

1995:27

Kriteriedokument från Nordiska Expertgruppen 1995

Redaktörer:

Brita Beije

Gregory Moore

Per Lundberg

Arbetslivsinstitutet

Arbetslivsinstitutet är Sveriges största centrum för forskning inom arbetslivsområdet. Institutet forskar, dokumenterar, utbildar och informerar om arbetslivets problem och möjligheter.

Vid institutet bedrivs både tillämpad forskning och riktad grundforskning inom ämnesområden som ekonomi, fysiologi, historia, kemi, kulturgeografi, medicin, psykologi, sociologi, statsvetenskap, teknik och toxicologi. Totalt arbetar omkring 450 personer vid institutet, varav 350 med forskning. Forskning och utbildning sker i samarbete med universitet och högskolor.

Institutets bibliotek, Arbetslivsbiblioteket, har ett nationellt, övergripande ansvar för dokumentation av forskning om arbetslivet.

Forskningsresultaten presenteras i vetenskapliga skriftserier. Forskningsnyheter kan även följas i det svenska nyhetsbrevet Forskning pågår och i det engelska Research News.

Den populärvetenskapliga tidskriften Forskning & Praktik belyser aktuella teman. Program, projekt och forskningsteman sammanfattas även i bokform i serien Fakta från Arbetslivsinstitutet.

Arbete och Hälsa

Redaktör: Anders Kjellberg

Redaktionskommitté: Anders Colmsjö,
Elisabeth Lagerlöf och Ewa Wigaeus Hjelm

© Arbetslivsinstitutet & författarna 1996
Arbetslivsinstitutet
171 84 Solna, Sverige

ISBN 91-7045-364-0
ISSN 0346-7821
Tryckt hos Graphic Systems

Förord

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

•Vidir Kristjansson	Vinnuefirlit Ríkisins, Reykjavík
•Petter Kristensen	Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Oslo
•Per Lundberg (ordf)	Arbetslivsinstitutet, Solna
•Vesa Riihimäki	Työterveyslaitos, Helsinki
•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 Arbetslivsinstitutet, i Solna. Vetenskaplig sekreterare är Brita Beije (jan-sept) och Gregory Moore (okt-dec).

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

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Denna volym består av en skandinavisk version av de dokument som under 1995 har publicerats på engelska. I innehållsförteckningen finns namnen på författarna samt det datum då respektive dokument godkänts av Nordiska Expertgruppen. Dokumenten är skrivna på danska, norska eller svenska.

Solna, december 1995

Brita Beije/Gregory Moore
Sekreterare

Per Lundberg
Ordförande

Innehållsförteckning

Glyoxal (20 oktober 1994) P. Lundberg	1
Propen (20 oktober 1994) B. Beije	19
Cyanoacrylater (22 maj 1995) J. Montelius	63
Nickel och nickelföreningar (23 maj 1995) A. Aitio	109
Sammanfattning	173
Summary	173
Appendix	174

Glyoxal

Per Lundberg

Arbetslivsinstitutet
Toxikologiska enheten
S-171 84 Solna
Sverige

Innehållsförteckning

1. Introduktion
 2. Ämnesidentifiering
 3. Fysikaliska och kemiska data
 4. Förekomst, produktion och användning
 5. Yrkeshygieniska mätdata
 6. Mätning och analys av arbetsplatsexponering
 7. Toxikokinetik
 - 7.1 Upptag
 - 7.2 Distribution
 - 7.3 Biotransformation
 - 7.4 Utsöndring
 8. Metoder för biologisk monitorering
 9. Toxiska mekanismer
 10. Effekter på försöksdjur och in vitro studier
 - 10.1 Irritation och sensibilisering
 - 10.2 Akut toxicitet
 - 10.3 Toxicitet vid korttidsförsök
 - 10.4 Toxicitet vid långtidsförsök Carcinogenicitet
 - 10.5 Mutagenicitet och genotoxicitet
 - 10.6 Reproduktions- och utvecklingstoxicitet
 - 10.7 Övriga studier
 11. Observationer på människa
 - 11.1 Akuta effekter vid kontakt och distribution i kroppen
 - 11.2 Effekter på organsystem av upprepad exponering
 - 11.3 Genotoxiska effekter
 - 11.4 Carcinogena effekter
 - 11.5 Effekter på reproduktion och utveckling
 12. Dos-effekt- och dos-responsförhållande
 - 12.1 Enstaka / korttidsexponering
 - 12.2 Långtidsexponering
 13. Tidigare utvärderingar av (inter)nationella organisationer
 14. Utvärdering av hälsorisker
 - 14.1 Speciella riskgrupper
 - 14.2 Bedömning av hälsorisken
 - 14.3 Rekommenderat vetenskapligt underlag för ett yrkeshygieniskt gränsvärde
 15. Forskningsbehov
 16. Sammanfattning på svenska
 17. Referenser
 18. Databaser som använts vid litteratursökning
- Appendix

1. Introduktion

Detta kriteriedokument om glyoxal har efterfrågats från Finland. Det är en ökad användning för glyoxal i pappersindustrin, vid framställning av offset och specialpapper. Det är även en ökad användning av glyoxal som deodorant (H₂S-scavenger) i råolja- och gasindustrin. Det finns för närvarande inte några yrkeshygieniska gränsvärden i de nordiska länderna. Ämnets reaktivitet och den ökade industriella användningen gör att en utvärdering av hälsorisker bedöms som nödvändig, speciellt som andra lågmolekylära aldehyder, som formaldehyd och acetaldehyd, har visats vara irriterande och vara möjliga carcinogener.

2. Ämnesidentifiering

(data från refs 33, 34, 46)

CAS nr	107-22-2
RTECS nr	ND 2625000
RTECS nr	ND 2700000 (40 %-ig vattenlösning)
RTECS nr	ND 2650000 (29,2 %-ig vattenlösning)
Strukturformel	O=CH-CH=O
Molvikt	58,04
Synonymer	Biformyl, diformyl, oxalaldehyd, etandial, biformal, diformal, etandion, 1,2-etandione, glyoxalaldehyd

Sterokemiskt förekommer glyoxal i en cis-form och en trans-form.

3. Fysikaliska och kemiska data

Några konstanter presenteras i Tabell 1 (data från refs 3, 24, 25, 46).

Glyoxal består vid rumstemperatur av gula prismor eller oregelbundna kristaller som blir vita vid kylning. Ångan är grön och brinner med en purpurröd flamma. Ämnet polymeriseras häftigt vid kontakt med vatten eller när det löses i lösningsmedel som innehåller vatten. Den vattenfria polymeren övergår till monomer vid upphettning (46).

Vattenlösningar är sura. En 40 %-ig lösning har ett pH-värde på 2,2 - 2,7. Denna kommersiellt tillgängliga lösning kan innehålla polymerisationshämmare. Glyoxal har en svagt syrlig lukt.

Omräkningsfaktorer:	1 mg/m ³ = 2,41 ppm
	1 ppm = 0,415 mg/m ³

Tabell 1. Några fysikaliska och kemiska data för glyoxal.

Smältpunkt	15 °C (101,3 kPa)
Kokpunkt	51 °C (103,4 kPa; 776 mm Hg)
Täthet	1,14 g/ml (20 °C)
Ångtryck	2,40 kPa; 18 mm Hg (20 °C)*
Ångtäthet	> 1,0
Flampunkt	220 °C
Självtändningspunkt	285 °C
Refraktionsindex	1,3826 (20 °C)
Löslighet i vatten	> 100 mg/ml (22 °C)
Löslighet i DMSO	> 100 mg/ml (22 °C)
Löslighet i 95 % etanol	> 100 mg/ml (22 °C)
Löslighet i acetone	< 1 mg/ml (22 °C)

* Ångtrycket vid 20 °C har även rapporterats vara 220 mm Hg (=19,3 kPa) (3).

4. Förekomst, produktion och användning

Glyoxal framställs vanligen genom oxidation av acetaldehyd med salpetersyra eller selenosyra. Ämnet kan även framställas genom hydrolys av diklordioxan eller genom oxidation av etan-1,2-diol med syrgas i närvaro av vatten (46). Produkten säljs vanligen som 40 %-ig vattenlösning.

Glyoxal används i textilier, vid organisk syntes, i lim och i biocider. Det används även tillsammans med ämnen som innehåller polyhydroxylgrupper (som polyvinylalkohol, stärkelse och cellulosamaterial) för att minska lösligheten. Av samma skäl används glyoxal med proteiner (kasein, gelatin och lim), i balsameringsvätska, vid lädergarvning, i hydroxycellulosapapper, som reduceringsmedel vid textiltärfärgning och som en kosmetisk ingrediens vid textiltärfärgframställning (25).

Världsproduktionen av glyoxal var 1991 ca 100 000 ton. Sverige importerar ca 400 ton årligen. Det används huvudsakligen som desinfektionsmedel i massaindustrin.

Glyoxal har identifierats i kaffe och andra drycker (15). Glyoxal bildas i sockerlösningar som strålbehandlas. Detta kan ha betydelse vid födoämneskonservering genom behandling med joniserande strålning (35, 36). Glyoxal förekommer i havsvatten och atmosfärluft (26, 30).

5. Yrkeshygieniska mätdata

Några data över koncentration av glyoxal i arbetsplatsluft har inte återfunnits.

6. Mätning och analys av arbetsplatsexponering

Glyoxal och andra karbonylföreningar i havsvatten samlades i 20-100 liters volym. Proven filtrerades genom ett Teflon-filter och en till tre kassetter med en diafragma-pump med en flödes hastighet av 200-1200 ml/min. Glyoxal och andra karbonylföreningar infångades med 2,4-dinitrofenylhydrazin och hydrazon-derivaten separerades med HPLC och detekterades med UV absorptions. Nivåer på sub-ppb kunde mätas (48).

En annan metod för mätning av atmosfäriska karbonylföreningar använder en scrubber kopplad till HPLC försedd med UV-synlig detektor för identifiering av 2,4-dinitrofenylhydrazin-derivat. Detektionsgränsen för glyoxal anges till ca 0,01 ppb (30).

En metod för att bestämma glyoxal bland andra karboxylsyror och karbonylföreningar i havsvattenprov har beskrivits (11, 26). Efter derivivering av ett 5 ml prov med 2,4-dinitrofenylhydrazin för att bilda hydrazon, sker separation med HPLC på en RP-18 kolonn med UV-detektion. Koncentrationen av glyoxal var 4,0-12,0 µg/l och detektionsgränsen 295 ng/l.

En tunnskikt-kromatografisk metod för bestämning av glyoxal, baserad på en fluorogena reaktion med o-aminodifenyl har rapporterats. Glyoxal (1 µl 1 %-ig lösning) ger en markant violett fluorescens. Detektionsgränsen anges till 0,4 µg och fluorescensen är linjär mellan 0,1 och 1,0 mg glyoxal per ml (31).

I en studie från det tidigare Sovjetunionen presenteras en fotometrisk metod för bestämning av glyoxal i arbetsplatsluft (47). Varken glyoxalkoncentration eller typ av arbetsplats nämns emellertid i rapporten.

7. Toxikokinetik

7.1 Upptag

Det finns inte några data avseende upptag av glyoxal. Baserat på toxicitetsstudier kan man anta att glyoxal kan tas upp genom hud och från mag-tarmkanalen. Det bör noteras att glyoxal polymeriseras vid kontakt med vatten.

7.2 Distribution

Det föreligger inte några data avseende glyoxal distribution i kroppen.

7.3 Biotransformation

Det föreligger endast få data avseende glyoxals biotransformation. I rättlevertmikrosomer har N-nitrosomorfolin visats bilda glyoxal och acetaldehyd, formaldehyd samt N-nitroso-2-hydroxymorfolin (22).

I djurceller finns ett glyoxylas-system bestående av två enzym. Detta system kan transformera metylglyoxal till mjölksyra via en thiolester (7). Huruvida detta

enzym kan reagera med glyoxal har inte fastslagits i litteraturen. I lever och röda blodkroppar hos råttor observerades en induktion av både glyoxylas I och glyoxylas II (44). I vävnadsextrakt har man visat att glyoxal anaerobiskt kan övergå i glykolsyra om glutatation tillsätts. Glykolsyra kan sedan oxideras till glyoxylsyra med hjälp av lösliga leverenzym vilka reagerar direkt med molekylärt syre (29).

7.4 Utsöndring

Det finns inte några data avseende utsöndring av glyoxal.

8. Metoder för biologisk monitorering

Några metoder för biologisk monitorering av glyoxal har inte återfunnits i litteraturen.

9. Toxiska mekanismer

Glyoxal är synnerligen reaktivt. Inuti en cell kan det reagera med proteiner, RNA och DNA, och det binds företrädesvis, beroende på stereostruktur, till guanosin och bildar relativt stabila addukter (4, 22).

Det har föreslagits, baserat på studier med *Salmonella typhimurium*, att syreatomer (singlet oxygen) som bildas av glyoxal kan relateras till ämnets mutagenicitet (42).

Reaktionen mellan glyoxal och nukleinsyrekomponenter har studerats. Reaktionen följdes spektrofotometriskt. Reaktionen mellan adenosin och cytidin samt glyoxal visades vara reversibel och addukterna var labila. De gick inte att isolera i reaktionsmediet. Däremot var bildningen av guanosin-glyoxal-addukt långsammare och produkten var stabilare (4). Det har visats att bildningen av addukt mellan glyoxal och guanidin sker i två steg (10).

Genom att mäta spektralförändringar har reaktionen mellan glyoxal och nukleinsyror, nukleotider och deras baser undersökts. Spektrum för alla baser och nukleotider i RNA och DNA förändrades vid behandling med höga koncentrationer glyoxal. Vid låga koncentrationer glyoxal genomgick enbart guanin och guanylsyra en spektral förändring (32).

10. Effekter på försöksdjur och in vitro studier

10.1 Irritation och sensibilisering

Glyoxal (32,8 %-ig; teknisk) har testats i kaninöga. Glyoxal placerades i "klass 5" på en 10-gradig skala (6). En 15 %-ig glyoxallösning orsakade nekros i hornhinnan på kanin, men inte en 3 %-ig lösning (9).

Med en modifierad Magnusson-Kligman test på marsvin undersöktes glyoxals sensibiliserande kapacitet. En 10 %-ig lösning testades på 30 djur. Eftersom 86 % av djuren sensibiliserades ansågs glyoxal vara en potent allergen. Kors-sensibilisering har visats mellan glyoxal, formaldehyd och glutaraldehyd (13).

Glyoxallösningar (30 % och 5 %) missfärgade kallas och utskuren hud från normala möss (18).

(I en opublicerad studie testades hudirritation på kanin. Baserat på erytem och ödem efter 24, 48 och 72 timmar, var irritationssiffran 2,58. Maximum är 4,0.)

10.2 Akut toxicitet

Oralt LD₅₀ har för råttor rapporterats vara 1,1 g/kg kroppsvikt eller 2,02 g/kg kroppsvikt. Dermal LD₅₀ angavs till 6,6 g/kg kroppsvikt för kanin när en 40 %-ig lösning testades. Oralt LD₅₀ har för marsvin rapporterats vara 0,76 g/kg kroppsvikt (9, 37, 39). I en annan rapport anges oralt LD₅₀ för råttor till 7,45 ml/kg kroppsvikt (5,35-10,4) med en 29,2 %-ig glyoxallösning. Hudpenetrations-LD₅₀ angavs till >20 ml/kg (38).

