (1970) 352-5.
625. Price J, Baddeley H, Kenardy JA, Thomas BJ, Thomas BW. In vivo X-ray fluorescence estimation of bone lead concentrations in Queensland adults. *Brit J Radiol* 57 (1984) 29-33.
626. Quarterman J. The role of milk and lactoferrin in the absorption of essential and toxic heavy metals. In: Anke M (Ed), 4th Spurenelementsymposium, pp. 187-93, Friedrich-Schiller-Universität, Jena, 1983.
627. Quinn MJ. 1985, Factors affecting blood lead concentrations in the UK: Results of the EEC blood lead surveys, 1979-81. *Int J Epid* 14 (1985) 420-31.
628. Quinn MJ, Delves HT. The UK blood lead monitoring programme 1984-1987: Results for 1986. *Human Toxicol* 8 (1989) 205-220.
629. Raab GM, Fulton M, Thomson GOB, Laxen DPH, Hunter R, Hepburn W. Blood lead and other influences on mental abilities - results from the Edinburgh lead study. In: Smith MA, Grant LD, Sors AI (Eds), Lead exposure and child development: an international assessment, pp. 183-200, Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1989, ISBN 0-7462-0069-2.
630. Rabinowitz MB. Toxokinetics of bone lead. *Environ Hlth Perspect* 91 (1991) 33-7.
631. Rabinowitz M, Bellinger D, Leviton A, Needleman H, Schoenbaum S. Pregnancy hypertension, blood pressure during labor, and blood lead levels. *Hypertension* 10 (1987) 447-51.
632. Rabinowitz M, Leviton A, Needleman H, Bellinger D, Waternaux C. Environmental correlates of infant blood lead levels. *Environ Res* 38 (1985) 96-107.
633. Rabinowitz M, Leviton A, Needleman H. Lead in milk and infant blood: a dose-response model. *Arch Environ Hlth* 40 (1985) 283-6.
634. Rabinowitz MB, Kopple JD, Wetherill GD. Effect of food intake and fasting on gastrointestinal lead absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 33 (1980) 1784-8.
635. Rabinowitz M, Needleman HL. Temporal trends in the lead concentrations of umbilical cord blood. *Science* 216 (1982) 1429-31.
636. Rabinowitz M, Needleman H, Burley M, Finch H, Rees J. Lead in umbilical blood, indoor air, tap water, and gasoline in Boston. *Arch Environ Hlth* 39 (1984) 299-301.
637. Rabinowitz M, Wetherill G, Kopple J. Delayed appearance of tracer lead in facial hair. *Arch Environ Hlth* 31 (1976) 220-3.
638. Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest* 58 (1977) 260-70.
639. Rachootin P, Olsen J. The risk of infertility and delayed conception associated with exposure in the Danish workplace. *J Occup Med* 25 (1983) 394-402.
640. Radner S. Über röntgenologische Skelettveränderungen bei der Bleivergiftung des Kindes. *Acta Radiol* 25 (1944) 719-26.
641. Raghavan SRV, Culver BD, Gonick HC. Erythrocyte lead-binding protein after occupational exposure. I. Relationship to lead toxicity. *Environ Res* 22 (1980) 264-70.
642. Raghavan SRV, Culver BD, Gonick HC. Erythrocyte lead-binding protein after occupational exposure. II. Influence on lead inhibition of membrane - adenosinetriphosphatase. *J Toxicol Environ Hlth* 7 (1981) 561-8.
643. Ramazzini B. De morbis artificum diatriba, Padua 1713. Översättning: Dehlin B, Gerhardsson G, Nelson P. Om arbetares sjukdomar, Arbetsmiljöförlaget, Karlskrona, 1991, 227 pp. ISBN 91-971194-6-6.
644. Refowitz RM. Thyroid function and lead: no clear relationship. *J Occup Med* 26 (1984) 579-83.
645. Reynolds PP, Knapp MJ, Baraf HSB, Holmes EW. Moonshine and lead. *Arthritis Rheum* 26 (1983) 1057-64.
646. Richter ED, Baras M, Berant M, Tulchinski T. Blood zinc protoporphyrin levels in the children and wives of lead battery workers: A preliminary report. *Isr J Med Sci* 21 (1985) 761-4.
647. Richter ED, Yaffe Y, Gruener N. Air and blood lead levels in a battery factory. *Environ Res* 20 (1979) 87-98.
648. Ritz E, Mann J, Wiecek A. Does lead play a role in the development of renal insufficiency? *Contr Nephrol* 64 (1988) 43-8.
649. Ritz E, Wiecek A, Stoeppler M. Lead nephropathy. *Contr Nephrol* 55 (1987) 185-91.
650. Robins JM, Cullen MR, Connors BB, Kayne RD. Depressed thyroid indexes associated with occupational exposure to inorganic lead. *Arch Intern Med* 143 (1983) 220-224.
651. Robinson GS, Keith RW, Bornschein RL, Otto DA. Effects of environmental lead exposure on the developing auditory system as indexed by the brainstem auditory evoked potentials and pure tone hearing evaluations in young children. In Lindberg SE, Hutchinson TC (Eds). International conference: Heavy metals in the environment, Vol 1, pp. 222-225, CEP Consultants Ltd, Edinburgh, 1987.
652. Rockway SW, Weber CW, Lei KY, Kemberling SR. Lead concentrations of milk, blood and hair in lactating women. *Int Arch Occup Environ Hlth* 53 (1984) 181-7.
653. Rodamilans M, Martinez-Osaba M, To-Figueras J, Rivera-Fillat F, Torra M, Pérez P, Corbella J. Inhibition of intratesticular testosterone synthesis by inorganic lead. *Toxicol Lett* 42 (1988) 285-290.
654. Roels H, Balis-Jaques MN, Buchet JP, Lauwerys R. The influence of sex and chelation therapy on erythrocyte protoporphyrin and urinate delta-aminolevulinic acid in lead exposed workers. *J Occup Med* 21 (1979) 527-53.
655. Roels H, Hubermont G, Buchet JP, Lauwerys R. Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and carbon monoxide in women. III. Factors influencing the accumulation of heavy metals in the placenta and the relationship between metal concentration in the placenta and in maternal and cord blood. *Environ Res* 16 (1978) 236-47.
656. Roels R, Lauwerys RR, Buchet AM, Lijnen P, Van Houte G. Urinary kallikrein activity in workers exposed to cadmium, lead, or mercury vapour. *Brit J Ind Med* 47 (1990) 331-7.
657. Rosén I, Wildt K, Gullberg B, Berlin M. Neurophysiological effects of lead exposure. *Scand J Work Environ Hlth* 9 (1983) 431-41.
658. Rosen J. The toxicological importance of lead in bone: The evolution and potential uses of bone lead measurements by X-ray fluorescence to evaluate treatment outcomes in moderately lead toxic children. In Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR (Eds), Biological monitoring of toxic metals, pp. 603-21. Plenum Press, New York 1988.
659. Rosen JF, Markowitz ME, Bijur PE, Jenks ST, Wielopolski L, Kafel-Ezra JA, Slatkin DN. Line x-ray fluorescence of cortical bone lead compared with the CaNa2EDTA test in lead-toxic children: Public health implications. *Proc Natl Acad Sci* 86 (1989) 685-9.