(I en opublicerad studie undersöktes 4 timmars LC₅₀ värdet på råttor. Vid den högsta använda dosen, 1300 mg/m³ (1,3 mg/l luft), avled emellertid inte några djur. Tecken på förgifning var oregelbunden andning och näsblödning.) (I en annan opublicerad studie angavs LC₅₀ värdet för Wistarråttor till 2440 mg/m³ (2,44 mg glyoxal/liter luft) och oralt LD₅₀ angavs till 2960 mg/kg kroppsvikt.)

10.3 Toxicitet vid korttidsförsök

Vid en studie av subkronisk oral toxicitet gavs glyoxal i dricksvatten till råttor (44). Grupper av Sprague-Dawley råttor fick glyoxal i 0, 30, 60 eller 90 dagar i följd. Dosererna var 0, 2000, 4000 eller 6000 mg/liter dricksvatten. Ytterligare en grupp erhöll den högsta dosen i 180 dagar. Det dagliga intaget av glyoxal var 107-188 mg/kg kroppsvikt, 234-407 mg/kg respektive 298-451 mg/kg kroppsvikt. En signifikant dosberoende minskning av kropps- organviktsökning noterades. I den högsta dosgruppen förekom lätta papillära förändringar i njure efter 90 och 180 dagar. I de två högsta dosgrupperna var serumenzym- (ASAT, ALAT, LDH) och serumproteinivåerna signifikant reducerade. I lever och röda blodkroppar observerades en induktion av både glyoxal I och glyoxal II efter 30 dagar.

(Enligt en opublicerad studie gav 28 dagliga doser glyoxal i dricksvatten till råttor en dosrelaterad induktion av vattenförbrukning, matförbrukning och

kroppsvikt vid de två högsta doserna. Doserna var 100, 300 eller 1000 mg/kg kroppsvikt. Några mikroskopiska eller makroskopiska fynd relaterade till glyoxal gjordes inte.)

10.4 Toxicitet vid långtidstest Carcinogenicitet

Vid ett tumör-promotionsförsök gavs Wistarråttor (30 djur/grupp) en initiator eller vatten och därefter glyoxal eller vatten. Som initiator användes N-metyl-N-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG), givet i 8 veckor i dricksvatten (100 mg/l) tillsammans med 10 % natriumklorid. Glyoxal gavs i dricksvatten (0,5 %) under 32 veckor. Djuren avlivades vecka 40 och undersöktes histologiskt. Behandling med glyoxal ökade signifikant förekomsten av adenocarcinom i pylorusdelen av körtelmagen hos de djur som var förbehandlade med MNNG och natriumklorid. Resultatet tyder på att glyoxal har en promotiv verkan vid carcinogenes i råttkörtelmage. Mekanismerna bakom glyoxals promotiva effekter är ännu oklara (40).

10.5 Mutagenicitet och genotoxicitet

I ett så kallat Ara test med *Salmonella typhimurium*, stam BA13 (araD532, hisG46, ΔuvrB, pKM101) var glyoxal mutagen. Testen gjordes i frånvaro av metabolisk aktivering (1).

Glyoxal har testats med Ames' test med stam TA 98 och TA 100 *Salmonella typhimurium* med och utan S9-mix. En 30 %-ig vattenlösning användes i stam TA 100 observerades en dosrelaterad effekt på antalet revertanter. Detta sågs ej på stam TA 98 (2). Vid test med stam TA 102 visades glyoxal vara mutagen både med och utan en S9-mix närvarande (23).

Från mutagenicitetstest med stam TA 100 och TA 104 har man antagit att av glyoxal bildad syreatom (singlet oxygen) är relaterad till mutagenesen. Mutagenesen var oberoende av den cellulära nivån av superoxid-dismutas och katalas även om glyoxal hämmar dem (42).

Glyoxals interaktion vid semikonservativ DNA syntes och vid unscheduled DNA-syntes inducerad av röntgenstrålning har studerats. Värdningen baserades på inkorporeringen av ³H-metyltymidin i nysyntetiserad DNA. Den använda glyoxalkoncentrationen (5×10^{-6} M) inhiberade semikonservativ DNA syntes och potentiade unscheduled DNA-syntes (8).

Glyoxal inducerade systerkromatidutbyte i ovarieceller från kinesisk hamster och i humana perifera lymfocyter in vitro. I hamsterovarieceller, men inte i humana lymfocyter, inducerade glyoxal en ökning av endoreduplicerade celler. Ökningen minskade i närvaro av bisulfit. Bisulfit reagerar med karbonylgrupper och bildar additionsprodukter (41).

Doser på 50-550 mg glyoxal/kg kroppsvikt inducerade hos hanråttor (Fischer) DNA skada i pylorusdelen av magen mätt som en 5 till 12 gångers ökning av utsöndringshastighetskonstanten 2 timmar efter exponering. En positiv kontroll (körtelmagscarcinogenen N-metyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin) inducerade en

liknande ökning men en negativ kontroll (2-acetylaminofluoren) gjorde det inte. Författarna (14) drar slutsatsen att glyoxal är genotoxiskt i denna del av mag-tarmkanalen.

Samma forskargrupp (16) har även studerat glyoxals potentiella initierande och promotiva aktivitet på körtelmagen hos Fischer 344 råttor. Hanråttor erhöles genom gavage 150 till 400 mg glyoxal/kg kroppsvikt. Den högsta dosen motsvarar ungefär halva LD₅₀ värdet. Den högsta dosen inducerade en ca 100 ggrs ökning i ornitindekarboxylasaktiviteten i serum med ett maximum efter 16 timmar. Även en 10-faldig ökning i DNA syntes med maximum efter 16 timmar inducerades liksom unscheduled DNA-reparation i magens pylorus-del inom 3 timmar efter exponering. Resultaten antyder, enligt författarna, att glyoxal har tumörpromotiv aktivitet och kanske även en initierande aktivitet i körtelmage hos råttor (16).

Glyoxal har visats inducera DNA strängbrott i lymfocyter från mus. Glyoxalkoncentrationerna var från 1,85 mM, vilken inte var toxisk för systemet mätt genom viabilitet (17).

Enkelsträngbrott i DNA inducerades i odlade råttleverceller vid exponering för 0,1-0,6 mg glyoxal per ml under 60 minuter. Enkelsträngbrott har även detekterats i råttlever (Sprague-Dawley) inom 2 timmar efter en enstaka oral dos på 200-1000 mg glyoxal/kg kroppsvikt. Maximum nåddes ca 9 timmar efter exponering och brotten var nästan helt reparerade inom 24 timmar efter exponering (43).

Positiva resultat har rapporterats när glyoxal testades i muslymfom TK⁺/- → TK⁻/- forward mutation assay (45). Glyoxal har också visats orsaka kromosombrott och mitos-rekombination hos *Saccharomyces cerevisiae* (49).

10.6 Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Det har i litteraturen inte förekommit några studier avseende reproduktions- eller utvecklingstoxicitet med glyoxal.

10.7 Övriga studier

Glyoxals effekt på proteinsyntes har studerats in vivo. Grupper på fyra Sprague-Dawley råttor erhöles 0 eller 150 mg/kg kroppsvikt intravenöst eller 0 eller 1000 mg/kg oralt. Efter två timmar fick djuren intraperitonealt L-[4,5-³H]leucin och djuren avlivades efter ytterligare två timmar, varvid radioaktiviteten uppmättes i lever, njurar och mjälte. En kraftig minskning av leucininkorporering speciellt i lever påvisades (44).

Glyoxal (0,5 mM) har visats vara cytotoxisk för odlade humana fibroblaster, huvudsakligen genom inhibering av DNA och proteinsyntes. Man antog att glyoxal inhiberade DNA replikation samt transkription, men enbart i sen fas (27).

Glyoxals effekt på *E. coli* proliferation har studerats. Den testade glyoxalkoncentrationen, 10^{-3} M, hade en måttligt blockerande effekt på celldelningen. Cellerna återhämtade sig gradvis. Det bör noteras att metylglyoxal hade en inhibitorisk effekt genom inhibering av proteinsyntesen (12).

Glyoxal har visats inhibera respirationen i vävnadsbitar från råttjärna, njure och hjärta. De två enzymen hexokinas och trifosfatdehydrogenas i råttjärna och muskel inhiberades starkt vid en glyoxalkoncentration på $0,7 \times 10^{-3}$ M (29).

11. Observationer på människa

11.1 Akuta effekter vid kontakt och distribution i kroppen

Sextiofem fall av yrkesmässig kontaktdermatit från antiseptiska komponenter vid sjukhus rapporterades från ett franskt sjukhus från 1965 till 1990. Lapptestning av patienterna visade att 41 var sensibiliserade mot åtminstone en av de tre aldehyderna formaldehyd, glutaraldehyd och glyoxal (13).

Det föreligger en rapport om tre kvinnor med kontaktallergi som snabbt inducerades vid kontakt med glyoxal. Eksemet försvann hastigt när kontakten med glyoxal upphörde (5).

Nio av 14 arbetare som hade haft kontakt med glyoxal (40 %-ig lösning) hade dermatit, i ansiktet, på halsen, på bröst och buk, på överarm, på underarm, på hand/fingrar, på låren och på fotryggen. Lapptest med 20 %-ig glyoxal gav positivt svar hos 7 av de 9 arbetarna (21).

Lapptest med 0,1 % glyoxal var negativ hos en patient med eksem på båda händerna. Med 1 % och 10 % glyoxal var resultatet positivt. I detta fall kan hudskador från glasfibrer ha varit en bidragande faktor till utvecklandet av kontaktsensibilisering. Författarna (20) drar slutsatsen att 10 %-ig glyoxallösning tycks vara en adekvat koncentration för lapptestning.

I ett humant maximization test för kontaktallergen har glyoxal räknats till grad 5 (skala 1-5) för sensibilisering. Induktionskoncentration var 10 %-ig lösning och provokations- (test-) koncentration var 2,0 %. Glyoxal är således en potent human kontaktsensibiliserare (28).

Lågmolekylära aldehyder och omättade aldehyder är synnerligen irriterativa. Slemhinnor i näsa och mun samt i de övre luftvägarna påverkas och man får en brännande känsla, en ökad andningshastighet, bronkokonstriktion och hosta (3). Det har emellertid påståtts att glyoxalångor inte är irriterande för hud och slemhinnor och att vätskan inte "bränner" huden även om den kan missfärga den. Några exponeringsnivåer har inte angivits (19).

11.2 Effekter på organsystem av upprepad exponering

Glyoxal har visats "garva" huden. I en studie målades fem patienter 5 till 7 gånger med 30 %-ig eller 5 %-ig glyoxallösning. Hos tre noterades allvarliga blåsbildningar och blödningar. I ett fall uppkom eksem på det målade hudpartiet (18).

Det finns inga epidemiologiska studier beskrivna i litteraturen.

11.3 Genotoxiska effekter

Det har inte återfunnits några data i litteraturen.

11.4 Carcinogena effekter

Några data över carcinogena effekter på människa har inte återfunnits i litteraturen.

11.5 Effekter på reproduktion och utveckling

Det har inte återfunnits några data avseende dessa effekter på människa.

12. Dos-effekt- och dos-responsförhållande

12.1 Enstaka / korttidsexponering

Det saknas data över effekter på människa av glyoxal i luft. Vattenlösningar har beskrivits som starka hudsensibiliserare på människa.

Flertalet djurdata härrör från oral administration av glyoxal. För rått är oralt LD₅₀ ca 2 g/kg kroppsvikt och för marsvin 0,75 g/kg kroppsvikt. En daglig dos på ca 200 mg/kg kroppsvikt i 90 dagar tycks vara den lägsta observerade effektnivån (LOEL) hos rått vid oral administration. Vid denna dos observerades minskad tillväxthastighet och minskad nivå i serum av enzym och protein. Intubering i mage av 550 mg glyoxal per kg kroppsvikt ökade hos rått signifikant utsöndringen av DNA från pylorusdelen tydande på en genotoxisk effekt. Vid 50 mg/kg sågs en svag ökning.

Även om det saknas humandata, bör glyoxal behandlas som irriterande ämne. Det kan, liksom andra lågmolekylära aldehyder, påverka hud, slemhinnor och ögon. Det är troligen inte lika irriterativt som formaldehyd.

12.2 Långtidsexponering

Det finns endast en enda djurstudie där glyoxal har administrerats i mer än 3 månader. I den studien initierades råttor med N-metyl-N-nitro-N-nitrosoguanidin varefter djuren erhöll glyoxal i 32 veckor. Syftet med studien var att bedöma om glyoxal har promotiv verkan vid carcinogenes i råttkörtelimage. Glyoxal tycks fungera som promotor åtminstone vid denna typ av carcinogenes.

13. Tidigare utvärderingar av (inter)nationella organisationer

Glyoxal har inte tidigare utvärderats av WHO (IPCS eller IARC), av den tyska MAK-kommittén, av US NIOSH, av ACGIH eller av någon annan nationell eller internationell organisation enligt vad som kan bedömas från litteraturen.

14. Utvärdering av hälsorisker

14.1 Speciella riskgrupper

Individer som sensibiliserats mot formaldehyd eller glutaraldehyd tycks ha en större risk för att reagera på glyoxal. Det tycks finnas möjligheter för korsreaktioner mellan dessa aldehyder. Glyoxal är i sig, emellertid, angiven som en stark sensibiliserare.

14.2 Bedömning av hälsorisken

Det är synnerligen sparsamt med data från yrkesmässig exponering. Hudkontakt med glyoxal bör emellertid undvikas. Även vattenlösningar av glyoxal kan irritera och påverka huden. Det föreligger även en risk att bli sensibiliserad.

Från djurstudier finns det indikationer på att glyoxal har en tumörpromotiv effekt i körtelmage hos råtta. En risk för human magcancer kan inte helt uteslutas även om risken måste bedömas som mycket liten vid inhalation av glyoxal, beroende på glyoxals reaktivitet. Å andra sidan kan mutagena effekter induceras i näsa och övre luftvägar när glyoxal absorberas från omgivningsluften.

14.3 Rekommenderat vetenskapligt underlag för ett yrkeshygieniskt gränsvärde

Det är mycket få data som kan användas för ett vetenskapligt underlag för ett gränsvärde för glyoxal. Det saknas helt inhalationsdata. Den kritiska effekten, baserad på dessa data, är irritation av hud och slemhinnor. Dessutom har glyoxal hudallergisk effekt och ämnet har mutagena egenskaper, vilket kan vara en kritisk effekt. Glyoxal kan fungera som promotor i en carcinogenes.

15. Forskningsbehov

Det finns behov av yrkeshygieniska mätningar av glyoxal. Undersökning av glyoxals reaktioner i luft (på arbetsplats) är önskvärd. Det saknas även data avseende toxikokinetik. För att kunna bedöma risken vid yrkesmässig exponering för glyoxal behövs bättre data på upptag, distribution, biotransformation och utsöndring. Den lokala effekten i nässlemhinna bör jämföras med t ex

formaldehyds. Det saknas inhalationsstudier för bedömning av ämnets mutagenitet och carcinogenitet. Glyoxals carcinogena egenskaper bör undersökas ytterligare.

16. Sammanfattning

Glyoxal är mycket reaktivt och kan inuti celler reagera med protein, RNA och DNA. Glyoxal har visats vara ett potent allergen och kors-sensibilisering har visats mellan glyoxal, formaldehyd och glutaraldehyd. Även om de saknas humandata bör glyoxal betraktas som irriterande för hud och slemhinnor. Från djurstudier finns det tecken på att glyoxal har en tumörpromotiv effekt i råttkörtelmage. Risken för human magcancer efter inhalation av glyoxal måste betraktas som mycket låg. Den kritiska effekten är hud- och slemhinneirritation, men man kan inte utesluta att de mutagena egenskaperna kan utgöra en kritisk effekt.