660. Rosen JF, Markowitz ME, Bijur PE, Jenks ST, Wielopolski L, Kalef-Ezra JA, Slatkin DN. Sequential measurements of bone lead content by L- X-ray fluorescence in CaNa EDTA-treated lead toxic children. *Environ Hlth Perspect* 91 (1991) 57-62.
661. Roses OE, Alvarez S, Conti MI, Nobile RA, Villaamil EC. Correlation between lead and prolactin in males exposed and unexposed to lead in Buenos Aires (Argentina) area. *Bull Environ Contam Toxicol* 42 (1989) 438-42.
662. Rossi A, Manzo L, Orrenius S, Vahter M, Nicotera P. Modification of cell signalling in the cytotoxicity of metals. *Pharmacol Toxicol* 68 (1991) 424-9.
663. Ryan CM, Morrow L, Parkinson D, Bromet E. Low level lead exposure and neuropsychological functioning in blue collar males. *Int J Neurosci* 36 (1987) 29-39.
664. Ryu JE, Ziegler EE, Fomon SJ. Maternal lead exposure and blood lead concentrations in infancy. *J Pædiatr* 93 (1978) 476.
665. Ryu JE, Ziegler EE, Nelson SE, Fomon SJ. Dietary intake of lead and blood lead concentration in early infancy. *Am J Dis Child* 137 (1983) 886-891.
666. Saarinen M, Suistomaa U, Kantola M, Saarikoski S, Vanha-Perttula T. Lead, magnesium, selenium and zinc in human seminal fluid: comparison with semen parameters and fertility. *Hum Reprod* 2 (1987) 457-479.
667. Sachs H, Moel D. Renal function 9-17 years after childhood lead poisoning. *Kidney Int* 1 (1985) 152.
668. Sakai T, Araki T, Ushio K. Accumulation of erythrocyte nucleotides and their pattern in lead workers. *Arch Environ Hlth* 45 (1990) 273-7.
669. Sakai T, Araki T, Ushio K. Determination of pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N) activity in whole blood as an index of lead exposure. *Brit J Ind Med* 45 (1988) 420-5.
670. Sakai T, Ushio K. A simplified method for determining erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N) activity by HPLC and its value in monitoring lead exposure. *Brit J Ind Med* 43 (1986) 839-44.
671. Sakai T, Yanagihara S, Kunugi Y, Ushio K. Relationships between distribution of lead in erythrocytes in vivo and in vitro and inhibition of ALA-D. *Brit J Ind Med* 39 (1982) 382-7.
672. Saric M, Pripic-Majic D, Kostial K, Piasek M. Exposure to lead and reproduction. In: Selected aspects of exposure to heavy metals in the environment: monitors, indicators, and high risk groups. Summary proceedings of a workshop, Washington DC, April 29-30, 1985. National Academy Press, Washington DC, 1987, pp. 119-126.
673. Satin KP, Neutra RR, Guirguis G, Flessel P. Umbilical cord blood lead levels in California. *Arch Environ Hlth* 46 (1991) 167-73.
674. Sawsan SS, El-Ghazali MM, El-Batanuoni MM, Amr MM, Massoud AA. Chromosome aberrations among workers engaged in the explosives industry. In: Foa V, Emmett EA, Maroni M, Colombi A (Eds). Occupational and environmental chemical hazards. Cellular and biochemical indices of monitoring toxicity, pp. 466-72. Ellis Horwood Limited Publishers, Chichester 1987.
675. Sax NI. Lead stearate. *Dangerous Properties of Industrial Materials Report* 6 (1986) 93-5.
676. Saxena DK, Lal B, Murthy RC, Chandra SV. Lead induced histochemical changes in the testes of rats. *Ind Hlth* 22 (1984) 255-60.
677. Sborgia G, Assenato G, Abbate NL, De Marinis L, Paci C, De Nicolò M, De Marinis G, Montrone N, Ferrannini E, Specchio L, Masi G, Olivieri G. Comprehensive neurophysiological evaluation of lead-exposed workers. *Adv Biosci* 46 (1983) 283-94.
678. Schaller KH, Gonzales J, Thürauf J, Schiele R. Früherkennung von Nierenschäden bei beruflich über Blei, Quecksilber und cadmium exponierten Personen. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [B]* 171 (1980) 320-335.
679. Schlegel H, Kufner G. Longterm observation of biochemical effects of lead in human experiments. *J Clin Chem Clin Biochem* 17 (1979) 225-33.
680. Schramel P, Hasse S, Ovcar-Pavlu J. Selenium, cadmium, lead, and mercury concentrations in human breast milk, in placenta, maternal blood, and the blood of the newborn. *Biol Trace Elem Res* 15 (1988) 111-24.
681. Schroeder SR. Child-caregiver environmental factors related to lead exposure and IQ. In: Smith MA, Grant LD, Sors AI (Eds). Lead exposure and child development: an international assessment, pp. 166-182, Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1989. ISBN 0-7462-0069-2.
682. Schumann GB, Lerner SI, Weiss MA, Gawronski L, Lohiya GK. Inclusion bearing cells in industrial workers exposed to lead. *Am J Clin Patol* 74 (1980) 192-6.
683. Schwartz J. The relationship between blood lead and blood pressure in the NHANES II survey. *Environ Res* 78 (1988) 15-22.
684. Schwartz J. Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men and women. *Environ Hlth Perspect* 91 (1991) 71-5.
685. Schwartz J, Angle C, Pitcher H. Relationship between childhood blood lead levels and stature. *Pediatrics* 77 (1986) 281-288.
686. Schwartz J, Landrigan PJ, Feldman RG, Silbergeld EK, Baker EL, von Lindern IH. Threshold effect in lead-induced peripheral neuropathy. *J Pediatr* 112 (1988) 12-7.
687. Schwartz J, Otto D. Lead and minor hearing impairment. *Arch Environ Hlth* 46 (1991) 300-5.
688. Schwartz J, Otto DA. Blood lead, hearing thresholds, and behavioural development in children and youth. *Arch Environ Hlth* 42 (1987) 153-160.
689. Schwerd W. Bleibefunde bei tödlichen Bleivergiftungen. *Arch Toxicol* 18 (1960) 177-86.
690. Schütz A. Cadmium and lead. *Scand J Gastroenterol* 14 (1979) 223-235.
691. Schütz A. Metabolism of inorganic lead at occupational exposure. Bloms Boktryckeri, Lund 1986, 45 pp. ISBN 91-7900-165-3. Thesis.
692. Schütz A, Attewell R, Skerfving S. Decreasing blood lead levels in Swedish children, 1978-88. *Arch Environ Hlth* 44 (1989) 391-394.
693. Schütz A, Haeger-Aronsen B. Zincprotoporphyrin i blod - en ny metod för bedömning av blypåverkan. *Läkartidningen* 75 (1978) 3427-30.
694. Schütz A, Ranstam J, Skerfving S, Tejning S. Blood-lead levels in schoolchildren in relation to industrial emission and automobile exhausts. *Ambio* 13 (1984) 115-117.
695. Schütz A, Skerfving S. Blood cell delta-amino-levulinic acid dehydratase activity in humans exposed to methylmercury. *Scand J Work Environ Hlth* 1 (1975) 54-9.
696. Schütz A, Skerfving S. Effect of a short, heavy exposure to lead dust upon blood lead level, erythrocyte δ -aminolevulinic acid dehydratase activity and urinary excretion of lead, δ -aminolevulinic acid, and coproporphyrine. *Scand J Work Environ Hlth*, 3(1976), 176-184.
697. Schütz A, Skerfving S. Nedsväljning av blyföremål innebär en avsevärd risk för småbarn. To be published.
698. Schütz A, Skerfving S, Christoffersson JO, Ahlgren L, Mattson S. Lead in vertebral bone biopsies from active and retired lead workers. *Arch Environ Hlth* 42 (1987) 340-346.
699. Schütz A, Skerfving S, Christoffersson JO, Tell I. Chelatable lead vs. lead in human trabecular and compact bone. *Sci Tot Environ* 61 (1987) 201-9.
700. Schütz A, Skerfving S, Ranstam J, Gullberg B, Christoffersson JO. Kinetics of lead in blood after end of occupational exposure. *Scand J Work Environ Hlth* 13 (1987) 221-31.
701. Scott MC, Chettle DR. In vivo elemental analysis in occupational medicine. *Scand J Work Environ Hlth* 12 (1986) 81-96.
702. Secci GG, Erba L, Cambiaghi G. Delta-aminolevulinic acid dehydratase activity of erythrocytes and liver tissue in man. Relationship to lead exposure. *Arch Environ Hlth* 28 (1974) 130-2.
703. Selander S, Cramér K. Interrelationship between lead in blood, lead in urine, and ALA in urine during lead work. *Brit J Ind Med* 27 (1971) 28-39.