Nyckelord: Allergi, hygieniskt gränsvärde, irritation, mutagenitet, sensibilisering, tumörpromotion.

En engelsk version finns publicerad i *Arbete och Hälsa* 1995;2:1-15.

17. Referenser

1. Ariza RR, Dorado G, Barbancho M, Pueyo C. Study of the causes of direct-acting mutagenicity in coffee and tea using the Ara test in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Res* 1988;201:89-96.
2. Bjeldanes LF, Chew H. Mutagenicity of 1,2-dicarbonyl compounds: maltol, kojic acid, diacetyl and related substances. *Mutation Res* 1979;67:367-371.
3. Brabec MJ. Aldehydes and acetals. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. 2A*. 4th ed. New York: Wiley Interscience, 1993: 283-327.
4. Broude NE, Budowsky EI. The reaction of glyoxal with nucleic acid components. III. Kinetics of the reaction with monomers. *Biochim Biophys Acta* 1971;254:380-388.
5. Calliés FX, Taieb M, Domont A, Cottenot F, Proteau J. A propos de trois cas cliniques d'eczéma de contact a un dialdéhyde contenu dans un produit désinfectant d'utilisation courante en hopital. *Arch Mal Prof* 1985;2:109-110.
6. Carpenter CP, Smyth HF Jr. Chemical burns of the rabbit cornea. *Am J Ophthalmol* 1946;29:1363-1372.
7. Carrington SJ, Douglas KT. The glyoxalase engima - the biological consequences of a ubiquitous enzyme. *IRCS Med Sci* 1986;14:763-768.
8. Cornago P, Lopez Zumel MC, Santos L, Pintado M. Semiconservative and unscheduled DNA synthesis on mammalian cells and its modification by glyoxylic compounds. *Biochimie* 1989;71:1205-1210.
9. Deichmann WB. Glyoxal. In: Deichmann WB, Gerarde HW eds. *Toxicology of Drugs and Chemicals*. New York: Academic Press, 1969: 291-292.
10. Demoulin D, Armbruster A-M, Pullman B. Quantum-mechanical study of the interaction of glyoxal with arginine. *Int J Quant Chem* 1979;16:631-639.
11. Edelkraut F, Brockmann U. Simultaneous determination of carboxylic acids and carbonyl compounds in estuaries by HPLC. *Chromatographia* 1990;30:432-435.
12. Együd LG. Studies on cell division: The effect of aldehydes, ketones and α -keto-aldehydes on the proliferation of *Escherichia coli*. *Curr Modern Biol* 1967;1:14-20.
13. Foussereau J, Cavalier C, Zissu D. L'allergie de contact professionnelle aux antiseptiques aldéhydés en milieu hospitalier. *Arch Mal Prof* 1992;53:325-338.
14. Furihata C, Hata A, Sato Y, Matsushima T. Alkaline elution of DNA from stomach pyloric mucosa of rats treated with glyoxal. *Mutation Res* 1989;213:227-231.
15. Furihata C, Matsushima T. Mutagens and carcinogens in foods. *Ann Rev Nutr* 1986;6:67-94.
16. Furihata C, Yoshida S, Matsushima T. Potential initiating and promoting activities of diacetyl and glyoxal in rat stomach mucosa. *Jpn J Cancer Res* 1985;76:809-814.
17. Garberg P, Åkerblom E-L, Bolcsfoldi G. Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutation Res* 1988;203:155-176.
18. Goldman L, Barkoff J, Blaney D, Nakai T, Suskind R. Investigative studies with the skin coloring agents dihydroxyacetone, and glyoxal. Preliminary report. *J Invest Dermatol* 1960;35:161-164.
19. Henson EV. The toxicology of some aliphatic aldehydes. *J Occup Med* 1959;1:457-462.
20. Hindson C, Lawlor F. Allergy to glyoxal in a polyvinyl resin emulsion. *Contact Dermatitis* 1982;8:213.
21. Ito K. Glyoxal as a cause of occupational disease. *Bull Pharmacol Res Inst* 1963;44:8-15.
22. Jarman M, Manson D. The metabolism of N-nitrosomorpholine by rat liver microsomes and its oxidation by the Fenton system. *Carcinogenesis* 1986;7:559-565.
23. Jung R, Engelhart G, Herbolt B, Jäckh R, Müller W. Collaborative study of mutagenicity with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutation Res* 1992;278:265-270.
24. Keith LH, Walters DB eds. *The National Toxicology Program's Chemical Data Compendium, Vol. VII*. Boca Raton, Florida: Lewis Publ, 1992: 721-722.
25. Keith LH, Walters DB eds. *The National Toxicology Program's Chemical Data Compendium, Vol. II*. Boca Raton, Florida: Lewis Publ, 1992: 831-832.
26. Kieber RJ, Mopper K. Determination of picomolar concentrations of carbonyl compounds in natural waters, including seawater, by liquid chromatography. *Environ Sci Technol* 1990;24:1477-1481.
27. Klammerth OL. Influence of glyoxal on cell function. *Biochim Biophys Acta* 1968;155:271-279.
28. Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: A procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 1966;47:393-409.
29. Kun E. A study on the metabolism of glyoxal in vitro. *J Biol Chem* 1952;194:603-611.
30. Lee Y-N, Zhou X. Method for the determination of some soluble atmospheric carbonyl compounds. *Environ Sci Technol* 1993;27:749-756.
31. Nakai T, Ohta T, Takayama M. Spot test of some carbonyl compounds using their fluorogenic reactions with o-aminodiphenyl. *Agr Biol Chem* 1974;38:1209-1212.
32. Nakaya K, Takenaka O, Horinishi H, Shibata K. Reactions of glyoxal with nucleic acids, nucleotides and their component bases. *Biochim Biophys Acta* 1968;161:23-31.
33. NIOSH. *Registry of toxic effects of chemical substances*. Cincinnati, Ohio: National Institute for Occupational Safety and Health, 1985-86: 2557.
34. Sax I. Glyoxal. *Dang Prop Ind Mater Rep* 1987;7:61-64.
35. Schubert J. Mutagenicity and cytotoxicity of irradiated foods and food components. *Bull World Health Org* 1969;41:873-904.
36. Schubert J, Watson JA, White ER. Hydroxyalkyl peroxides and the toxicity of irradiated sucrose. *Int J Radiat Biol* 1967;13:485-489.
37. Smyth HF Jr. Physiological aspects of the glycols and related compounds. *Am Chem Soc Monograph* 1952;114:300-327.
38. Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data: List VI. *Am Ind Hyg Assoc J* 1962;23:95-107.
39. Smyth HF Jr, Seaton J, Fischer L. The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J Ind Hyg Toxicol* 1941;23:259-268.
40. Takahashi M, Okamiya H et al. Effects of glyoxal and methylglyoxal administration on gastric carcinogenesis in Wistar rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Carcinogenesis* 1989;10:1925-1927.
41. Tucker JD, Taylor RT, Christensen ML, Strout CL, Hanna ML, Carrano AV. Cytogenetic response to 1,2-dicarbonyls and hydrogen peroxide in Chinese hamster ovary AUXB1 cells and human peripheral lymphocytes. *Mutation Res* 1989;224:269-279.
42. Ueno H, Nakamuro K, Sayato Y, Okada S. Characteristics of mutagenesis by glyoxal in *Salmonella typhimurium*: contribution of singlet oxygen. *Mutation Res* 1991;251:99-107.
43. Ueno H, Nakamuro K, Sayato Y, Okada S. DNA lesion in rat hepatocytes induced by in vitro and in vivo exposure to glyoxal. *Mutation Res* 1991;260:115-119.
44. Ueno H, Segawa T, Hasegawa T et al. Subchronic oral toxicity of glyoxal via drinking water in rats. *Fund Appl Toxicol* 1991;16:763-772.
45. Wangenheim J, Bolcsfoldi G. Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis* 1988;3:193-205.
46. Windholz M, ed. *The Merck Index, 10th ed*. Rawhay, New Jersey: Merck & Co Inc, 1983: 4374.

47. Yeremian YV. Photometrical determination of glyoxal in the air of the working zones. *Arm Khim Zh* 1987;40:629-632 (in Russian, English abstract).
48. Zhou X, Mopper K. Measurement of sub-parts-per-billion levels of carbonyl compounds in marine air by a simple cartridge trapping procedure followed by liquid chromatography. *Environ Sci Technol* 1990;24:1482-1485.
49. Zimmermann FK, Mohr A. Formaldehyde, glyoxal, urethane, methyl carbamate, 2,3-butanedione, 2,3-hexanedione, ethyl acrylate, dibromoacetonitrile and 2-hydroxypropionitrile induce chromosome loss in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Res* 1992;270:151-166.

18. Databaser som använts vid litteratursökning

Vid litteratursökning användes följande databaser:

- NIOSTIC
- Cancerline
- Chemical Abstracts
- Medline
- Toxline

Sökningen gjordes den 25 januari 1994 vid Arbetsmiljöinstitutets bibliotek. De enda sökord som användes var "107-22-2" (CAS-numret) och "glyoxal".

Appendix

Tillåtne eller rekommenderade högsta halter av glyoxal i luften

Land	ppm	mg/m ³	Kommentarer	År	Ref.
Danmark	-	-		1988	1
Finland	-	-		1993	2
Island	-	-		1989	3
Nederländerna	-	-		1994	4
Norge	-	-		1989	5
Sverige	-	-		1993	6
USA (ACGIH)	-	-		1994-95	7
(NIOSH)	-	-		1990-91	8

- yrkeshygieniskt gränsvärde saknas

Referenser

1. *Gränsvärder for stoffer og materialer*. København: Arbejdstilsynet, 1988 (Anvisning Nr.3.1.0.2).
2. *HTP-värden 1993*. Tammerfors: Arbetsministeriet, 1993 (Säkerhetsmeddelande 25). ISBN 951-47-8343-3.
3. *Mengunarmörk og adgerdir til ad draga úr mengun*. Skrá yfir mengunarmörk. Reykjavík: Vinnueftirlit Ríkisins, 1989.
4. *De Nationale MAC-lijst 1994*. Den Haag: 1994 (Arbeidsinspectie P 145). ISBN 90-399-0600-9.
5. *Administrative normer for forurensinger i arbeidsatmosfaere*. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Oslo: Direktoratet for arbeidstilsynet, 1989 (Bestillingsnr. 361).
6. *Hygieniska gränsvärden..* Stockholm: Arbetarskyddsstyrelsen, 1993 (AFS 1993:9). ISBN 91-7930-046-4.
7. *Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1994-95*. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1994. ISBN 1-882417-06-2.
8. Rules and Regulations. *Federal Register Vol.54*. Washington: US Government, 1990:2329-2984.

Propen

Bria Beije

Arbetslivsinstitutet
Toxikologiska enheten
S-171 84 Solna
Sverige

Innehållsförteckning

1. Produktion
2. Identifiering av substansen
3. Fysikaliska och kemiska egenskaper
4. Förekomst, produktion och användning
5. Yrkesmässig exponering och upptag
6. Provsamling och analys av substansen på arbetsplatsen
7. Toxikokinetik
 - 7.1 Upptag
 - 7.2 Distribution
 - 7.3 Biotransformation
 - 7.4 Elimination
 - 7.5 Kinetik
8. Biologisk monitorering
 - 8.1 Hemoglobin addukter
 - 8.2 DNA addukter
9. Effekter i djur och i in vitro studier
 - 9.1 Irritation och sensibilisering
 - 9.2 Akuttoxicitet
 - 9.3 Korttidstoxicitet
 - 9.4 Långtidstoxicitet/carcinogenicitet
 - 9.4.1 Propen
 - 9.4.2 Propylenoxid
 - 9.5 Mutagenicitet och genotoxicitet
 - 9.6 Reproduktions- och utvecklingstoxicitet
10. Effekter på människa
 - 10.1 Irritation och sensibilisering
 - 10.2 Akuta effekter på grund av kontakt eller systematisk distribution
 - 10.3 Effekter på organsystem vid upprepad exponering
 - 10.4 Genotoxiska effekter
 - 10.5 Carcinogena effekter
 - 10.6 Reproduktions- och utvecklingseffekter.
11. Dos-effekt och dos-responsförhållande
 - 11.1 Enstaka/korttidsexponering
 - 11.2 Långtidsexponeringar
12. Tidigare utvärderingar av (inter)nationella organ

13. Utvärdering av hälsorisker för människa
 - 13.1 Extra känsliga grupper
 - 13.2 Utvärdering av hälsorisker
 - 13.3 Vetenskaplig grund för ett hygieniskt gränsvärde
 14. Forskningsbehov
 15. Sammanfattning
 16. Referenser
- Appendix

1. Produktion

Produktionen av propen och polypropylen är stor och världsomspännande och den allmänna användningen av dessa båda föreningar som viktiga industrikemikalier indikerar att exponeringen av arbetare är vanlig. Allmänheten exponeras också för propen, eftersom det förekommer som förorening i tätortsluft, och i cigaretttrök. Vidare har det visats att den huvudsakliga propen metaboliten in vivo är propylenoxid, vilken är carcinogen i försöksdjur och har utvärderats av IARC (1994) som "möjlig carcinogen för människa". Det finns inga yrkeshygieniska gränsvärden för propen i de nordiska länderna, Holland eller USA. Dock är propen listad som asphyxiant av ACGIH (1).

2. Identifiering av substansen

Kemiskt namn	Propen
CAS nummer	115-07-1
Synonymer/varunamn	Metyleten, Metyletylen, 1-Propen, Propylen, 1-Propylen
Strukturformel	$\text{CH}_3\text{-CH}=\text{CH}_2$
Molvikt	42,08

3. Fysikaliska och kemiska egenskaper

Ångtryck	1043 kPa (10.3 atm) vid 21,1° C
Densitet	1,48 (luft=1)
Kokpunkt	-47,4° C
Smältpunkt	-185,2° C
Kritisk temperatur	92° C
Självantändning	400° C
Olja/vatten fördelningskoefficient	Log $P_{O/w}$ 1,77
Omräkningsfaktor (25°C)	1 ppm=1,72 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ =0,58 ppm

Propen är vid rumstemperatur en lättantändlig och färglös gas med en mild lukt. Den lägre explosiva gränsen är 2,4% och den övre explosiva gränsen är 10,3%.

Luktröskeln är 30 mg/m³ (detektionsnivå), 100 mg/m³ (igenkänningsnivå) och 137,6 mg/m³ (80 ppm) för 100% igenkänning. Propen är lösligt i vatten (44,6 ml/100 ml), eter (inga siffror funna), etanol (1250 ml/100 ml) och ättiksyra (524,5 ml/100 ml). Propen kan innehålla spår mängder av propan, etan och acetylen. Propen polymeriseras vid förhöjd temperatur och tryck, samt i närvaro av en katalysator, till polypropylen. Polymerisering med andra monomerer ger propylencopolymerer.

Propen som förekommer i västra Europa och USA har en renhetsgrad på 92% (chemical grade) eller 99,8% (polymerisationsgrad). De vanligaste föroreningarna är butylen (0,020%), etylen (0,020%), metylacetylen (0,010%), butadien (0,005%), propadien (0,005%) och metanol (0,005%).

Det förekommer också en lösning (refinery grade) som innehåller 50-70% propen blandat med andra lågmolekylära kolväten (21).

4. Förekomst, produktion och användning

Propen förekommer naturligt i viss utsträckning. Man har sålunda funnit propen i den gasformiga emissionen när bönor, korn, bomull och ärtor gror (103). Propen har också detekterats i gas som desorberas från kolprover (48). Från kinesiska risfält har den genomsnittliga emissions hastigheten för propen uppskattats till 0,4 µg/m²/timme (46, 47). Från ask, alm, cypress och "hackberry" träd nära Baton rouge, LA, USA, emitterades mellan 5 och 20 µg propen/kg löv/timme (46). Den årliga emissionen av propen från naturliga och antropogena källor i västra Europa (mellan 35° och 50° N latitud) beräknades, 1985, till 10,6 miljoner ton respektive 2,3 miljoner ton (91). I USA har den allmänna emissionen beräknats till mellan 440 och 600000 ton (5, 62). Den genomsnittliga atmosfäriska livslängden för propen uppskattas till <1 dag vid låga altituder (79). Propen utsätts för fotokemisk degradation vid reaktioner med OH radikaler (91).

Luftkoncentrationer av propen har uppmätts i olika länder världen runt. I jordbruksområden ligger koncentrationerna mellan 0,02 och 8,3 µg/m³ (7, 16, 34, 42, 54, 63, 80). I tätorter och i kraftigt förorenad luft förekommer propen-koncentrationer mellan 0,6 och 448 µg/m³. Delft i Nederländerna, hade t ex ett högsta värde på 14 µg/m³ (8 ppb) vilket förekom tidigt på morgonen vid sydlig vind (13). I luften i en förort till Philadelphia i USA, som ligger nära åtskilliga industri-komplex, var luftkoncentrationerna av propen mellan 12 och 448 µg/m³ (7-260 ppb) (28). En genomsnittlig propen nivå på 4,4 µg/m³ har rapporterats från 39 amerikanska städer (84). Se även tabell 1.

I den 454 m långa Tingstadstunneln i Göteborg, varierade propen-koncentrationerna mellan 13 och 160 µg/m³. Mättiden var 30 minuter och mätningarna gjordes vid olika tidpunkter under ett år (11). De högre koncentrationerna kunde förklaras med trafikstockning etc. propen-koncentrationen vid en vägforsning i

Göteborg var, under en vinterperiod med inversion, 8-26 µg/m³. Prover tagna utmed en vägen med snabbgående trafik innehöll 6,5 och 3,8 µg/m³. Efter kallstartar i ett garage innehöll luften en koncentration på 24 µg/m³ (56).

Förbränningsprodukter vid förbränning av white pineskog har visat sig innehålla 86 mg/m³ (50 ppm) propen (69).

Avgaser från en jetmotor innehåller propen (223-245 mg/m³) (43) liksom även avgaser från en dieselbil (12,9 mg/km) som körs på vanlig kommersiell dieselolja. Under 1983 uppskattades propen-emissionerna från bensinavgaser i Storbritannien till 13300 ton (9, 10). Vid förbränning av ett standardbränsle uppmätte US EPA 5,8 mg/km propen (14).

Tabell 1. Uppmätta luftkoncentrationer av propen från några områden runt om i världen.

Luftkonc. (µg/m ³)	Kommentarer	Område	Ref.
0,5	(Medelvärde av 192 prover)	Tokyo, Japan	(102)
0,6-4,7		Chicago, USA	(8)
0,7-32,3		Bombay, Indien	(64, 76)
5,7		Nordvästra England	(16)
12-55		Los Angeles, USA	(32)
12-448		Philadelphia, USA	(28)
14	(Max värden)	Delft, Holland	(13)
100	Vägtunnel Rusningstid	Göteborg, Sverige	(11)
9 & 15	Inne i bil, 2 olika dagar		(11)
37 & 73	Kafé, cig. rök 2 olika dagar		(11)
1,8-25,2	Förortsområde, vintertid*	Malmö, Sverige	(19)
5-70	Förortsområde, vintertid*	Kiruna, Sverige	(19)

* vedpannor

Cigarettök är också en signifikant källa för propen-exponering; 1,3-1,4 mg propen frigörs från en cigarett (73). Propen koncentrationer på 40 respektive 70 mg/m³ uppmättes i två studier av luften i en taverna under normala rökförhållanden. Den motsvarande luftkoncentrationen utomhus, var vid samma tillfälle, 6 mg/m³ i båda studierna (57). Koncentrationer av propen i vatten har uppmätts i mexikanska golfen (0,1-16 nl/l), Karibiska sjön (0,2-5,8 nl/l), Atlanten (spår-mängder till 11,0 nl/l) och Stilla havet (0,6-3,6 nl/l) (52, 90).

Propen produceras framför allt kommersiellt som en biprodukt vid etylenproduktion eller under raffineringprocesser. Gaserna från katalytisk krackning i raffinaderier innehåller stora kvantiteter propen. Etylenfabriker som är baserade på ångkrackning av naturliga gasvätskor, nafta och bensinolja, producerade återvinningsbara kvantiteter av propen (90-312 g/kg etylen) som en biprodukt (21, 81).

Under 1993 var produktionen av propen ungefär 190000 ton i Sverige, 160000 ton i Norge och 240000 ton i Finland. I Danmark förekom ingen propenproduktion under 1993. Den totala propen produktionen i Europa har uppskattats till ca 12 miljoner ton under 1993. I USA producerades 10248 miljoner ton propen under 1992.

Propen är en viktig kemisk intermediär. I Sverige användes ungefär 50% av producerad propen inom färgindustrin och som mjukgörare i PVC plaster. Den procentuella användningen av propen som kemisk intermediär i USA var, under 1992 för polypropylen (39%), akrylonitril (14%), propylenoxid (11%) och kumen (10%). Andra derivat omfattar, i fallande skala, alkoholer, isopropanol, akrylsyra, allylklorid, etylen-propylenelastomerer, akrolein. Viktiga användningsområden för polypropylen är plaster (injektion moulding) och fibrer i mattor, vilket svarar för ungefär en tredjedel av USAs förbrukning, samt i kabelisolering, film och "blue moulding".

Produktionen i raffinaderier svarar för ca 20% av propen-behovet vid Europeiska kemiska industrier och för mer än 40% i USA.

5. Yrkesmässig exponering och upptag

Det finns få uppgifter om yrkesmässiga exponeringsnivåer. Jankovic och medarbetare (40) har studerat propen-exponering av brandmän. Under "knock down" fasen av en brand innehöll proverna 13,8 mg/m³ (8 ppm) propen, medan inget propen detekterades i prover som togs under "overhaul"-fasen. Inget propen detekterades i luftprover som togs i närheten av bl.a. injektionsgjutning och svetsmaskiner i 4 fabriker där polypropylen tillverkades (27, 74). I en nationell studie av yrkesexponering som utfördes av US NIOSH mellan 1981 och 1982, visade det sig att 7300 amerikanska arbetare var potentiellt exponerade för propen på arbetet. Av dessa uppskattades 88% vara exponerade för "ren" propen och 12% exponerades för material som innehöll propen. Inga mätningar av de aktuella exponeringsnivåerna gjordes (65-67).

Det kan vara svårt att uppnå en noggrann karakterisering av yrkesexponering under långa tidsperioder. För att komma runt detta problem har Granath och medarbetare (30) föreslagit en teoretisk kinetisk metod som använder förhållandet mellan adduktnivå och exponeringskoncentration. Metoden visar att ett relativt säkert mått på detta förhållande kan erhållas genom att mäta adduktnivåerna A1, A2, A3 vid tre olika, på varandra följande, tidpunkter T1, T2, T3 med lika stort intervall mellan T1 och T2 som mellan T2 och T3. Båda intervallerna bör omfatta 5-10 dagar och under en av dessa perioder skall personen vara borta från exponeringskällan och under den andra perioden skall exponeringen noggrant mätas. I en uppföljande studie (30, 31) utvärderades modellen i syfte att kunna användas i arbetsmiljön. Målsättningen var också att erhålla bättre data om förhållandet mellan exponering för eten respektive propen och in vivo doser av de epoxider som bildas metaboliskt. Sålunda mättes förändringarna i hemoglobin (Hb) adduktnivåer hos rökare, som avstod från rökning under en vecka och sedan noggrant bokförde rökningen under den andra veckan. De inhalede mängderna av eten och propen per rökt cigarett mättes samtidigt. Data tyder på att cirka 2% av inhalede eten omvandlas metaboliskt till etenoxid och att detoxifierings-hastigheten var cirka 1 timme⁻¹ vilket motsvarar en halveringstid på 42 minuter. På grund av de låga nivåerna av hydroxy-propyl-valin (HOPrVal)-addukter från tobaksrök krävdes speciella statistiska beräkningar varför dessa resultat kommer att publiceras av Granath och medarbetare vid ett senare tillfälle.

6. Provsamling och analys av substansen på arbetsplatsen

Propen kan detekteras i en gasblandning med hjälp av infraröd spektrofotometri på en kryogenetiskt kyld gasblandning, vilket har en detektionsgräns på 1,7 μmol (78), eller genom absorption av infraröd strålning från en laserkälla med en detektionsgräns på 5,2 μg/m³ (3 ppb) (49).

Gaskromatografiska metoder för separation och identifiering av propen har använts på omgivningsluften i kombination med en kemiskt bunden stationär fas, vilket ger en detektionsgräns på 0,86 μg/m³ (0,5 ppb) (107), med kryogenisk temperaturprogrammering (28), eller med ett automatiserat system med en detektionsgräns på 3,4-8,6 μg/m³ (2-5 ppb) (41).

Gaskromatografi kombinerat med masspektrometri har använts för att bestämma propen i gasblandningar, detektionsgräns vid cirka 0,172 mg/m³ (0,1 ppm) (50). En metod bygger på provansamling på en fast adsorbent, en zeolite, vid rumstemperatur, följt av värmedesorption för gaskromatografisk separation och flamjoniserande detektion (73).

7. Toxikokinetik

7.1 Upptag

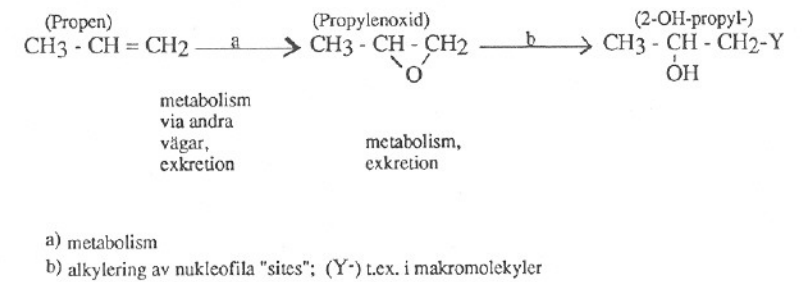
Propen är en gas med måttlig löslighet i vatten och fetter och vidare är molekylerna små. Propen tas troligen lätt upp i lungorna, men det finns inga kvantitativa data på propen upptag (retentionen) i lungan. Data saknas för hudupptag. Se även kapitel 7.3.

7.2 Distribution

Propen metaboliseras till epoxiden propylenoxid vilken binder till makromolekyler såsom hemoglobin och DNA och bildar därvid 2-hydroxypropyl (HOPr-)addukter (se 7.3). Svensson och medarbetare (88) mätte sådana 2-hydroxypropyladdukter i hemoglobin och i DNA från olika musorgan efter inhalation av 395,6-51600 mg/m³ (230-30000 ppm) propen, eller injektion av propylenoxid. Erhållna data tyder på en relativt jämn distribution i kroppen. Se även kapitel 8.

7.3 Biotransformation

Följande metabolismväg har föreslagits för propen (89).



Osimitz och Conolly (70) har visat att bioaktiveringen av propen, in vivo, till en hepatotoxisk metabolit är cytokrom P-450-beroende. De förbehandlade Sprague Dawley råttor med en polyklorbifenyl (PCB) blandning, Arochlor 1254 (100 mg/kg/dag) under tre dagar följt av SKF-525A (75 mg/kg i fysiologisk NaCl-lösning, i.p. injektion) 15 minuter före propen-exponering (75680 mg/m³ (44000 ppm)) i 4 timmar. PCB är en välkänd inducerare av vissa cytokrom P-450-typer medan SKF 525 A hämmar, irreversibelt, cytokrom P-450-beroende metabolismen, in vivo och in vitro. De hepatotoxiska effekter av propen, vilka

observerades i PCB-förbehandlade råttor, försvann fullständigt efter SKF 525 A behandling. Se vidare i kapitel 9.2.

Svensson och Osterman-Golkar (89) utförde en studie som visade att propen, liksom etylen, metaboliseras till motsvarande epoxid (propylenoxid) och att oxidationen inte är stereospecifik utan ger upphov till en racemisk blandning. CBA möss, 15 hanar i varje grupp, exponerades för ¹⁴C propen (4867,6 mg/m³, 2830 ppm) under en timme och därefter för omärkt propen (34400 mg/m³, 20000 ppm) under 4 timmar/dag i åtta på varandra följande dagar, för identifiering av alkylerade produkter i makromolekylerna. Med antagandet att propylenoxid är den primära metaboliten, uppskattade författarna att hastigheten för epoxidbildning var, vid en luftkoncentration på 34400 mg/m³ (20000 ppm) propen, 11 mg propylenoxid/kg kroppsvikt/timme. Ytterligare stöd för att propylenoxid är den huvudsakliga propen-metaboliten visades i en senare studie, i vilken ett linjärt förhållande rapporterades mellan koncentrationen av HOPrVal (0,24-1,62 nmol/g Hb) (se 8.1) och mängden propylenoxid (0,3-1,3 mmol/kg kroppsvikt; 17,4-75,4 mg/kg kroppsvikt) som bildades i möss efter inhalation av propen, 2770-361200 mg/m³ x timmar (230-30000 ppm x 7 timmar). Detta förhållande hade nästan samma lutning som tidigare erhållits vid i.p. injektion av 0,065-0,19 mmol/kg kroppsvikt (3,8-11 mg/kg kroppsvikt) ¹⁴C-propylenoxid i salin (88). Se även tabell 2.

Maples och Dahl (59) mätte propylenoxid-koncentrationen i blodet från Fischer 344/N hanrättor som exponerats för två olika propen-koncentrationer, 1032 mg/m³ (600 ppm) propen under 0-480 minuter, eller för 10,32 mg/m³ (6 ppm) propen under 0-360 minuter. I rättor från den höga exponeringsgruppen ökade blodhalten av propylenoxid till ungefär 740 ng propylenoxid/g blod inom de första fem minuterna efter exponeringen och sjönk till ungefär 10 ng/g blod efter 8-10 minuter. Propylenoxid-koncentrationen låg kvar på denna låga nivå under cirka 90 minuter, varefter den sakta ökade till en nivå runt 300 ng/g blod vid 200 minuter och kvarstod på denna nivå tills exponeringen avslutades, efter 480 minuter. Exponering för den lägre propen koncentrationen gav upphov till en topp vid ungefär 160 ng/g blod, 5-12 minuter efter exponeringens början, varefter propylenoxid-koncentrationen sjönk till ungefär 40 ng/g blod och kvarstod på denna nivå under de följande 70 minuterna. Hos rättor som exponerats för 20,94 mg/m³ (14 ppm) propylenoxid, ökade blodkoncentrationen av propylenoxid under de första 10 minuterna av exponering och planade sedan ut vid ungefär 3 ng/g blod (60).

Från djurexperiment har man uppskattat att ungefär 5% av inhalerad av propen metaboliseras till propylenoxid (87) och det finns vissa indikationer på att propylenoxid avgiftas 4-5 gånger snabbare än etylenoxid. Det finns motsägande uppgifter om hur avgiftningen av propylenoxid sker. I den ovan nämnda studien av Osimitz och Conolly (70), antogs det att glutation inte spelar någon viktig roll vid avgiftningen av propylenoxid eller dess metaboliter, och inte heller vid reparation av propen-inducerade skador. Detta antagande var baserat på det

Tabell 2. Alkyleringsgrad av Hb i mus, råtta och hund som exponerats för propen (PE) eller propylenoxid (PO).