704. Selbst SM, Henretig F, Fee MA, Levy SE, Kitts AW. Lead poisoning in a child with a gunshot wound. *Pediatr* 77 (1986) 413-6.
705. Selevan SG, Landrigan PJ, Stern FB, Jones JH. brief report: Lead and hypertension in a mortality study of lead smelter workers. *Environ Res* 78 (1988) 65-66.
706. Sensirivatana R, Supachadiwong O, Pancharoen S. Neonatal lead poisoning. *Clin Pediatr* 22 (1983) 582-4.
707. Seppäläinen AM. Neurophysiological approaches to the detection of early neurotoxicity in humans. *CRC Crit Rev Toxicol* 18 (1988) 245-97.
708. Seppäläinen AM, Hernberg S, Kock B. Relationship between blood lead levels and neurophysiological changes in peripheral nerves. *Neurotoxicology* 1 (1979) 313-32.
709. Seppäläinen AM, Hernberg S, Vesanto R, Kock B. Early neurotoxic effects of occupational lead exposure: A prospective study. *Neurotoxicology* 4 (1983) 181-9.
710. Seppäläinen AM, Tola S, Hernberg S, Kock B. Subclinical neuropathy at "safe" levels of lead exposure. *Arch Environ Hlth* 30 (1975) 180-3.
711. Shannon M, Lindy H, Anast C, Graef J. Recurrent lead poisoning in a child with immobilization osteoporosis. *Vet Hum Toxicol* 39 (1987) 586-8.
712. Sharp DS, Becker CE, Smith AH. Chronic low-level lead exposure. Its role in the pathogenesis of hypertension. *Med Toxicol* 2 (1987) 210-32.
713. Sharp DS, Benowitz NL, Osterloh JD. Influence of race, tobacco use, and caffeine use on the relation between blood pressure and blood lead concentration. *Am J Epidemiol* 131 (1990) 845-54.
714. Sharp DS, Smith AH, Holman BL, Fisher JM, Osterloh J, Becker CE. Elevated blood pressure in treated hypertensives with low-level lead accumulation. *Arch Environ Hlth* 44 (1989) 18-22.
715. Shellenberg MK. Effects of early lead exposure on neurotransmitter systems in the brain. A review and commentary. *Neurotoxicology* 5 (1984) 177-212.
716. Sherlock JC, Quinn MJ. Relationship between blood lead concentration and dietary lead intake in infants: The Glasgow Duplicate Diet Study 1979-80. *Food Add Contam* 3 (1986) 167-76.
717. Siegel M, Forsyth B, Siegel L, Cullen MR. The effect of lead on thyroid function in children. *Environ Res* 49 (1989) 190-6.
719. Silbergeld EK, Hruska RE. Neurochemical investigations of low level lead exposure. In Needleman HL, (Ed), *Low level lead exposure: The clinical implications of current research*, Raven Press, New York, 1980.
720. Silbergeld EK, Schwartz J, Mahaffey K. Lead and osteoporosis: Mobilization of lead from bone in postmenopausal women. *Environ Res* 47 (1988) 79-94.
718. Silbergeld EK. Lead in bone: Implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Hlth Perspec* 91 (1991) 63-70.
721. Silva PA, Hughes P, Williams S, Faed JM. Blood lead, intelligence, reading attainment and behaviour in eleven year old children in Dundedin, new Zealand. *J Child Psychol Psychiatr* 29 (1988) 43-52.
722. Simons TJB. Cellular interactions between lead and calcium. *Brit Med Bull* 42 (1986) 431-4.
723. Singer R, Valciukas J, Lilis R. Lead exposure and nerve conduction velocity. the differential time course of sensory and motor nerve effects. *Neurotoxicology* 4 (1983) 193-202.
724. Sinn W. Über den Zusammenhang von Luftbleikonzentration und Bleigehalt des Blutes von Anwohnern und Berufstätigen im Kerngebiet einer Grossstadt (Blutbleistudie Frankfurt). I. Versuchsanlage und Differenzprüfung. *Int Arch Occup Environ Hlth* 47 (1980) 93-118.
725. Sirota GR, Uthe JF. Determination of tetraalkyllead compounds in biological materials. *Anal Chem* 49 (1977) 823-5.
726. Sjögren B, Gustavsson P, Hogstedt C. Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals. *Brit J Ind Med* 47 (1990) 704-7.
727. Sjögren U, Strender LE, Persson B. Inverkan av olika kemiska agens på blodbildnen. Rapport från Yrkesmedicinska kliniken vid Lasarettet i Lund, 1983, 28 pp.
728. Skerfving S. Blyförorening i Landskrona. Rapport 1986-11-02 från Yrkesmedicinska kliniken vid Lasarettet i Lund, 21 pp.
729. Skerfving S. Biological monitoring of exposure to inorganic lead. In Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR (Eds), *Biological monitoring of toxic metals*, pp. 169-198, Plenum Press, New York, 1988.
730. Skerfving S. Toxicology of inorganic lead. In Prasad A (Ed), *Essential and toxic elements in human health and disease*, pp. 611-630. Alan R Liss, New York, 1988.
731. Skerfving S. Current topics in the toxicology of inorganic lead. In Tomita H, (Ed), *Trace elements in clinical medicine*, pp. 479-85, Springer Verlag, Tokyo, 1990.
732. Skerfving S. Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. Oorganiskt bly. *Arbete & Hälsa* 1992:2, pp. 21-35.
733. Skerfving S, Ahlgren L, Christoffersson JO, Haeger-Aronsen B, Mattsson S., Schütz A, Lindberg G. Metabolism of inorganic lead in man. *Nutr Res* 1 (1985) 601-607.
734. Skerfving S, Ahlgren L, Christoffersson JO, Haeger-Aronsen B, Mattsson S, Schütz A. Metabolism of inorganic lead in occupationally exposed humans. *Arch Hig Rada Toksikol* 34 (1983) 277-286.
735. Skerfving S, Christoffersson JO, Schütz A, Tell I, Bensryd I, Nilsson U, Somerville L, Chettle D, Scott M, Ahlgren L, Mattsson S, Isaksson A, Hæger-Aronsen B. Bly i skelettet - omsättning och relation till effekter, Arbetsmiljöfondens sammanfattningar, Nr 1246, 1988. 5 pp.
736. Skerfving S, Christoffersson JO, Schütz A, Welinder H, Spång G, Ahlgren L, Mattsson S. Biological monitoring, by in vivo XRF measurements, of occupational exposure to lead, cadmium, and mercury. *Biol Trace Elem Res* 13 (1987) 241-51.
- 736a. Skerfving S, Nilsson U. Assessment of accumulated body burden of metals. *Toxicol Lett*. In press.
737. Skerfving S, Schütz A, Ranstam J. Decreasing lead exposure in Swedish children 1978-84. *Sci Tot Environ* 58 (1986) 225-9.
738. Storach S, Gustafsson I-B, Jorhem L, Mattsson P. Intake of lead, cadmium and certain other metals via a typical Swedish diet. *Vår Föda* 35 (1983) 3-16.
739. Smith M, Delves T, Lansdown R, Clayton B, Graham P. The effects of lead exposure on urban children: the Institute of Child Health/Southampton study. *Dev Med Child Neurol* 25 (1983) Suppl 47.
740. Smith MJ. The effects of low-level lead exposure on children. In: Smith MJ, Grant LD, Sors AI (Eds), *Lead exposure and child development: an international assessment*, pp. 3-47. Kluwer Academic Publishers, Lancaster, 1989, ISBN 0-7462-0069-2.
741. Smith Pedersen R. Lead poisoning treated with hemodialysis. *Scand J Urol Nephrol* 12 (1978) 189-90.
742. Smitherman J, Harber P. A case of mistaken identity: herbal medicine as a cause of lead toxicity. *Am J Ind Med* 20 (1991) 795-8.
743. Sokas RK, Auleson J, Kreogh JP. Shortened forms of provocative lead chelation. *J Occup Med* 30 (1988) 421-4.
744. Sokas RK, Besarab A, McDiarmid MA, Shapiro IM, Bloch P. Sensitivity of in vivo X-ray fluorescence determination of skeletal lead stores. *Arch Environ Hlth* 45 (1990) 268-72.
745. Sokol RZ. Hormonal effects of lead acetate in the male rat: mechanism of action. *Biol Reprod* 37 (1987) 1135-8.

746. Sokol RZ, Madding CE, Swerdlow RS. Lead toxicity and the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Biol Reprod* 33 (1985) 722-728.
747. Somerville LJ, Chettle DR, Scott MC. In vivo measurement of lead in bone using X-ray fluorescence. *Phys Med Biol* 30 (1985) 929-43.
748. Somerville LJ, Chettle DR, Scott MC, Aufderheide AC, Wallgren JE, Wittmers LE. Comparison of two in vitro methods of bone lead analysis and the implications for in vivo measurements. *Phys Med Biol* 31 (1986) 1267-74.
749. Somerville LJ, Nilsson U, Chettle DR, Tell I, Scott MC, Schütz A, Mattsson S, Skerfving S. In vivo measurements of bone lead - a comparison of two X-ray fluorescence techniques used at three different bone sites. *Phys Med Biol* 34 (1989) 1833-45.
750. Somerville LJ, Chettle DR, Scott MC, Tennant DR, McKiernan MJ, Skilbeck A, Trethowan WN. In vivo tibia lead measurements as an index of cumulative exposure in occupationally exposed subjects. *Brit J Ind Med* 45 (1988) 174-181.
751. Specchio LM, Bellomo R, Pozio G, Dicunonzo F, Assenato G, Frederici A, Misciagna G, Puca FM. Smooth pursuit eye movements among storage battery workers. *Clin Toxicol* 18 (1981) 1269-76.
752. Spivey GH, Baloh RW, Brown P, Browdy B, Campion DS, Valentine JL, Morgan DE, Culver D. Subclinical effects of chronic increased lead absorption - A prospective study. III. Neurologic findings at a follow-up examination. *J Occup Med* 22 (1980) 607-12.
753. Staessen J, Yeoman WB, Fletcher AE, Markowe HLJ, Marmot MG, Semmence A, Shipley MJ, Bulpit CJ. Blood lead concentration, renal function, and blood pressure in London civil servants. *Brit J Ind Med* 47 (1990) 442-7.
754. Steenhout A. Kinetics of lead storage in teeth and bones. An epidemiologic approach. *Arch Environ Hlth* 37 (1982) 224-31.
755. Sterling TD, Kehoe RA, Rustagi JS. Mathematical analysis of lead burdens. *Arch Environ Hlth* 8 (1964) 224-31.
756. Sternowsky HJ, Wesslowski R. Lead and cadmium in breast mil. Higher levels in urban vs rural mothers during the first 3 months of lactation. *Arch Toxicol* 57 (1985) 41-5.
757. Stober T, Stelte W, Kunze K. Lead concentrations in blood, plasma, erythrocytes, and cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 61 (1983) 21-6.
758. Stokinger HE. Lead, Pb. In: Clayton GD, Clayton FE (eds). *Patty's industrial hygiene and toxicology*. Third revised edition. Volume 2A, pp. 1687-1728, Toxicology. John Wiley & Sons, Inc, ISBN 0-471-16042-3.
759. Succop PA, O'Flaherty EJ, Bornschein RL, Clark CS, Krafft K, Hammond PB, Shukla R. A kinetic model for estimating changes in the concentration of lead in the blood of young children. I: Lindberg SE, Hutchinson TC (Eds), *Proceedings of the international conference on heavy metals in the environment*, pp. 289-291. CEP Consultants Ltd, Edinburgh, 1987, Vol 12.
760. Sundström R, Conradi NG, Sourander P. Low-dose lead encephalopathy in the suckling rat. *Acta Neuropathol* 60 (1983) 1-8.
761. Sundström R, Conradi NG, Sourander P. Vulnerability to lead in protein-deprived suckling rats. *Acta Neuropathol* 62 (1984) 276-83.
762. Sundström R, Kalimo H. Extracellular edema and glial response to it in the cerebellum of suckling rats with low dose lead encephalopathy. An electron microscopic and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 75 (1987) 116-122.
763. Sundström R, Karlsson B. Myelin basic protein in brains of rats with low dose lead encephalopathy. *Arch Toxicol* 59 (1987) 341-5.
764. Sundström R, Müntzing K, Kalimo H, Sourander P. Changes in the integrity of the blood-brain barrier in suckling rats with low dose lead encephalopathy. *Acta Neuropathol* 68 (1985) 1-9.
765. Svensson BG, Björnham Å, Schütz A, Lettevall U, Nilsson A, Skerfving S. Acidic deposition and human exposure to toxic metals. *Sci Tot Environ* 67 (1987) 101-15.
766. Svensson BG, Schütz A, Nilsson A, Skerfving S. Lead exposure in indoor pistol ranges. *Int Arch Occup Environ Hlth*. In press.
767. Swedish Criteria Group for Occupational Standards. Scientific basis for Swedish occupational standards. Concensus report on inorganic lead. *Arbete & Hälsa* 21 (1981) 52-61.
768. Swedish National Occupational Safety and Health Agency. *Lead*. Liber Tryck, Stockholm 1984, 27 pp. ISBN 91-38-08450-3.
769. Szadkowski D, Schaller KH, Radunski K. Das Verhalten des Blutbleispiegels bei einigen internen Krankheiten. *Arbeitsmed Sozialmed Arbeitshyg* 4 (1969) 54-6.
770. Tabuchi T, Okayama A, Ogawa Y, Miyajima K, Hirata M, Yoshida T, Sugimoto K, Morimoto K. A new HPLC fluorometric method to monitor urinary delta-aminolevulinic acid (ALA-U) levels in workers exposed to lead. *Int Arch Occup Environ Hlth* 61 (1989) 297-302.
771. Taskinen H. Spontaneous abortion among women occupationally exposed to lead. In Hogstedt C, Reuterwall C (Eds), *Progress in occupational epidemiology*, pp. 197-200, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1988, ISBN 0 444 81057 9.
772. Teisinger J, Srbová J. The value of mobilization of lead by calcium ethylene-diamine-tetraacetate in the diagnosis of lead poisoning. *Brit J Ind Med* 16 (1959) 148-52.
773. Telisman S, Pongracic J, Cretic R, Prpic D. Lead in milk and indicators of lead absorption in cows from lead contaminated and control areas. In: Lekkas TD (Ed). *5th international conference on heavy metals in the environment*, pp. 417-9, CEP Consultants, Edinburgh, 1985.
774. Tell I, Somerville LJ, Nilsson U, Bensryd I, Schütz A, Chettle DR, Scott MC, Skerfving S. Chelatable lead and bone lead. *Scand J Work Environ Hlth* 18 (1992) 113-9.
775. Tera O, Schwartzman DW, Watkins TR. Identification of gasoline lead in children's blood using isotopic analysis. *Arch Environ Hlth* 40 (1985) 120-3.
776. Thatcher RW, Lester ML, McAlaster R, Horst R. Effects of low levels of lead on cognitive functioning in children. *Arch Environ Hlth* 37 (1982) 159-66.
777. Thomas BJ. Equipment design issues for the in vivo X-ray fluorescence analysis of bone lead. *Environ Hlth Perspect* 91 (1991) 39-43.
778. Thompson GN, Robertson EF, Fitzgerald F. Lead mobilization during pregnancy. *Med J Austr* 143 (1985) 131.
779. Thomson NM, Stevens BJ, Humphery TJ, Atkins RC. Comparison of trace elements in peritoneal dialysis, hemodialysis, and uremia. *Kidney Int* 23 (1983) 9-14.
780. Thornton J, Davies DJA, Watt JM, Quinn MJ. Lead exposure in young children from dust and soil in the United Kingdom. *Environ Hlth Perspect* 89 (1990) 55-60.
781. Thunell S. Porfyriner. In Fernlund P, Fex G, Hanson A, Stenflo J, Lundh B, (Eds), *Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin*, pp. 275-90, Studentlitteratur, Lund, 1991. ISBN 91-44-01666-2.
782. Timpo AE, Amin JS, Casalino MB, Yuceoglu AM. Congenital lead intoxication. *J Pædiatr* 94 (1979) 765-7.
783. Tiwari I, Timm P, Rothe P. Lead poisoning and euthyroid hyperthyroxinaemia. *Lancet* i (1985) 1508-1509.
784. Todd AC. The in vivo measurement of lead and platinum in the kidney, pp. 172-81, *School of Physics and Space Research, University of Birmingham*, 1989. Thesis.
785. Tola S, Hernberg S, Asp S, Nikkanen J. Parameters indicative of absorption and biological effect in new lead exposure: a prospective study. *Brit J Ind Med* 30 (1973) 134-41.