Djurart (n)	Ämne	Exponerings-sätt	PE konc. (mg/m ³) ^a	Exponerings-tid	Mängd PO bildad* (mmol/kg k.v.)	Mängd PO administrerad (mg/kg k.v.)	HOPr Val (a) (nmol/g Hb)	HOPr Hb (nmol/g Hb/tim)	Ref.
Mus CBA (12m)	PE	Inhalation	6 707	1 tim				0,9 ^x	(89)
Mus CBA (12m)	PE	Inhalation	47 400	4 tim, 8 d				2,2 ^x	
Mus CBA (9m)	PE	Inhalation	395,6	7 tim	0,30		0,24(b)		(88)
Mus CBA (9m)	PE	Inhalation	1 169,6	7 tim	0,46		1,08(b)		
Mus CBA (9m)	PE	Inhalation	38 012	6 tim	1,1		1,62(b)		
Mus CBA (9m)	PE	Inhalation	51 600	7 tim	1,3		0,97; 1,4 b)		
Mus B6C3F1 (10m)	PO	Inhalation	-	5 tim		6,5	0,27		(83)
Mus B6C3F1 (10m)	PO	Inhalation	-	5 tim		18,4	0,59		
Råtta F344 (5m)	PO	Inhalation	-	5 tim		3,8	0,29		(83)
Råtta F344 (5m)	PO	Inhalation	-	5 tim		10,9	0,72		
Hund Beagle (1m+1f)	PO	Inhalation	237	1 tim			0,28		(83)
Hund Beagle (1m+1f)	PO	Inhalation	1 185	1 tim			1,7		
Mus CBA (5m)	PO	I.p. inj.	-			5,61(c)	0,13; 0,19 b)	0,18	(88)
Mus CBA (5m)	PO	I.p. inj.	-			3,65(c)	0,075		
Mus CBA (5m)	PO	I.p. inj.	-			10,66(c)	0,25		

Tabell 2. Forts.

Djurart (n)	Ämne	Exponerings-sätt	PE konc. (mg/m ³)*	Exponerings-tid	Mängd PO bildad* (mmol/kg k.v.)	Mängd PO administrerad (mg/kg k.v.)	HOPr Val a) (nmol/g Hb)	HOPr His (nmol/g Hb/tim)	Ref.
Mus B6C3F1 (10m)	PO	I.p. inj.	-	5 tim 5 tim	3,1 7,6	0,08; 0,08b 0,20; 0,18b		(83)	
Råttor F344 (5m)	PO	I.p. inj.	-	5 tim 5 tim	3,1 7,6	0,18; 0,17b 0,60; 0,56b		(83)	
Hund Beagle (1m+1f)	PO	I.v. inj.	-		4,1 20,2	0,26 1,4		(83)	
Människa						0,07 (approx. värde)		(83)	

* Omräknat från originalartiklens ppm-värde.

* Beräkningen av in vivo bildningen av propylenoxid är baserad på K_m (800±60 ppm) och V_{max} (8±0,5 mg/kg k.v./tim) för inhalation i CBA mus (89).

x) Analyserat med HPLC:fluorescens.

a) Fastställt genom radioaktivitet i pentafluorofenylhydantoin (PFPFH) derivat.

b) Fastställt genom GC-MS.

c) Omräknat från mmol/kg k.v. som angivits i originalartikeln.

f=hona, m=hane

k.v.=kroppsvikt

PE=propen

PO=propylenoxid

Tabell 3. N-(2-hydroxiopropyl)valin (HOPrVal) addukter hos försöksdjur som via inhalation exponerats för propen i bensin- och dieselavgaser.

Djurart	Konc (mg/m ³)	Exponerings-tid	Hb-addukter	Ref
Fischer 344 råttor honor	<0,17-1,24 (medelvärde för luftkonc.)	6 månader (bensin- och dieselavgaser)	44 pmol HOPrVal/g Hb (vid högsta dosen) vs. 9 pmol HOPrVal/g Hb (bakgrund)	(105)
Syrisk hamster hanar & honor	<0,17-1,24 (medelvärde för luftkonc.)	6 månader (bensin- och dieselavgaser)	47 pmol HOPrVal/g Hb (vid högsta dosen) vs. 6 pmol HOPrVal/g Hb (bakgrund) Ökningen var ung. linjär med exp. dosen	(105)

Tabell 4. Alkylering av guanin-N-7 i DNA i olika organ från CBA möss, (hanar), som exponerats för propen eller propylenoxid (88).

Ämne	Propylenoxid injicerat eller bildat (mmol/kg k.v.)	Uppmätt addukt	Adduktnivå (pmol/mg DNA)		
			3 tim	10 tim	
Propen a)	1,3 b)	N-7-HOPrGua i DNA			
		lever	3	-	
		njure	3	-	
		mjälte	2	-	
		lunga	-	-	
		testikel	-	-	
Propylenoxid c)	0,10	N-7-HOPrGua i DNA			
		lever	0,39	0,40	
		njure	0,16	0,17	
		mjälte	0,26	-	
		lunga	0,09	0,12	
		testikel	0,15	0,15	

a) Mössen exponerades via inhalation under 7 tim för 51600 mg/m³ (30000 ppm) propen i luften och avlivades omedelbart efter exponeringen.

b) In vivo bildningen av propylenoxid är beräknat från K_m (800±60 ppm) och V_{max} (8±0,5 mg/kg k.v./tim) för inhalation i CBA mus (89)

c) Mössen avlivades 3 tim eller 10 tim efter i.p. injektion.

k.v. = kroppsvikt

faktum att hos råttor som svultits, modifierades inte den toxiska reaktionen vid propen-exponering, som hade observerats hos PCB-förbehandlade råttor. Författarna utslöt dock inte helt en möjlig roll för glutation i propen-metabolismen. Törnquist (personlig information) anser att glutation S-transferas är involverad i avgiftningen av propylenoxid på samma sätt som man tidigare visat för etylenoxid.

7.4 Elimination

Den metaboliska utsöndringshastigheten har beräknats av Becka och medarbetare (12) med utgångspunkt från 11 experiment med Sprague Dawley råttor vilka utförts av Golka och medarbetare (29) enligt beskrivning nedan. De initiala koncentrationerna varierade mellan 8,6 och 13416 mg/m³ (5 till 7800 ppm) och mätningarna gjordes i det första "compartiment" (gasfas) i "two-compartment" modellen. Med initiala koncentrationer som var mindre än 86 mg/m³ (50 ppm), antog man en första ordningens eliminationskinetik. Under standardförhållanden var första ordningens hastighetskonstant för upptaget 0,405 (timme⁻¹) och för utandning 0,031 (timme⁻¹). Upp till en atmosfärisk koncentration på 86 mg/m³ (50 ppm) utsöndrades ungefär 42% av inandad propen i ometaboliserad form (29).

7.5 Kinetik

Propen-metabolismens kinetik har studerats av Svensson och Osterman-Golkar (89). CBA-möss, 15 hanar i varje grupp, exponerades i ett slutet system för 163,4-2949,8 mg/m³ (95-1715 ppm) propen (initialkoncentrationer). Det visade sig att det hastighetsbegränsande steget var en mättningsbar enzymatisk process som följde Michaelis-Mentens kinetik. K_m och V_{max} beräknades till 1376±103,2 mg/m³ (800 ± 60 ppm) respektive 8 ± 0,5 mg/kg kroppsvikt/timme. Det bör noteras att det inte var möjligt att skilja mellan inhalerad propen och utandad propen.

Golka och medarbetare (29) har studerat farmakokinetiken för propen och dess reaktiva metabolit, propylenoxid, i Sprague Dawley råttor. Med utgångspunkt från de farmakokinetiska parametrarna för propen och propylenoxid, vilka bestämdes under standardförhållanden enligt Filser och Bolt (1983), kalkylerades farmakokinetiken för en råtta med 250 grams kroppsvikt. Den termodynamiska jämviktskonstanten för helkropp/luft bestämdes till 1,6 för propen och 45 för propylenoxid. V_{max} för propen var 0,17 µmol/minut, K_m (app) var 220 nl propen-gas/ml vävnadsvolym och den atmosfärskoncentration av propen, som motsvarade $V_{max}/2$, var 447,2 mg/m³ (260 ppm). Vid koncentrationer lägre än 86 mg/m³ (50 ppm), fann man första ordningens kinetik för propen, "clearance" för metabolismen var då 11 ml/minut. I motsats till propen observerades ingen mättnadskinetik för propylenoxid vid initiala koncentrationer på 7140 mg/m³ (3000 ppm) i luften i exponeringskammaren. Av inhalerad propylenoxid, metaboliserades 96% och endast 3% utandades oförändrad. Vid koncentrationer över 7140 mg/m³ (3000 ppm) observerades akuta toxiska effekter. Kroppsbördan av propylenoxid hos råttor beräknades under olika förhållanden med kontinuerlig

exponering för antingen propylenoxid eller propen. Vid en koncentration på 238 mg/m³ (100 ppm) propylenoxid i luften, var den beräknade kroppsbördan 124 nl propylenoxid-gas/ml vävnad.

8. Biologisk monitorering

Omfattande forskningsinsatser har varit inriktade på propylenoxids förmåga att bindas kovalent till hemoglobin och DNA. Målsättningen har varit att använda addukterna som biologisk dosimeter för ackumulerad dos och/eller som ett mått på genotoxisk risk.

8.1 Hemoglobin addukter

Den känsligaste metoden för att mäta addukter från propen/propylenoxid är den så kallade "N-alkyl Edman metoden" (92, 95, 97) för masspektrometrisk bestämning av addukter till N-valin i hemoglobin. En annan möjlighet är att mäta addukter till histidin inne i globinkedjan efter en fullständig hydrolys av proteinet, isolering och derivatisering av aminosyraaddukter följt av GC/MS-analys (24). Histidinaddukter användes i den första studien med propylenoxid-exponerade arbetare (71). Den snabbare och känsligare N-alkyl Edman metoden för bestämning av valinaddukter har använts i studier med djur som exponerats för propen eller propylenoxid (44, 45, 83, 88), för propen i bilavgaser (101), samt i studier med människor som exponerats för propen i tobaksrök (93, 94, 98) och människor med yrkesmässig exponering för propylenoxid (35).

Hos icke-rökare, som inte exponerats yrkesmässigt för propylenoxid, var bakgrunds-nivån av HOPrVal i Hb 2 pmol/g Hb. Det uppskattades att rökning av 10 cigaretter per dag skulle inducera en ökning på cirka 2 pmol/g globin (94).

Yrkesmässig exponering för 1,72 mg/m³ (1 ppm) propen (40 timmars tidsavvägt medelvärde), antogs innebära en ökning med cirka 5 pmol/g Hb (45). Hos arbetare som exponerades för propylenoxid under 1-20 år, var de genomsnittliga HOPrVal-nivåerna 0,14 nmol/g Hb (spridning 0,05-0,26) hos 3 icke-rökare och 0,93 nmol/g Hb (spridning 0,03-3,5) hos 16 rökare. Den genomsnittliga koncentrationen av propylenoxid i andningszonen varierade emellan 0,79 och 27,1 mg/m³ (0,33-11,4 ppm) (35).

Svensson och Osterman-Golkar (71) exponerade CBA möss, 15 hanar i varje grupp, under 1 timme för ¹⁴C-propen, 4867,6 mg/m³ (2830 ppm), och därefter 4 timmar/dag under 8 på varandra följande dagar med omärkt propen, 34400 mg/m³ propen (20000 ppm) för identifiering av alkylerade produkter i makromolekylerna. Efter ¹⁴C-propen-exponering under 1 timme var graden av cystein- och histidinalkylering, d.v.s. (S-(2-hydroxipropyl)cystein och N²-(2-hydroxipropyl)histidin (HOPrHis) i hemoglobin 2 nmol/g Hb respektive 0,9 nmol/g Hb (mätt med jonutbyteskromatografi och radioaktiv bestämning). Efter den längre exponeringstiden var graden av histidinalkylering 70 nmol/g Hb, jämfört med kontrollvärdet på 12 nmol/g Hb (analyserat med HPLC-fluorescens). I en annan studie rapporterades

ett linjärt förhållande mellan koncentrationen HOPrVal (0,24-1,62 nmol/g Hb) och mängden propylenoxid (0,3-1,3 mmol/kg kroppsvikt; 17,4-75,4 mg/kg kroppsvikt) som bildats i möss efter inhalation av 2770-361200 mg/m³ x 7 tim propen (230-30000 ppm x 7 timmar). Se även kapitel 7.3 och tabell 2.

Svensson och medarbetare (88) har använt en förbättrad version (101) av N-alkyl Edman metoden för att bestämma graden av alkylering av N-terminalt valin i hemoglobin som en metod för biologisk monitorering. Genom att använda GC-MS analyser mätte de hydroxietyladdukter i hemoglobin, liksom även DNA-addukter i olika organ från mus som exponerats för 395,6-51600 mg/m³ (230-30000 ppm) propen via inhalation, eller 0,10-0,19 mg/m³ propylenoxid via injektion. Hb-addukter är inte enbart ett mått på exponering, de kan också vara en indikation på en genotoxisk risk eftersom det är relativt goda evidens för en korrelation mellan Hb-addukter och DNA-addukter med vissa kemikalier. Se tabell 2.

Addukter till N-terminalt valin analyserades med GC-MS och radioaktivitetsbestämning av pentafluorofenyltiohydantoin derivat i blodprover från CBA-möss som exponerats för propen genom inhalation eller för propylenoxid genom i.p. injektion. Mängden bildad propylenoxid in vivo kalkylerades enligt det i kapitel 7.3 beskrivna sättet (89). Propen-koncentrationerna låg mellan 395,6 och 51600 mg/m³. Mängden HOPrVal-bildning var jämförbar när man jämförde mängden injicerad propylenoxid med mängden propylenoxid som bildats från inhalerad propen (82, 83). Se tabell 2. I en annan studie från samma lab, bestämdes HOPrVal i hemoglobin från Fisher 344 råttor och Syriska hamstrar (av båda könen) efter exponering under 6 månader för bensin och dieselavgaser (genomsnittlig luftkoncentration av propen var <0,17-1,24 mg/m³). Bakgrundsvärden för HOPrVal var 9 pmol/g Hb i råttor och 6 pmol/g Hb i hamstrar. Hos hamstrarna ökade halten HOPrVal nästan linjärt med exponeringsdosen och den var högre hos honor än hos hanar. Ökningen av HOPrVal-addukter var, vid den högsta dosen, ungefär den samma hos honråttor (44 pmol/g Hb) och hamstrar (47 pmol/g Hb) (101). Se tabell 3.

Eide och medarbetare (20) exponerade Sprague Dawley hanråttor för propen, 12 timmar/dag under tre på varandra följande dagar, med en genomsnittlig exponeringsnivå på 505,2 mg/m³ (293,7 ± 6,9 ppm). Blodprover (Hb och lymfocyt-DNA) och lever (DNA) preparerades omedelbart efter den sista exponeringen. Halterna (medelvärde ± SD) var för HOPrVal i Hb, 2730 ± 50 pmol/g, för N-alkylguanin i lymfocyterna, 1,77 ± 0,91 addukter/10⁷ nukleotider och för N-alkylguanin i lever DNA, 2,82 ± 0,92 addukter/10⁷ nukleotider.

Det bör noteras att endogent bildade aldehyder ger upphov till en bakgrundsnivå av HOPrVal som är ungefär 2 pmol/g globin hos icke rökare, omkring 17 pmol/g globin hos NMRI möss och cirka 10 pmol/g globin hos bakteriefria NMRI möss (44, 100).

Tabell 5. Halter av N-7-(2-hydroxypropyl)guanin i DNA från möss, råttor och hundar som exponerats för propylenoxid (83).

Djurart	Antal djur	Dos (mg/kg)	Exponerings-sätt	Adduktnivå (pmol/g DNA per mg PO/kg k.v.)		
				lever	lunga	hjärna
Mus	10	6,5	inhal (5 tim)	36	52	ND
B6C3F ₁ (m)	10	18,4	inhal (5 tim)	19	28	ND
Råtta	5	3,8	inhal (5 tim)	22	94	34
F344 (m)	5	10,9	inhal (5 tim)	21	75	ND
Mus	10	3,1	i.p. inj.	17	ND	ND
B6C3F ₁ (m)	10	7,6	i.p. inj.	21	ND	ND
Råtta	4	3,1	i.p. inj.	38	26	ND
F344 (m)	4	7,6	i.p. inj.	28	48	56
Hund	2	4,1	i.v. inj.	17	61	ND
Beagle (m+f)	2	20,2	i.v. inj.	17	57	ND

(m); hanar, (m+f); 1 hane och 1 hona för varje dos; PO = propylenoxid; k.v. = kroppsvikt

8.2 DNA addukter

I den ovan nämnda studien (89) med CBA möss, 15 hanar i varje grupp, som exponerades under en timme för ¹⁴C-propen, 4 867,6 mg/m³ (2830 ppm) och 4 timmar/dag under 8 på varandra följande dagar med omärkt propen, 34400 mg/m³ (20000 ppm), var mängden alkylerade DNA-produkter (2-hydroxietyl-guanin-N7) under detektionsgränsen (1 nmol/g DNA).

DNA-alkylering vid N7-positionen i guanin undersöktes också hos CBA han-möss som exponerats för lufthalter av omärkt propen eller ¹⁴C-märkt propen och adduktnivåerna relaterades till propylenoxid-koncentration (0,88 mmol/kg kroppsvikt), som beräknats med utgångspunkt från propen-metabolismen. Omedelbart efter exponeringen för 107 MBq ¹⁴C-propen (18,1 MBq/mmol propen) under 7 timmar i en sluten exponeringskammare, avlivades mössen och 2-hydroxietyl-guanin i DNA mättes, med följande resultat; 3000 pmol/g DNA i lever och njure; 2000 pmol/g DNA i mjälte (88).

Segeberg och medarbetare (83) mätte halter av N-7-(2-hydroxietyl)guanin i DNA i olika vävnader från mus, råttor och hund som exponerats för propylenoxid genom inhalation eller injektion (i.p. och i.v.). Artskillnaderna var små om man jämförde motsvarande vävnader. DNA adduktnivåerna i levern var något lägre än i lunga och i hjärna. Data visas i tabellerna 4 och 5.

9. Effekter i djur och i in vitro studier

9.1 Irritation och sensibilisering

Data saknas.

9.2 Akuttoxicitet

I en studie från 1924 (18), studerades den anestetiska effekten av propen på katter. Narkosen inducerades av 37% propen i syre eller luft och en tillfredsställande effekt kvarstod vid koncentrationer mellan 31 och 20% propen i syre eller luft. Vid 50% propen inducerades den narkotiska effekten inom två minuter. Toxicitetssymptom uppstod inom två minuter vid koncentrationer över 70%. Återhämtningen skedde emellertid snabbt och inga negativa eftereffekter kvarstod. Det förekom ingen kontroll av syrehalten när luft användes. Sålunda skulle den narkotiska effekten i de experimenten kunna ha varit orsakad av syrebrist snarare än propen-exponering.

Exponering av Sprague Dawley hanrättor för 111800 mg/m³ (65000 ppm) propen via inhalation under 4 timmar orsakade inte någon levertoxicitet mätt som serumhalterna av alanin-leucintransaminas (ALT) och sorbitolhydrogenas (SDH) (17). Samma propen-koncentration var emellertid akut hepatotoxisk om den gavs till Sprague Dawley rättor som hade förbehandlats med den polyklorinerade bifeny (PCB) blandningen, Arochlor 1254 (100 mg/kg/dag) under 3 dagar. Inhalation av 111800 mg/m³ (65000 ppm) propen under 4 timmar på den fjärde dagen resulterade, 24 timmar senare, i en signifikant (p < 0,05) ökning av SDH-halten i serum, 190 ± 36 U/ml serum vs 20,5 ± 4,8 U/ml serum hos kontrollor (PCB, ingen propen). Leverviktorna ökade också hos dessa rättor (PCB+propen) jämfört med kontrollerna (PCB), från 6,32 ± 0,33 g/100 g kroppsvikt till 7,66 ± 0,22 g/100 g kroppsvikt (p < 0,05). Vissa PCB-behandlade rättor gavs SKF-525A (75 mg/kg i salin, i.p. injektion) 15 minuter före den 4 timmar långa propen-exponeringen, (75680 mg/m³ 44000 ppm). Den propen-inducerade höjningen av SDH och levervikt/100 g kroppsvikt förhindrades. SDH reducerades från 105 ± 19 SDH U/ml serum till 27,2 ± 6,8, och levervikten/100 g kroppsvikt reducerades från 6,85 ± 0,26 g/100 g kroppsvikt till 5,91 ± 0,33 g/100 g kroppsvikt. Även serum-ALT-aktiviteten reducerades från 230 ± 79 IU/l serum (PCB+propen, ingen SKF) till 18,9 ± 7,6 IU/l serum vid SKF behandling (PCB+propen+SKF), kontrollvärden (PCB, ingen propen, ingen SKF) var 24,6 ± 9,5 IU/l serum (70). Se även tabell 6.

Kunze och medarbetare (50) fann att abnorma porfyriner ackumulerades i levern hos fenobarbitalförbehandlade Sprague Dawley rättor (hanar) som exponerats för 40% propen i luften (688000 mg/m³) under 4 timmar. Slutsatsen drogs att porfyrinerna uppkom p.g.a. alkylering av den prostetiska haemgruppen i cytochrome P-450, under oxidationen av propen, vilket ledde till inaktivering av enzymet. En N-(2-hydroxipropyl)-addukt vid pyrrolring-D identifierades med "nuclear magnetic resonans" (NMR) analys av alkylerade porfyriner. In vitro,

Tabell 6. Propens akuttoxicitet i rättor.

Djurart	Förbehandling	Propen-exponering (mg/m ³)	Exp. tid	Effekt	Ref
SpD (m)	PB; 80 mg/kg/d, 3 d	688 000	4 tim	Onormala porfyriner i levern	(50)
SpD (m)	-	86 000	4 tim	Inga levertoxiska effekter	(70)
SpD (m)	PCB; 100 mg/kg/d, 3 d	86 000	4 tim	Levervikt; 7,66 ± 0,22 g/100 g k.v. vs 6,32 ± 0,33 (p ≤ 0,05) SDH; 190 ± 36 U/ml serum vs 20,5 ± 4,8; inget propen (p < 0,05)	(70)
SpD (m)	PCB; 100 mg/kg/d, 3d	86 000	2 tim 4 tim	Levermikrosom P-450: ~ 55% av kontroll (inget propen) Levermikrosom P-450: 40% av kontroll (inget propen) Levermikrosom AH: 80% av kontroll (inget propen) Levermikrosom APD och G-6-P as opåverkat	(70)
SpD (m)	PCB + SKF-525A; 75 mg/kg i.p. 15 min före propen exponering	75 680	4 tim	Levervikt; 5,91 ± 0,33 g/100 g k.v. vs 6,85 ± 0,26 inget SKF (p ≤ 0,05) SDH; 27,2 ± 6,8 U/ml serum vs 105 ± 19; inget SKF (p ≤ 0,05) ALT; 18,9 ± 7,6 IU/l serum vs 230 ± 79 inget SKF (p ≤ 0,05) (Inget propen inget SKF; ALT 24,6 ± 9,5 IU/l serum)	(70)

Tabell 6. Forts.

Djurart	Förbehandling	Propen-exponering (mg/m ³)*	Exp. tid	Effekt	Ref
F 344/N (m)	-	1032	20 min	Levermikrosom P-450; 70% av kontroll (inget propen) Etmoturb.mikrosom P-450; ~ 60% av kontroll (inget propen)	(59)
F 344/N (m)	-	1032	6 tim	Maxilloturb.mikrosom P-450; ~ 41% av kontroll (inget propen) Levermikrosom P-450; ~ 135% av kontroll (inget propen) Etmoturb.mikrosom P-450; ~ 90% av kontroll (inget propen) Maxilloturb.mikrosom P-450; ~ 120% av kontroll (inget propen)	(59)
F 344/N (m)	-	10,32	20 min	Levermikrosom P-450; ~ 90% av kontroll (inget propen) Etmoturb.mikrosom P-450; ~ 90% av kontroll (inget propen) Maxilloturb.mikrosom P-450; ~ 55% av kontroll (inget propen)	(59)
F 344/N (m)	-	10,32	6 tim	Levermikrosom P-450; ~ 85% av kontroll (inget propen) Etmoturb.mikrosom P-450; ~ 120% av kontroll (inget propen) Maxilloturb.mikrosom P-450; ~ 45% av kontroll (inget propen)	(59)

* originaldata angivna i ppm, ALT; serumalaminleucintransaminas, SDH; serumorbitoldihydrogenas, AH; anilinhydroxylas
APD; aminopyridinemetylas, G-6-P as; glukos-6-fosfatias, m=hane, mik P-450 = mikrosomalt cytokrom P-450

uppmättes en NADPH-beroende 32% minskning av cytokrom P-450 i propen-exponerade (5% i luft, 86 g/m³, 30 minuter) levermikrosomer som isolerats från fenobarbitalförbehandlade han-Sprague Dawley råttor (tabell 6).

Halterna av mikrosomalt cytokrom P-450 minskade dramatiskt hos PCB-behandlade råttor redan 2 timmar efter exponeringen för 86 000 mg/m³ (50000 ppm) propen och efter 4 timmar var halten endast 40% av kontrollvärdet (endast PCB-behandling). Minskningen kvarstod under åtminstone 24 timmar. Aktiviteten av levermikrosomalt anilinhydroxylas minskade också (med 20%) 4 timmar efter exponering av PCB-behandlade råttor för 86 000 mg/m³ (50000 ppm) propen. Inga effekter observerades emellertid på levermikrosom-enzymerna aminopyrin-demetylas och glukos-6-fosfatias (70). Se även tabell 6.

Cytokrom P-450 innehållet mättes i levermikrosomer och näsmikrosomer från F344/N råttor som exponerats för 10,32 eller 1032 mg/m³ (6 eller 600 ppm) propen under 20 minuter. I båda vävnaderna var cytokrom P-450 innehållet lägre jämfört med oexponerade värden (59). Detta överensstämmer med in vitro studier i vilka cytokrom P-450 har inaktiverats av propen (70). Efter 6 timmars exponering för 10,32 mg/m³ (6 ppm) propen, ökade etmoturbinat P-450 halten till ett värde något högre (ungefär 120%) än värdet före exponeringen. Emellertid fortsatte P-450-nivåerna i både maxilloturbinat och lever att minska under hela exponeringsperioden. Efter 6 timmars exponering för 1032 mg/m³ (600 ppm) propen, hade etmoturbinat P-450-nivån återgått ungefär till den initiala nivån, medan maxilloturbinatvärdena och levervärdena var något förhöjda (ungefär 120 och 135% av utgångsvärdet) (59) se tabell 6.

9.3 Korttidstoxicitet

Inom "National Toxicology Program" (68) i USA, exponerades F344/N råttor och B6C3F₁ möss under 14 dagar för propen-koncentrationer mellan 1075-17200 mg/m³ (625-10000 ppm) i 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka. Inga toxiska effekter observerades, d.v.s. inga propen-relaterade dödsfall eller kliniska tecken observerades och inte heller några makro- eller mikroskopiska patologiska effekter (inkluderande neshåligheten).

Sprague Dawley råttor (50 hanar per grupp) exponerades för 1 031 eller 2062 mg/m³ (435 eller 870 ppm) propylenoxid (95% renhet) via inhalation, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka i 30 dagar, samt 4 124 mg/m³ (1740 ppm) under 8 dagar (p g a hög mortalitet) och observerades sedan under sin livstid. Medianlivslängden var; kontroller 613 dagar, låg koncentration 655 dagar, mellankoncentration 635 dagar och hög koncentration 519 dagar. Inga nästumörer observerades. Två råttor som exponerats för mellankoncentrationen hade adenom på lungan. Inga tumörer i andningsvägarna hos kontrollråttor (85).

9.4 Långtidstoxicitet/carcinogenicitet

9.4.1 Propen

Som en del av "National Toxicology Program" (68) exponerades F344/N råttor och B6C3F₁ möss under 14 veckor för propen-koncentrationer mellan 1075-17200 mg/m³ (625 till 10000 ppm) under 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka. Inga toxiska effekter observerades, d.v.s. inga propen-relaterade dödsfall eller kliniska tecken observerades och inga makro- eller mikroskopiska patologiska effekter (omfattande även näshåligheten).

Som en del av "National Toxicology Program" (68) utförde Quest och medarbetare (75) en 2-års inhalationstoxicitetsstudie med F344/N råttor som exponerades för propen. Grupper med 50 råttor av varje kön exponerades för 0 (kontroll), 8600 eller 17200 mg/m³ (5000 eller 10000 ppm) propen under 6 timmar/dag, 5 dagar i veckan i 103 veckor. Råttorna avlivades efter 102 veckor eller när de var döende. Den högsta propen-koncentrationen som användes bestämdes av explosionsrisken. Inga propen-relaterade kliniska tecken observerades. Emellertid observerades, i näshåligheten hos exponerade råttor, 3 typer av icke neoplastiska förändringar; epitelhyperplasi ökade hos honor vid 17200 mg/m³ (0/49 kontroll; 4/50 låg koncentration; 9/50 hög koncentration); skvamös metaplasi ökade hos hanar vid 8 600 mg/m³ (2/50 kontroll; 19/50 låg koncentration; 7/50 hög koncentration) och hos honor vid både 8600 och 17200 mg/m³ (0/49 kontroll; 15/50 låg koncentration; 6/50 hög koncentration). Inflammatoriska förändringar observerades hos hanar vid båda koncentrationerna och hos honor vid 17 200 mg/m³. Förändringarna var signifikant högre än kontrollvärdena (p<0,05). Inga behandlingsrelaterade ökning i tumörincidensen observerades. Observationer avseende neoplasm var hos råttorna begränsade till tyreoida. Det förekom signifikant (p<0,05) negativa trender i förekomsten av honråttor med C-cell-adenom, liksom även C-celladenom och C-cellcarcinom kombinerat. Dessa negativa trender i tyreoidaincidensen åtföljdes emellertid av en positiv trend i incidensen av C-cellhyperplasi (kontroll 2/39, låg koncentration 7/47, hög koncentration 6/47). När de tre kombinerades, försvann den observerade negativa trenden. Inga förändringar i tyreoidapatologi observerades hos hanråttor som exponerats för propen. Se även tabell 7.

Som en del i en större studie för att identifiera potentiella hjärncarcinogener inom petrokemiska industrin, exponerade Maltoni och medarbetare (58) Sprague Dawley råttor för propen via inhalation under 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 104 veckor, varefter incidensen av hjärntumörer (giom och meningiom) undersöktes. Propen koncentrationerna i luften var 344, 1 720 och 8 600 mg/m³ (200, 1000 och 5 000 ppm). Både hanar och honor (100 av varje kön) ingick i varje exponeringsgrupp. Ingen ökning av hjärntumörförekomsten observerades, jämfört med kontrollråttor.