786. Tomokuni K, Ichiba M. Simple determination of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase activity in human blood by high-performance liquid chromatography. *Ind Hlth* 24 (1986) 227-33.
787. Tomokuni K, Ichiba M. Comparison of inhibition of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase and δ -aminolevulinic acid dehydratase by lead. *Toxicol Lett* 40 (1988) 159-163.
788. Tomokuni K, Ichiba M, Hirai Y. Species differences of urinary excretion of δ -aminolevulinic acid and coproporphyrin in mice and rats exposed to lead. *Toxicol Lett* 41 (1988) 255-9.
789. Torkington P, Bhalla KK. Lead poisoning with low blood lead levels. *Postgrad Med J* 50 (1974) 240-2.
790. Triebig G, Welte D, Valentin H. Investigations on neurotoxicity at the workplace. V. Determination of the motor and sensory nerve conduction velocity in persons occupationally exposed to lead. *Int Arch Occup Environ Hlth* 53 (1984) 189-203.
791. Truelove JF, Gilbert SG, Rice DC. Effect of diet on blood lead concentration in the cynomolgus monkey. *Fund Appl Toxicol* 5 (1985) 588-96.
792. Tsuchiya K. Lead. In Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB (Eds), *Handbook on the toxicology of metals*, Vol II, pp. 298-353. Specific metals, Elsevier, Amsterdam, 1986.
793. Tsuchiya K, Mitani K, Kodama K, Nakata T. Placental transfer of heavy metals in normal pregnant Japanese. *Arch Environ Hlth* 39 (1984) 11-17.
794. Tsuchiya K, Sugita M. A mathematical model for deriving the biological half-time of a chemical. *Nord Hyg Tskr* 53 (1971) 105-10.
795. Tuochimaa P, Wichmann L. Sperm production of men working under heavy-metal or organic-solvent exposure. In Hemminki K, Sorsa M, Vainio H (Eds), *Occupational hazards and reproduction*, pp. 73-79. Hemisphere Publishing Corporation, Washington, 1985.
796. Tuppurainen M, Wägar G, Kurppa K, Sakari W, Wambugu A, Frøseth B, Alho J, Nykyri E. Thyroid function as assessed by routine laboratory tests of workers with long-term lead exposure. *Scand J Work Environ Hlth* 14 (1988) 175-80.
797. Turk DS, Schonfeld DJ, Cullen M, Rainey P. Sensitivity of erythrocyte protoporphyrin as a screening test for lead poisoning. *N Engl J Med* 326 (1992) 137-8.
798. U.K. Department of Health and Social Security. Lead and health. The report of a DHSS working party on lead in the environment. Her Majesty's Stationary Office, London, 1980.
799. U.K. Department of the Environment. The Glasgow duplicate diet study (1979/80), A joint study for the Department of the Environment and the Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Control Directorate on Environmental Pollution, Pollution Report No. 11. Her Majesty's Stationary Office, London, 1982.
800. U.K. HSC. Health and safety Commission. Approved code of practice: Control of lead at work. HMSO, London, 1980.
801. U.K. Medical Research Council. The neuropsychological effects of lead in children. A review of recent research 1979-1983. Medical Research Council, London, 1985, 22 pp.
802. U.K. Medical Research Council. The neuropsychological effects of lead in children. A review of recent research 1984-1988. Medical Research Council, London, 1988, 23 pp.
803. U.K. Royal Commission on Environmental Pollution. Lead in the environment. Ninth report. No. 8852. Her Majesty's Stationary Office, London, 1983, 176 pp.
804. U.S. ATSDR. U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. The nature and extent of lead poisoning in children in the United States: A report to the congress. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, 1988.
805. U.S. CDC. Center for Disease Control. Preventing lead poisoning in young children. Department of Health and Human Services, Atlanta, 1991.
806. U.S. EPA. Environmental Protection Agency. Air quality criteria for lead. EPA-600/8-83/028aF, Vol I-IV. Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, N.C., 1986.
807. U.S. NIOSH. Lead. In Eller PM (Ed), *Manual of analytical methods*, pp. 7082-1 to 7082-4, 3rd edition, National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio, 1984.
808. U.S. NRC. National Research Council. Lead in the human environment. National Academy Press, Washington D.C., 1980. 525 pp. ISBN 0-309-03021-8.
809. U.S. OSHA. Occupational Safety and Health Administration. Lead standard. 29CFR 1910.1025, Appendix C.
810. U.S. OSHA. Occupational Safety and Health Administration. Occupational exposure to lead: Final standard. *Federal Register* 43 (1978) 52952-53014.
811. Vacca CV, Hines JD, Hall PW. The proteinuria of industrial lead intoxication. *Environ Res* 41 (1986) 440-446.
812. Vahter M, Berglund M, Lind B, Jorhem L, Slorach S, Friberg L. Personal monitoring of lead and cadmium exposure - a Swedish study with special reference to methodological aspects. *Scand J Work Environ Hlth* 17 (1991) 65-74.
813. Vahter M, Berglund M, Slorach S, Friberg L, Saric M, Zheng XQ, Fujita M. Methods for integrated exposure monitoring of lead and cadmium. *Environ Res* 56 (1991) 78-89.
814. Vahter M, Slorach S. Exposure monitoring of lead and cadmium. An international pilot study within the UNEP/WHO human exposure assessment location (HEAL) project. Technical report, WHO, Nairobi, 1991, 82 pp.
815. Valciukas JA, Lillis R, Singer R, Fischbein A, Anderson HA, Glickman L. Lead exposure and behavioural changes: comparisons of four occupational groups with different levels of lead absorption. *Am J Ind Med* 1 (1980) 421-6.
816. Valentine WN, Paglia DE, Fink K, Madokoro G. Lead poisoning. Association with hemolytic anemia, basophilic stippling, erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency, and intererythrocytic pyrimidine nucleotides. *J Clin Invest* 60 (1977) 1362-6.
817. Vander AJ. Chronic effects of lead on the renin-angiotensin system. *Environ Res* 78 (1988) 77-84.
818. Van de Vyver FL, D'Haese PC, Visser WJ, Elseviers MM, Knippenberg LJ, Lamberts LV, Wedeen RP, Broe ME. Bone lead in dialysis patients. *Kidney Int* 33 (1988) 601-607.
819. Varo P, Kovsittinen P. Mineral element composition of Finnish foods. XII. General discussion and nutritional evaluation. *Acta Agric Scand* 22 (1980) 161-71.
820. Verschoor M, Herber R, Zielhuis R, Wibowo A. Zinc protoporphyrin as an indicator of lead exposure: precision of zinc protoporphyrin measurements. *Int Arch Occup Environ Hlth* 59 (1987) 613-21.
821. Verschoor M, Wibowo A, Herber R, van Hemmen J, Zielhuis R. Influence of occupational low-level lead exposure on renal parameters. *Am J Ind Med* 12 (1987) 341-51.
822. Vesterberg O, Sollenberg J, Wrangskog K. Evaluation of determinations made in urine samples. Adjustments of mandelic acid concentration using creatinine and density. *Ann Am Conf Ind Hyg* 12 (1985) 301-4.
823. Victory W. Evidence for effects of chronic lead exposure on blood pressure in experimental animals: An overview. *Environ Res* 78 (1988) 71-76.
824. Victory W, Tyroler HA, Volpe R, Grant LD. Summary of discussion sessions: Symposium on lead-blood pressure relationships. *Environ Res* 78 (1988) 139-155.
825. Victorin K, Dock L, Vahter M, Ahlberg UG. Hälsoriskbedömning av visaa ämnen i industrikontaminerad mark. IMM-rapport 4/90. Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm, 1990, 37 pp. ISSN-1100-732X.
826. Vigliani EC, Waldenström J. Untersuchungen über die Porphyrine beim Saturnismus. *Dtsch Arch Klin Med* 180 (1937) 182-192.
827. Vimpiani GV, Baghurst PA, Wigg NR, Robertson EF, McMichael A, Roberts R. The Port Pirie cohort study - cumulative lead exposure and neurodevelopmental status at age two years: do HOME scores and maternal IQ reduce apparent effects of lead on Bayley mental

- scores? In: Smith MJ, Grant LD, Sors AI (Eds), Lead exposure and child development: an international assessment, pp. 332-45. Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1989, ISBN 0-7462-0069-2.
828. Viskum S. Bly og s dkvalitet. En unders gelse blandt ansatte på en akkumul torfabrik. Arbejdsmedicinsk klinik, Aalborg sygehus nord, 1988, 92 pp. (in Danish).
829. Vivoli G, Bergomi M, Borella P, Fantuzzi G, Simoni L, Catelli D, Sturloni N, Cavazzuti GB, Montorsi R, Campagna R, Tampieri A, Tartoni PL. Evaluation of different biological indicators of lead exposure related to neurological effects in children. In: Smith MJ, Grant LD, Sors AI (Eds), Lead exposure and child development: an international assessment, pp. 224-39, Kluwer Academic Publishers, Lancaster, 1989. ISBN 0-7462-0069-2.
830. Voors AW, Johnson WD, Shuman MS. Additive statistical effects of cadmium and lead on heart-related disease in a North Carolina autopsy series. *Arch Environ Hlth* 37 (1982) 98-102.
831. Wagner HM, Englert N, Krause C. Nachweis einer tendenziellen Abnahme der Bleibelastung bei der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. In Lahmann E, Jander K. (Eds), Schwermetalle in der Umwelt. Umwelthygienische und Gesundheitliche Aspekte, Schriftenr Ver Wasser, Boden, Lufthyg 74 (1987) 113-22.
832. Wagnerova M, Wagner V, Madlo Z, Zavazal V, Wokounova D, Kriz J, Mohyla O. Seasonal variations in the level of immunoglobulins and serum proteins in children differing by exposure to air-borne lead. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 30 (1986) 127-38.
833. Wang JD, Shy WY, Chen JS, Yang KH, Hwang YH. Parental occupational lead exposure and lead concentration of newborn cord blood. *Am J Ind Med* 15 (1989) 111-5.
834. Wedeen RD. In vivo tibial XRF measurements of bone lead. *Arch Environ Hlth* 45 (1990) 69-71.
835. Wedeen RP, D'Haese P, Van de Vyver FL, Verpooten GA, De Broe ME. Lead nephropathy. *Am J Kidney Dis* 8 (1988) 380-3.
836. Wedeen RP, Maeseka JK, Weirner B. Occupational lead nephropathy. *Am J Med* 59 (1975) 630-41.
837. Wedeen RP, Mallik DK, Batuman V. Detection and treatment of occupational lead nephropathy. *Arch Int Med* 139 (1979) 53-57.
838. Wedeen RP. Poison in the pot: The legacy of lead. Southern Illinois University Press, Carbondale, 1984, 274 pp.
839. Weiss S, Munoz A, Stein A, Sparrow D, Speizer F. The relationship of blood lead to blood pressure in a longitudinal study of working men. *Am J Epidemiol* 123 (1986) 800-8.
840. Weng Boey K, Jeyaratnam J. A discriminant analysis of neuropsychological effects of low lead exposure. *Toxicol* 49 (1988) 309-14.
841. Westerman MP, Pfitzer E, Ellis LD, Jensen WN. Concentration of lead in bone in plumbism. *N Engl J Med* 273 (1965) 1246-9.
842. WHO. Environmental Health Criteria. 3. Lead. World Health Organization, Geneva, 1977, 160 pp.
843. WHO. Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals. Techn Rep Ser, No. 647, World Health Organization, Geneva, 1980, 116 pp.
- 843a. WHO. Guidelines for drinking-water quality. Volume 1. Recommendations. World Health Organization, Geneva, 1984, 127 pp.
844. WHO. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. The 30th meeting of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. Cambridge University Press, Cambridge, 1987, pp. 223-55.
845. WHO. Lead - Environmental aspects. Environmental Health Criteria, World Health Organization, Geneva, 1989, 106 pp.
846. WHO. Environmental Health Criteria 119. Principles for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals. World Health Organization, Geneva, 1991, 226 pp. ISBN 92 4 157119 5.
847. Wicklund KG, Daling JR, Allard J, Weiss NS. Respiratory cancer among orchardists in Washington state, 1968 to 1980. *J Occup Med* 30 (1988) 561-4.
848. Wide M. Effect of inorganic lead on the mouse blastocyst in vitro. *Teratology* 17 (1978) 165-169.
849. Wide M. Interference of lead with implantation in the mouse: Effect of exogenous oestradiol and progesterone. *Teratology* 21 (1980) 187-191.
850. Wide M. Lead exposure on critical days of fetal life affects fertility in the female mouse. *Teratology* 32 (1985) 375-380.
851. Wide M. Retained developmental capacity of blastocysts transferred from lead-intoxicated mice. *Teratology* 28 (1983) 293-298.
852. Wide M, D'Argy R. Effect of inorganic lead on the primordial germ cells in the mouse embryo. *Teratology* 34 (1986) 207-212.
853. Wide M, Nilsson O. Differential susceptibility of the embryo to inorganic lead during periimplantation in the mouse. *Teratology* 16 (1977) 273-276.
854. Wide M, Nilsson O. Interference of lead with implantation in the mouse: A study of the surface ultrastructure of blastocysts and endometrium. *Teratology* 20 (1979) 101-113.
855. Wide M, Wide L. Estradiol receptor activity in uteri of pregnant mice given lead before implantation. *Fertil Steril* 34 (1980) 503-508.
856. Wielopolski L, Ellis KJ, Vaswani AN, Cohn SH, Greenberg A, Puschett JB, Parkinson DK, Fetterolf DE, Landrigan PJ. In vivo bone lead measurements: A rapid monitoring method for cumulative lead exposure. *Am J Ind Med* 9 (1986) 221-6.
857. Wildt K, Berlin M, Isberg PE. Monitoring zinc protoporphyrin levels in blood following occupational lead exposure. *Am J Ind Med* 12 (1987) 385-98.
858. Wildt K, Eliasson R, Berlin M. Effects of occupational exposure to lead on sperm and semen. In Clarkson TW, Nordberg GF, Sager PR (Eds), Reproductive and developmental toxicology of metals, pp. 279-300, Plenum press, New York, 1983.
859. Wilkins JR III, Sinks TH Jr. Occupational exposure among fathers of children with Wilm's tumour. *J Occup Med* 26 (1984) 427-435.
860. Wilkins JR III, Sinks TH Jr. Paternal exposure and Wilm's tumour in the offspring. *J Epidemiol Comm Hlth* 38 (1984) 7-11.
861. Willers S, Atwell R, Bensryd I, Schütz A, Skarping G, Vahter M. Exposure to environmental tobacco smoke in the household and urinary cotinine excretion, heavy metals retention, and lung function. *Arch Environ Hlth*. In press.
862. Willers S, Schütz A, Atwell R, Skerfving S. Relation between lead and cadmium in blood and the involuntary smoking of children. *Scand J Work Environ Hlth* 14 (1988) 385-389.
863. Williamson AM, Tea RKC. Neurobehavioural effects of occupational exposure to lead. *Brit J Ind Med* 43 (1986) 374-80.
864. Wilson AT. Effects of abnormal lead content of water supplies on maternity patients. *Scot Med J* 11 (1966) 75-82.
865. Wilson D, Esterman A, Lewis M, Roder D, Calder I. Children's blood lead levels in the lead smelting town of Port Pirie, South Australia. *Arch Environ Hlth* 41 (1986) 245-50.
866. Wilson TW, Card RT. Lead poisoning: an unusual manifestation and unusual source. *Can Med Ass J* 135 (1986) 773-5.
867. Winder C, Gunningham N. Protective legislation and discrimination in employment in the Australian lead processing industries: The reproductive effects of inorganic lead. *J Occup Hlth Safety - Austr NZ* 4 (1988) 9-20.