I en långtids cancerstudie (15), administrerades propen (renhet; 97,0% propen, samt små mängder propan, etylen, etan och metan) till Sprague Dawley råttor (120 av varje kön). Råttorna exponerades via inhalation 7 timmar/dag, 5

Tabell 7. Långtidsstudier med råttor som exponerats för propen via inhalation.

Djurarter (n)	Konc. (mg/m ³)	Exponerings-tid	Effekter	Ref.
SpD råttor (100 m+100 f)	344	7 t/d, 5 d/v 104 v	Ingen ökning av benigna eller maligna tumörer	(15, 58)
	1 720	7 t/d, 5 d/v 104 v	Svag ökning av dödligheten* (m) Ingen ökning av benigna eller maligna tumörer	
	8 600	7 t/d, 5 d/v 104 v	Svag ökning av dödligheten* (m) Ingen ökning av benigna eller maligna tumörer	
F344/N råttor (50 m+50 f)	8 600	6 t/d, 5 d/v 103 v	Ökning av epitelial hyperplasi; 4/50 (f) vs 0/49 (ktrl) Ökning av skvamös metaplasi; 15/50 (f) vs 0/49 (ktrl), p<0,05; 19/50 (m) vs 2/50 (ktrl), p<0,05 Inflammation i näshålan 10/50 (f) vs 8/49 (ktrl) 21/50 (m) vs 11/50 (ktrl), p<0,05	(68, 75)
	17 200	6 t/d, 5 d/v 103 v	Ökning av epitelialhyperplasi 9/50 (f) vs 0/49 (ktrl), p<0,05; 5/50 (m) vs 2/50 (ktrl) Ökning av skvamös metaplasi 6/50 (f) vs 0/49 (ktrl), p<0,05; 7/50 (m) vs 2/50 (ktrl) Inflammation i näshålan; 13/50 (f) vs 8/49 (ktrl), 19/50 (m) vs 11/50 (ktrl) Ingen ökad tumörförekomst	

ktrl = kontroll, dvs samma kön utan propen-exponering; f=honor, m=hanar, t=timmar, * data saknas

dagar/vecka, 104 veckor och hölls sedan under observation fram till spontan död. Exponeringskoncentrationerna var 344, 1720 och 8 600 mg/m³ (200, 1000 och 5000 ppm). Behandlingen påverkade inte överlevnaden hos honråttor. Bland hanråttor ökade dödligheten (inga data presenterade) vid både 1720 och 8600 mg/m³ (1000 och 5000 ppm). Det förekom ingen ökning av någon av de tumörtyper som studerades (bröstcarcinom, leukemier, feocromocytom, feocromoblastom) hos råttorna. Se även tabell 7.

Inom "National Toxicology Program" (68), utförde Quest och medarbetare (75) också en 2-års inhalationstoxicitetsstudie med propen i B6C3F₁ möss. Grupper med 50 möss av varje kön exponerades för 0 (kontroll), 8600 eller 17200 mg/m³ (5000 eller 10000 ppm) propen under 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka i 103 veckor.

Tabell 8. Långtidsstudie med möss som exponerats för propen via inhalation.

Djurart (n)	PE-konc. (mg/m ³)	Exponerings-tid	Effekter	Ref.
Swiss möss (100 m + 100 f)	344	7t/d, 5d/v, 78 v	Ingen effekt på dödligheten. Ingen ökad tumörförekomst.	(15)
	1 720	7t/d, 5d/v, 78 v	Ingen effekt på dödligheten. Ingen ökad tumörförekomst.	
	8 600	7t/d, 5d/v, 78 v	Svag ökning av dödligheten* (m). Ingen skillnad i tumörförekomsten mellan grupperna.	
B6C3F ₁ möss (50 m + 50 f)	8 600	6t/d, 5 d/v, 103 v	Haemangiosarkom; 0/49(f) vs 0/50(ktrl) Haemangiosarkom + haemangiom; 1/49(f) vs 0/50(ktrl) Fokal njurinflammation; 7/49(f) vs 1/50(ktrl), p<0,05 17/49(m) vs 0/50(ktrl), p<0,05	(68, 75)
	17 200	6t/d 5d/v, 103 v	Haemangiosarkom; 3/50(f) vs 0/50(ktrl) Haemangiosarkom + Haemangiom; 4/50(f) vs 0/50(ktrl) Fokal njurinflammation; 6/49(f) vs 1/50(ktrl), p<0,05 9/49(m) vs 0/50(ktrl), p<0,05	
	8 600-17 200	6t/d 5d/v, 103 v	Stromala polyper i livmoderendometriet; pos. trend (p<0,05); 0/47(ktrl), 0/47(låg konc), 3/48(hög konc), Minskning av celladenom i lever(m); 5/50(ktrl) vs 0/49 (låg konc), p<0,05, 3/49(hög konc) Minskning av alveolärt/bronkiolärt carcinom (m); 9/50(ktrl) vs 1/49 (låg konc), p<0,05, 4/50(hög konc) Alveolärt/bronkiolärt adenom + carcinom (m); neg trend p<0,05 (i (m), 16/50(ktrl), 4/49(låg konc), 7/50(hög konc).	

ktrl=kontroller (dvs oexponerade av samma kön); f=hona, m=hane; t=timmar, * data saknas
PE=propen

Mössen avlivades vid 104 veckors ålder eller när de var döende. Den högsta propen koncentrationen som användes bestämdes av explosionsrisken. Inga propen-relaterade kliniska tecken observerades. Emellertid producerade propen en signifikant (p<0,05) förhöjd incidens av kronisk fokal njurinflammation hos hanar (17/49 och 9/49 efter låg respektive hög exponering vs 0/50 för kontroller) och hos honor (7/49 och 6/49 för låg respektive hög exponering vs 1/50 för kontroller). Drabbade glomeruli uppvisade vanligtvis atrofi och mild fibros. Både

förhöjd och förminskad tumörrespons observerades hos mössen. Emellertid observerades inga neoplastiska förändringar i näshåligheten, varken hos honor eller hanar. Signifikant (p<0,05) positiva trender för incidensen av honor med hemangiosarkom (0/50 för kontroller, 0/49 respektive 3/50 för låg och hög exponering) eller hemangiosarkom och hemangiom (0/50 för kontroller, 1/49 respektive 4/50 för låg och hög exponering) observerades, men incidensen i de grupper som exponerats för den höga koncentrationen var inte signifikant högre än för den i kontrollerna. Skadorna var inte vävnadsspecifika; hemangiosarkom förekom i subkutan vävnad, mjälte och livmoder och hemangiom förekom i levern. Inga skillnader i dessa tumörtyper noterades mellan exponerade och kontrollgrupper av hanmöss. Stromala polyper i livmoderendometriet förekom med en signifikant (p<0,05) positiv koncentrationsresponstrend hos hanrättor (0/47 för kontroller, 0/47 respektive 3/48 för låg och hög koncentration). Emellertid var förekomsten av denna skada i högkoncentrationsgruppen inte signifikant högre än i kontrollgruppen. Det förekom en signifikant (p<0,05) minskning i incidensen av hepatocellulärt adenom (5/50 för kontroller, 0/49 för låg och 3/49 för hög koncentration), och alveolärt/bronkiolärt carcinom (9/59 för kontroller, 1/49 för låg respektive 4/50 för hög koncentration) hos hanrättor som exponerades för låga propen-koncentrationer. Vidare observerades en signifikant (p<0,05) negativ koncentrationsresponstrend i incidensen av alveolärt/bronkiolärt adenom och carcinom (kombinerat) hos hanar (16/50 för kontroller, 4/49 för låg och 7/50 för hög koncentration). Emellertid var förhållandet alveolära/bronkiolära tumörer hos kontrollrättor i denna studie avsevärt mycket högre än de historiska kontroller som observerats inom NTPs cancerstudsprogram, vilket gör att den biologiska signifikansen av dessa resultat är tveksam. Se även tabell 8.

I långtidsstudien av Ciliberti och medarbetare (15), gavs propen (renhet; 97,0% propen samt små mängder av propan, etylen, etan och metan) till Swiss möss (100 av varje kön). Mössen exponerades via inhalation 7 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 78 veckor och observerades sedan fram till spontan död. Exponeringskoncentrationerna var 344, 1720 och 8600 mg/m³ (200, 1000 och 5000 ppm). Behandlingen påverkade inte graden av överlevnad hos mössen, utom vid den högsta koncentrationen, d.v.s. 8600 mg/m³ (5000 ppm), då hanmöss uppvisade en något förhöjd dödlighet (inga data givna). Man observerade igen ökning av de tumörtyper som studerades, d.v.s. bröstkörtelcarcinom, lungtumörer, leukemier och hepatom. Se även tabell 8.

9.4.2 Propylenoxid

P.g.a. den begränsade informationen om propen och det faktum att propen metaboliseras in vivo till propylenoxid, är det relevant att även nämna cancerstudier som utförts med propylenoxid.

Grupper med 80 nyss avvanda F344 rättor (hanar) exponerades via inhalation för filterad luft som innehöll 0 (kontroll), 237 eller 711 mg/m³ (100 eller 300 ppm) propylenoxid-ånga (98% renhet) under ca 7 timmar/dag, 5 dagar/vecka i 104 veckor. Dödligheten var förhöjd hos de propylenoxid-exponerade rättorna och effekten var statistiskt signifikant i den höga exponeringsgruppen (p<0,01).

Propylenoxid-exponering orsakade en förhöjd incidens av inflammatoriska skador i andningsvägarna, vilka var dosberoende. Två råttor i högkoncentrationsgruppen utvecklade adenom i näshåligheten. Adrenalt feocromocytom utvecklades i 8/78 kontroller, 25/78 respektive 22/80 råttor i låg- respektive högkoncentrationsgrupperna ($p < 0,05$, X^2 -test). En svag icke-signifikant förhöjning av incidensen mesoentelium i peritoneum observerades också i de exponerade grupperna (kontroll 3/78; låg koncentration 8/78; hög koncentration 9/80) (55). Se även tabell 9.

Som en del i "National Toxicology Program" (68), exponerade Renne och medarbetare (77) grupper med F344/N råttor, 50 av vardera kön, via inhalation för 0 (kontroller), 474 eller 948 mg/m³ (200 eller 400 ppm) propylenoxid-ånga (>99,9% renhetsgrad) under 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka i 103 veckor. Samma överlevnadstid observerades bland både exponerade och icke-exponerade råttor. En dosrelaterad ökning av incidensen rhinit observerades bland de exponerade rättorna; suppurativ rhinit hos hanrättor, 9/50 (kontroller), 21/50 (låg koncentration) och 38/50 (hög koncentration), liksom även hos honor 3/50 (kontroller), 5/48 (låg koncentration) och 23/48 (hög koncentration); epitelhyperplasi hos hanar 0/50 (kontroll), 1/50 (låg koncentration) och 11/50 (hög koncentration) samt hos honor 1/50 (kontroll), 0/48 (låg koncentration) och 5/48 (hög koncentration). Suppurativ inflammation, epitelhyperplasi och skvamöts metaplasi observerades i luftvägarnas epitel och underliggande submukosakörtlar i näshåligheten hos exponerade råttor. Papillärt adenom i näshåligheten förekom i 3/50 honor som exponerats för den höga koncentrationen, medan inga papillära adenom observerades i kontrollgruppen eller i de honor som exponerats för den låga koncentrationen. Hos hanrättor som exponerats för den höga koncentrationen hade 2/50 papillärt adenom, medan kontroller och de lågexponerade hanarna inte hade några papillära adenom. Historiska kontroller hade en incidens av tumörer i näshåligheten på 3/1523 hos honor och 1/1477 hos hanar. Den kombinerade incidensen av C-cell adenom och C-cell carcinom i tyreidea var förhöjd hos honor; 2/45 (kontroll), 2/35 (låg koncentration), 7/37 (hög koncentration) ($p < 0,05$). Se även tabell 9.

Wistar råttor (grupper med 100 av varje kön) exponerades för 0 (kontroll), 7,1, 237 eller 711 mg/m³ (30, 100 eller 300 ppm) propylenoxid (>99,99% renhet) under 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka i 124 veckor (hanar) och 123 veckor (honor). Efter 12, 18 och 24 månader, avlivades 10 råttor i varje grupp för mätningar av hematologiska, biokemiska och urinparametrar. Vid 115 veckor var mortaliteten bland rättorna (båda könen) i högdosgruppen signifikant högre än hos kontrollerna; $p < 0,05$ (honor) och $p < 0,01$ (hanar). Signifikansen ökade ytterligare vid 123 veckor (hanar) och 119 veckor (honor). Statistiskt signifikanta öknings i icke-neoplastiska förändringar i näshåligheten observerades hos hanar och honor i alla exponeringsgrupper, d.v.s. 71,1, 237 respektive 711 mg/m³ efter 12, 18, 24 och 28 månader. Förändringarna förekom i det respiratoriska epitelet och i det olfaktoriska epitelet hos både honor och hanar i den högsta exponeringsgruppen och vid alla fyra exponeringstider, liksom även i den intermediära exponeringsgruppen

vid 24 och 28 timmars exponeringstid. Förändringarna återfanns i den dorso-mediala regionen samt på septum och nasomaxillary turbinat. Inga statistiskt signifikanta öknings av incidensen hos någon specifik tumörtyp, förutom bröst-körteltumörer, kunde identifieras när man jämförde de behandlade rättorna med kontrollerna, även om ett antal olika typer av maligna tumörer förekom med mycket låg incidens i högkoncentrationsgruppen, men inte bland kontrollerna, eller visade en något förhöjd incidens jämfört med kontrollerna. Sålunda var det totala antalet råttor med maligna tumörer signifikant förhöjd i den höga koncentrationsgruppen jämfört med kontrollgrupper av båda kön. Incidensen bröst-körteltumörer var signifikant högre hos honor som exponerats för den höga koncentrationen; fibroadenom; 32/69 kontroll, 30/71 låg koncentration, 39/69 mellankoncentration, 47/70 hög koncentration, ($p < 0,04$), tubulopapillärt adenocarcinom; 3/69 kontroll, 6/71 lågkoncentration, 5/69 mellankoncentration, 8/70 högkoncentration $p < 0,01$).

Förekomsten av degenerativa och hyperplastiska förändringar i näshålighetens mukosa var förhöjd i alla behandlade grupper jämfört med kontrollerna. Tre maligna tumörer observerades i näshåligheten hos behandlade hanar; ett ameloblastiskt fibrosarkom i en lågkoncentrationshanar, ett skvamöst cellcarcinom i en lågkoncentrationshanar och ett i en högkoncentrationshanar. Fyra hanar i den höga koncentrationsgruppen hade ett carcinom i larynx eller farynx, trakea eller lungor. Inga sådana tumörer observerades hos lågkoncentration- eller kontrollrättor (51).