868. Wingren G. Epidemiologic studies of health hazards related to the Swedish art glass industry. Linköping, 1991, 88 pp., Thesis.
869. Wingren G, Axelson O. Mortality in the Swedish glassworks industry. *Scand J Work Environ Hlth* 13 (1987) 412-6.
870. Wingren G, Axelson O. Mortality pattern in a glass producing area in SE Sweden. *Brit J Ind Hlth* 42 (1985) 411-4.
871. Wingren G, Englander V. Mortality and cancer morbidity in a cohort of Swedish glass workers. *Int Arch Occup Environ Hlth* 62 (1990) 253-7.
872. Winneke G, Beginn U, Ewert T, Havestadt C, Kramer U, Krause C, Thorn HL, Wagner HM. Studien zur Erfassung subklinischer Bleiwirkungen auf das Nervensystem bei Kindern mit bekannter pränataler Exposition in Nordenham. *Schr Ver Wasser Boden Lufthyg* 59 (1984) 215-229.
873. Winneke G, Brockhaus A, Ewers U, Krämer U, Neuf M. Results from the European multicenter study on lead neurotoxicity in children: Implications for risk assessment. *Neurotoxicol Teratol* 12 (1990) 553-9.
874. Winneke G, Collet W, Krämer U, Brockhaus A, Ewert T, Krause C. Follow-up studies in lead exposed children. In: Smith MJ, Grant LD, Sors AI (Eds), *Lead exposure and child development: an international assessment*, pp. 260-71, Kluwer Academic Publishers, Lancaster 1989, ISBN 0-7462-0069-2.
875. Winneke G, Hrdina KG, Brockhaus A. Neuropsychological studies in children with elevated tooth lead concentrations. Part I: Pilot study. *Int Arch Occup Environ Hlth* 51 (1982) 169-183.
876. Winneke G, Kramer U, Brockhaus A, Ewers U, Kujanek G, Lechner H, Janke W. Neuropsychological studies in children with elevated tooth lead concentrations. Part II: Extended study. *Int Arch Occup Environ Hlth* 51 (1983) 231-52.
877. Witting U, Bindning N, Müller G. Evaluation of a new specific analysis of urinary delta-aminolevulinic acid in man. *Int Arch Occup Environ Hlth* 59 (1987) 375-83.
878. Wittmers LE, Wallgren J, Alich A, Aufderheide AC, Rapp GJr. Lead in bone IV. Distribution of lead in the human skeleton. *Arch Environ Hlth* 43 (1988) 381-91.
879. Wrenn Mc DE, Cohen N, Rosen JC, Eisenbud M. In-vivo measurements of lead-210 in man. In *Assessment of radioactive contamination in man*, pp. 129-45, International Atomic Energy Agency, Vienna, 1972.
880. Wright LF, Saylor RP, Cecere FA. Occult lead intoxication in patients with gout and kidney disease. *J Rheumatol* 11 (1984) 517-20.
881. Matias V, Gramlich JW, Kelly WR, Degarmo TE, Coleman GC. Identification of lead sources in californian children using the stable isotope ratio technique. *Arch Environ Hlth* 38 (1983) 237-45.
882. Yver L, Maréchaud R, Picaud D, Touchard G, Talin d'Éysac A, Matuchansky C, Patte D. Insuffisance rénale aigue au cours d'un saturnisme professionnel. *Nouv Presse Med* 7 (1978) 1541-1543.
- 882a. Yule W, Lansdown R, Millar OB, Urbanowicz MA. The relationship between blood lead concentrations, intelligence and attainment in a school population: a pilot study. *Develop Med Child Neurol* 23 (1984) 567-76.
883. Zarembski PM, Griffiths PD, Walker J, Goodall HB. Lead in neonates and mothers. *Clin Chim Acta* 134 (1983) 35-49.
884. Zelikoff JT, Li JH, Hartwig A, Wang XW, Costa M, Rossman TG. Genetic toxicology of lead compounds. *Carcinogenesis* 9 (1988) 1727-32.
885. Zetterlund B, Winberg J, Lundgren G, Johansson G. Lead in umbilical cord blood correlated with the blood lead of the mother in areas with low, medium or high atmospheric pollution. *Acta Paediatr Scand* 66 (1977) 169-75.
886. Zheng XQ, Ji RD. Assessment of lead contamination of the general environment through blood lead levels. *Environ Mon Assess* 9 (1987) 169-77.
887. Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL, Mahaffey KR, Fomon SJ. 1978 Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res* 12 (1978) 29-34.
888. Ziemsen B, Angerer J, Lehnert G, Benkmann HG, Goedde HW. Polymorphism of delta-aminolevulinic acid dehydrates in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Hlth* 58 (1986) 245-7.
889. Zi-qiang C, Qi-ing C, Chin-chin P, Jia-ying Q. Peripheral nerve conduction velocity in workers occupationally exposed to lead. *Scand J Work Environ Hlth* 11 (1985) 26-8.
890. Åkesson A. Variation av bly- och kadmiumhalt i födan - En dubbelporsionsstudie. Institutet för Miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm, 1989, 16 pp.

Acknowledgements

En del av arbetena som refereras i denna översikt har stötts av Arbetsmiljöfonden, Statens Naturvårdsverk och medicinska fakulteten vid Lunds universitet.

Insänt för publicering 921027

Appendix 1

Nuvarande praxis vid biologisk monitorering av exponering och risk.

Biologisk monitorering av blyexponering varierar avsevärt mellan olika länder. I allmänhet fokuseras monitorering idag på blodblyhalterna och provtagningsfrekvensen styrs av intensiteten i blyexponeringen. Ibland används erytrocyt-porfyrinhalten och/eller urinhalter av bly, ALA och/eller porfyrin. Även mobiliseringstester används, men huvudsakligen för kliniska diagnoser av blyförgiftning.

Yrkesmässig exponering

I det följande kommer vissa exempel på strategier för biologisk monitoring av yrkesmässig blyexponering att beskrivas.

WHO (843) rekommenderar ett hälsobaserat maximalt blodblyvärde på 1,9 $\mu\text{mol/l}$ för vuxna manliga arbetare och för kvinnliga arbetare i icke fertil ålder. För kvinnliga arbetare i fertil ålder, rekommenderas det vidare, att blodblyhalten inte skall vara signifikant högre än i den allmänna populationen. Urin-ALA bör inte överskrida laboratoriets övre "normala" gräns (d v s genomsnittet plus 2 standarddeviationer) för en allmän vuxen population med blodblyhalter på högst 1,0 $\mu\text{mol/l}$. För protoporfyriner kan en 50-procentig ökning accepteras.

EG släppte 1982 sina direktiv om skydd för blyarbetare (236). Direktiven säger att en anställd inte behöver fortsätta sitt arbete, eller något annat arbete som innebär en lika eller större risk för exponering för bly, om blodblyvärdena överstiger 70 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Det finns inga särskilda regler för gravida kvinnor.

I *Sverige* skall varje individ som anställs i blyexponerande arbete undersökas av läkare (768). Undersökningen omfattar en yrkesmässig (inkluderande information om relevanta exponeringar) och medicinsk anamnes. Blodtryck, hemoglobinhalt i blod, proteinkoncentration i urin och blodblyhalt bestäms. Om undersökningen avslöjar att den presumptiva blyarbetaren kommer att få en ökad risk vid blyexponering skall han inte exponeras. Blyarbetare skall genomgå en fullständig medicinsk undersökning vart tredje år.

Vidare skall, efter exponeringens början, blodblyhalten bestämmas efter en månad. Därefter analyseras blodblyhalten var tredje månad. Om halten vid tre på varandra följande prover är lägre än 2,0 $\mu\text{mol/l}$, kan följande provtagningar få utföras var sjätte månad. Om halterna är under 1,0 $\mu\text{mol/l}$ behövs ingen ytterligare undersökning.

Om blodblyhalten ligger över 2,0 $\mu\text{mol/l}$ skall arbetsgivaren undersöka orsaken till upptaget och undersöka hur exponeringen skall kunna minskas. En arbetare som visar ett blodblyvärde på $>3,0\ \mu\text{mol/l}$ får inte anställas i blyexponerande arbete förrän han har undersökts medicinskt och blodblyhalten har sjunkit under 2,0 $\mu\text{mol/l}$. Tillfälligt undantag från denna regel har gjorts för arbetare med en särskilt lång och kraftig exponeringsbakgrund, vars skelettbelastning är sådan, att de endast kommer att nå detta blodblyvärde efter en mycket lång exponeringsfri period. Detsamma gäller en arbetare som har uppvisat halter i området 2,5-3,0 $\mu\text{mol/l}$ vid tre på varandra följande provtagningar.

Kvinnliga arbetare under 50 år skall informeras om riskerna för fostret vid en graviditet och skall informera arbetsgivaren så fort hon blir gravid. Hon får då inte arbeta med uppgifter som leder till blyexponering under graviditeten och laktationen. Kvinnor som måste lämna sitt blyarbete p g a graviditet och som inte kan överföras till andra arbetsuppgifter, har rätt till ekonomiskt stöd (havandeskapspenning) från första dagen av den diagnostiserade graviditeten (210).

I *Finland* (Riihimäki; muntlig information) måste en arbetsstyrka som har någon arbetare med ett blodblyvärde på 1,9 $\mu\text{mol/l}$ eller mer, noggrant följas med avseende på potentiella hälsoeffekter. En arbetare som uppvisar blodblyhalter på 2,4 $\mu\text{mol/l}$ eller mer kan inte anställas för arbete som innebär blyexponering.

I *Danmark* och *Norge* gäller halten 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ för förflyttning utan några särskilda regler för kvinnor (867).

I *Storbritannien* blev kvinnliga arbetare bannlysta från blyfärgsfabrikerna redan år 1878 (241). Blodblyhalten för omplacering är 70 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ hos män och 40 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ hos kvinnor i fertil ålder (800). Vidare är en kvinna skyldig att meddela sin arbetsgivare om hon blir gravid, och hon friställs då från arbetsuppgifter som exponerar henne för bly.

I *Tyskland* är halten för omplacering 70 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ för män och 30 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ för kvinnor under 45 år (200). Det framhålls att effekter på avkomman inte kan uteslutas vid den tillåtna lufthalten (0,1 mg/m^3). Ett korttidsvärde på 1 mg/m^3 är tillåtet under maximalt 30 minuter.

I *Frankrike* skall arbetare med blodblyhalter över 1,9 $\mu\text{mol/l}$ undersökas medicinskt, de med över 2,9 flyttas från exponering (515).

I *USA* är omplacering ett krav för både manliga och kvinnliga arbetare vid en blodblyhalt på 2,4 $\mu\text{mol/l}$ i genomsnitt för de tre senaste mätningarna eller de senaste 6 månaderna (810), och de får återvända till arbetet vid 1,9 $\mu\text{mol/l}$. För både män och kvinnor som önskar skaffa barn rekommenderas ett maximalt blodblyvärde på 1,4 $\mu\text{mol/l}$. Liknande halter har rekommenderats av ACGIH (6), som också ger en exponeringsgräns för urinbly på 80 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin och tröskelgränsvärden (TLV) på 0,15 mg/m^3 för oorganiskt damm och ångor av bly och blyarsenat, 0,05 mg/m^3 för blykromat, som är klassificerad som carcinogen.

I *Australien* flyttas arbetare från exponering, vid en blodblyhalt på 70 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ tills arbete har rekommenderats av en läkare (867). Vidare finns en rekommendation att gravida kvinnor inte bör anställas i arbete som exponerar dem för risk för blyabsorption. Dessutom skall "moderns blodblyhalt" ("maternal blood lead") hållas under 40 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Omgivningsexponering

EG fastslog 1977, i en biologisk kvalitetsguide att, i representativa grupper av populationen, skall blodblyvärdena vara $\leq 1,7\ \mu\text{mol/l}$ hos 98% av de individer som undersökts, $\leq 1,4\ \mu\text{mol/l}$ hos 90% och $\leq 0,96\ \mu\text{mol/l}$ hos 50% (Zielhuis 1985).

Den *holländska* regeringen har ett lägre gränsvärde för små barn: 98% $\leq 1,4\ \mu\text{mol/l}$, 90% $\leq 1,2\ \mu\text{mol/l}$ och 50% $\leq 0,96\ \mu\text{mol/l}$ (Zielhuis 1985).

I *USA* rekommenderade "Center for Disease Control" 1985 att barn, som har blodblyhalter på 3,5 $\mu\text{mol/l}$, eller mer (2,4 $\mu\text{mol/l}$ om erytrocytprotoporfyrinhalten

överstiger 250 µg/l helblod, eller mer), behandlas med kelaterande ämne. Barn som har blodblyhalter över 2,4 µmol/l eller mer (1,2 µmol/l om protoporfyrihalten överskrider 110 mg/l helblod) skall undersökas ytterligare med ett mobiliseringstest. Hos barn som har blodblyhalter överstigande 1,2 µmol/l, och protoporfyrihalter överstigande 35 µg/l, skall ansträngningar göras för att ta bort källan till blyexponering från barnets omgivning. Alla barn med blodblyvärden överskridande 1,2 µmol/l skall följas upp. Nyligen sänktes gränsen för intervention till 0,5 µmol/l (805).

Appendix 2

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av bly i luften.

Land	mg/m ³	ppm	år	kommentar	ref
Danmark	105	50	1988		2
Finland	105	50	1987		6
	160	75		STEL	
Island	105	50	1978		7
Nederländerna	105	50	1989		4
Norge	50	25	1989	K	5
Sverige	100	50	1990	A	3
	200	100		STEL	
USA (ACGIH)	103	50	1990		1
	207	100		STEL	
(OSHA)	105	50	1990		1
	205	100		STEL	

A = Gränsvärdet är under översyn. Blodblyvärdet är redan sänkt (AFS 1992:17)

K = Karcinogen

STEL = Korttids exponering

References to appendix

1. ACGIH. Guide to occupational exposure values - 1990. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio, USA, 1990.
2. Arbejdstilsynet. At-anvisning nr 3.1.0.2, Grænseværdier for stoffer og materialer. Copenhagen, Denmark, 1988.
3. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling AFS 1990:13. Arbetarskyddsstyrelsen, Solna, Sweden, 1990.
4. Directoraat-Generaal van de Arbeid. Nationale MAC-lijst 1989. Voorburg, The Netherlands, 1989.
5. Direktoratet for arbeidstilsynet. Administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfære 1989. Oslo, Norway, 1989.
6. Työsuojeluhallitus. HTP-Arvot 1987, Turvallisuustiedote 25, Tampere, Finland, 1987.
7. Öryggiseftirlit Ríkisins. Skrá um markgildi (hættumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og hættuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum 1978. Reykjavík, Iceland, 1978.