Inom "National Toxicology Program" (68), exponerade Renne och medarbetare (77) grupper av B6C3F₁ möss, 50 av varje kön, via inhalation för 0 (kontroll), 474 eller 948 mg/m³ (200 eller 400 ppm) propylenoxid-ånga (>99,9% renhet) under 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka i 103 veckor. Överlevnaden till slutet av försöket var hos hanar; 42/50 (kontroll), 34/50 (låg koncentration) och 29/50 (hög koncentration), $p < 0,005$, och hos honor; 38/50 (kontroll), 29/50 (låg koncentration) och 10/50 (hög koncentration), $p < 0,005$. Ett skvamöst cell-carcinom och ett papillom i näshåligheten observerades i två högkoncentrationshanar. Två högkoncentrationshonor uppvisade adenocarcinom i näshåligheten. Den kombinerade incidensen för hemangiom och hemangiosarkom i näshåligheten var hos hanar 0/50 (kontroller och låg koncentration) och 10/50 (hög koncentration) $p < 0,001$ samt för honor 0/50 (kontroller och lågkoncentration) och 5/50 (hög koncentration) $p < 0,05$.

Inflammation i det respiratoriska epitelet observerades efter propylenoxid-exponering. Skvamöts metaplasi förekom hos en lågkoncentrationshanar och hos två högkoncentrationshonor. Tre högkoncentrationshanar och tre högkoncentrationshonor hade fokal angiectasi i submukosa turbinat vessels.

9.5 Mutagenicitet och genotoxicitet

När propen testades i L5178Y muslymfoma-testet (forward mutation) i frånvaro av ett exogent metaboliskt aktiverande system (S9 mix) (61), observerades inga mutagena effekter vid luftkoncentrationer upp till 30% (v/v) propen. I närvaro av S9 mix varierade resultaten mellan experimenten på ett irrationellt sätt.

Författarna drog slutsatsen att den generella effekten var tveksam och att den

mutagena potentialen för propen därför inte kunde kategoriseras. Propen inducerade inga genmutationer i Salmonella typhimurium TA 100 (reverse mutation assay) som exponerats för 20% propen i luften under 7 timmar med eller utan S9 mix (61), eller som exponerats för 336 000 µg/ml i luften i exponeringskammaren, med eller utan S9 mix (105).

Propen-metaboliten propylenoxid var aktiv i ungefär 70% av de studier som utförts för att testa mutagenicitet och genotoxicitet. Sålunda inducerade propylenoxid DNA-skador och genmutationer i bakterier, genmutationer i jäst och svampar, samt inducerade könsbundna recessiva letala mutationer hos Drosophila melanogaster. I mammalieceller, in vitro, inducerade propylenoxid DNA-skador, genmutationer, systerkromatidutbyten och kromosomaberrationer. Propylenoxid inducerade även systerkromatidutbyte och kromosomaberrationer i humanlymfocyter in vitro (25, 37, 38).

9.6 Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Det saknas information om embryo- och fetaltotoxicitet p.g.a. propen-exponering. Emellertid orsakar propylenoxid en del effekter på reproduktionsstatus, vid en koncentration som inte leder till mortalitet hos icke dräktiga och dräktiga råttor, men viss reduktion av kroppsviktökningen och en signifikant ökning av den relativa njurvikten. Könsmogna Sprague Dawley råttor (honor) exponerades för 1 188 mg/m³ (500 ppm) propylenoxid i 7 timmar/dag, 5 dagar/vecka under tre veckor före parning, och dagarna 1-16 under dräktigheten. Exponeringen ledde till en signifikant p<0,01 reduktion i antalet corpora lutea (13,8±3,0, n=43 vs 15,4±3,1, n=46 för kontroller) och implantationer, antal levande foster, fostervikt och längd. Ingen effekt observerades på resorptionen. Vissa skelettförändringar (rib dysmorfologi och reducerad förkalkning) var förhöjd. Resorptionen ökade hos råttor som endast exponerats för propylenoxid på dag 7 till 16 under dräktigheten, men inte hos dem som exponerats på dagarna 1-16 under dräktigheten. Kaniner tycktes relativt opåverkade av 1 188 mg/m³ (500 ppm) propylenoxid (33).

10. Effekter på människa

10.1 Irritation och sensibilisering

Data saknas för propen.

10.2 Akuta effekter på grund av kontakt eller systematisk distribution

Propen-gas är inte irriterande för hud eller ögon. Emellertid kan flytande propen orsaka frostsador. Den huvudsakliga oron, med avseende på hälsoeffekter, har kopplats till det faktum att propen kan ersätta syrgas i luften och därigenom

orsaka kvävning p.g.a. syrebrist (asphyxiation) (1). Inga toxiska effekter observerades hos arbetare som exponerats för propen på korttidsbasis på arbetsplatsen (86).

10.3 Effekter på organsystem vid upprepad exponering

Data saknas för propen.

10.4 Genotoxiska effekter

Data saknas för propen.

Emellertid finns det en studie av kromosomaberrationer och mikrokärnor i lymfocyter från 20 arbetare som exponerats för propylenoxid under 1-20 år. Den genomsnittliga propylenoxid koncentrationen i andningszonen varierade mellan 0,79-27,1 mg/m³ (0,3-11,4 ppm). Vid kortare provsamlingsperioder (20 minuter), uppmättes en topp på 133 mg/m³ (56 ppm) (35). Medelvärdena var; mikrokärnor, 2,6‰ (spridning 0-6), totala antalet kromosomaberrationer, 4,7% (spridning 1-11), gap, 3,0% (spridning 1-8) och brott, 2,0% (spridning 0-4). Resultaten jämfördes enbart med de som observerats hos etylenoxidexponerade arbetare och dessa var avsevärt mycket högre i etylenoxidgruppen. Inga data gavs för oexponerade individer. Denna observation av en begränsad klastogen potens hos propylenoxid stämmer överens med de fynd som Lynch och medarbetare (55) gjort, vilka visar att propylenoxid är praktiskt taget oförmöget att inducera kromosomaberrationer och SCE hos apor som inhalerat föreningen under långa tidsrymder. De propylenoxid-exponerade arbetarna studerades också med avseende på N-acetoxy-2-acetylaminofluoreneninducerad UDS (Unscheduled DNA Synthesis) i mononukleära leukocyter. De propylenoxid-exponerade arbetarna (28,5 mg/m³ (12 ppm) i 1-20 år) hade reducerade halter av UDS, 495±31 cpm dTd/µg DNA, jämfört med referensgruppen, 648±81 cpm dTd/µg DNA (p<0,05). Författarna drog slutsatsen att exponering för relativt låga propylenoxid-halter kan ge upphov till individer som är utsatta för en större risk på grund av en reducerad förmåga att reparera DNA-skador (72).

10.5 Carcinogena effekter

Acquavella och medarbetare (2) utförde en deskriptiv kohortstudie med 335 män som hade arbetat i en polypropylenfabrik under minst 6 månader mellan 1960-1985. Efter en 10-årig induktionsperiod, räknat från första exponeringstillfället, fann man 7 fall av cancer i tjock- och ändtarm mot förväntade 1,3 (en signifikant 5,6 gångers förhöjd cancerförekomst). Med samma arbetsstyrka gjordes senare en fall (n=24)-kontroll (n=72) studie av adenomapolyper och carcinom in situ i tjocktarmen (3). Bland de 24 fallen fanns en tendens mot högre exponering för "pre-extrusion" polymerer plus additiv (OR=2,6, 90% CI 1,5-15,3). Analys av arbetsområdet i fabriken gav emellertid ingen indikation på förhöjda riskfaktorer. Propen användes på fabriken, men även många andra kemikalier förekom. Ingen

klassificering av personer efter propen-exponering gjordes i denna studie. Det är således inte möjligt att bedöma risken i relation till propen-exponeringen specifikt. Författarna föreslog att ytterligare experimentella och epidemiologiska studier behövs (2, 3).

10.6 Reproduktions- och utvecklingseffekter.

Inga data finns.

11. Dos-effekt och dos-responsförhållande

11.1 Enstaka/korttidsexponering

Det finns ett fåtal studier som behandlar korttidseffekter och inga permanenta negativa har effekter observerats efter korttidsexponering. Inom 24 timmar hade de flesta påverkade funktionerna återvänt till normalnivå.

Hos katter inducerades narkos inom 2 minuter med 50% propen i syre eller luft, medan 2 minuters exponering för 70% propen i syre eller luft orsakade en toxisk effekt. Återhämtning till normaltillståndet skedde emellertid snabbt (18).

F344-råttor som exponerats via inhalation för 10,32 mg/m³ (6 ppm) propen under 20 minuter hade reducerade halter av näsmikrosomalt cytokrom P-450 (etmoturbinat 90% och maxilloturbinat 55%) och levermikrosomalt cytokrom P-450 (90%) jämfört med kontroller och denna minskning reducerades ytterligare vid inhalation av 1 032 mg/m³ (600 ppm) propen under 20 minuter, d.v.s. etmoturbinat till 60%, maxilloturbinat till 41% och lever till 70% av kontrollvärdena. Efter 6 timmars exponering för den lägre koncentrationen kvarstod cytokrom P-450 nivåerna på en reducerad nivå i maxilloturbinat och lever (45% respektive 85%) medan cytokrom P-450 halten ökade till 120% av kontrollvärdet i etmoturbinat. Efter 6 timmars exponering för den högre koncentrationen var cytokrom P-450 nivåerna förhöjda i maxilloturbinat och lever till 120% respektive 135%, medan cytokrom P-450 halten i etmoturbinat var reducerad till 90% av kontrollvärdet. Se även tabell 6.

Hos Sprague Dawley råttor som exponerats för 86 000 mg/m³ propen under 2 respektive 4 timmar observerades inga hepatotoxiska effekter. Förbehandling av råttorna med PCB (allmänt förekommande miljöförorening) följt av propen-exponering gav upphov till en minskning av halten levercytokrom P-450 jämfört med kontrollnivåer (PCB, ingen propen) och effekten var mer markant efter 4 timmars propen-exponering än efter 2 timmars propen-exponering (70). Se tabell 6.

Råttor och möss som exponerades under 14 dagar för 1075-17200 mg/m³ propen visade inga tecken på toxicitet (näshålan studerades också). Det gjorde inte heller råttor som exponerats för 1031 eller 2062 mg/m³ propylenoxid via inhalation under 30 dagar eller 4124 mg/m³ propylenoxid under åtta dagar (p.g.a.

hög dödlighet) och sedan studerades under resten av livet. Inga nästumörer observerades. Dock hade två råttor i mellankoncentrationen lungadenom (85).

11.2 Långtidsexponeringar

I de tre långtidsexponeringsstudierna med Sprague Dawley råttor och Swiss möss har inga negativa effekter observerats förutom en svag ökning av mortaliteten, medan F344 råttor och B6C3F₁ möss som exponerats för liknande propen-koncentrationer visade en del dosrelaterade effekter.

Exponering via inhalation för 344, 1720 eller 8600 mg/m³ propen under 104 veckor (Sprague Dawley råttor) eller 78 veckor (Swiss möss) orsakade ingen ökning av någon av de tumörtyper som studerades, inklusive hjärntumörer, och propen-exponeringen påverkade inte heller överlevnaden hos honråttor och honmöss. Däremot ökade mortaliteten hos hanråttor vid både 1720 och 8600 mg/m³ och hos hanmöss var mortaliteten något förhöjd vid 8600 mg/m³ (inga data givna). Inga propen-relaterade kliniska effekter observerades i någon av stammarna (15, 58).

Exponering av F344 råttor och B6C3F₁ möss för 8600 eller 17200 mg/m³ propen, via inhalation, orsakade inga propen-relaterade kliniska tecken i någon av stammarna, och inga neoplastiska förändringar observerades i näshålligheten. Däremot observerades tre typer av icke-neoplastiska förändringar i näshålan hos F344 råttor; skvamös metaplasi, epitelhyperplasi och inflammatoriska förändringar. Det förekom en statistiskt signifikant ökning av skvamös metaplasi hos råttor (båda könen) efter exponering för 8600 mg/m³, men endast hos honråttor vid 17200 mg/m³. Epitelhyperplasi var signifikant förhöjd (p<0,05 vs kontroller) i honråttor som exponerats för den höga propen-koncentrationen, med en liten, icke-signifikant ökning (vs kontroller) vid den lägre koncentrationen. En förhöjd förekomst (p<0,05 vs kontroller) av inflammatoriska förändringar observerades hos hanråttor, även om ökningen var statistiskt signifikant endast vid den lägre exponeringsnivån. Hos honråttor av F344 stammen observerades inga negativa trender i förekomsten av tyreoidea C-celldenom, eller C-celldenom och C-celldencarcinom kombinerat, men en positiv trend i förekomsten av C-celldencarcinom. Eftersom C-celldencarcinom tycks representera ett kontinuerligt spektrum av progressiva skador hos råttor, kombinerades dessa tre, varvid den tidigare observerade negativa trenden försvann. Inga förändringar observerades i tyreoideakörtelns patologi i F344 råttor (hanar). I B6C3F₁ mössen förorsakade propen en signifikant (p<0,05) förhöjd incidens av kronisk fokal njurinflammation hos han- och honmöss som exponerats för propen-koncentrationerna 8 600 eller 17 200 mg/m³. Både förhöjda och reducerade tumörresponsen observerades i B6C3F₁ möss. Signifikanta (p<0,05) positiva trender observerades i förekomsten av honmöss med hemangiosarkom eller hemangiosarkom och hemangiom kombinerat, men incidenserna i de höga koncentrationsgrupperna var inte signifikant högre än vad som observerats bland kontrollerna. Ingen skillnad i dessa tumörtyper observerades mellan exponerade hanmöss och kontroller. Stromala polyper i endometriet i livmodern förekom med en signifikant (p<0,05)

positiv koncentrationsresponstrend hos honmössen. Incidensen av denna skada i den högre koncentrationsgruppen var emellertid inte signifikant skild från den i kontrollgruppen. Det förekom en signifikant ($p < 0,05$) negativ koncentrationsresponstrend i incidensen av hepatocellulärt adenom och alveolärt/bronkiolärt carcinom hos hanrättor som exponerats för den låga propen-koncentrationen. Kontrollnivån för alveolära/bronkiolära tumörer i denna studie var emellertid avsevärt mycket högre än den historiska kontrollnivån som observerats i NTPs testningsprogram för carcinogenicitet, vilket gör att den biologiska signifikansen av dessa resultat är tveksamma (68, 75). Se även tabellerna 7 och 8.

Exponering av F344 rättor och B6C3F₁ möss för 474 eller 948 mg/m³ propylenoxid, via inhalation, under 103 veckor orsakade en dosrelaterad ökning av incidensen rhinit hos båda stammarna. Vid exponering för den höga propylenoxid-koncentrationen observerades neoplastiska skador i näshåligheten i båda stammarna, liksom även en signifikant ($p < 0,05$) incidens av hemangiom och hemangiosarkom i näshåligheten hos mössen. Papillära adenom i näshåligheten ökade ($p = 0,037$ med trendtest) hos F344 rättor av båda könen som exponerats för den höga koncentrationen. Inga primära tumörer förekom i näshålan i den låga koncentrationsgruppen. Den kombinerade incidensen av C-celladenom och C-cellcarcinom i tyreoida var signifikant förhöjd hos honrättorna. Samma överlevnadstid observerades både för exponerade och icke-exponerade rättor. Bland de möss som exponerats för 948 mg/m³ propylenoxid, observerades ett skvamöst cellcarcinom, ett papillom och ett adenocarcinom i näshålan. Den kombinerade incidensen av hemangiom och hemangiosarkom i näshåligheten var signifikant förhöjd hos både han- och honmöss. Inflammation av det respiratoriska epiteliet och skvamös metaplasi observerades. Tre högkoncentrations-hanar och honmöss uppvisade fokal angietaktis i de submukösa turbinatkärlen. Överlevnaden till slutet av experimentet reducerades hos både han- och honmöss (68, 77).

Hos rättor som exponerats för 71,1, 237 eller 711 mg/m³ propylenoxid under 124 veckor (Wistar) och 237 eller 711 mg/m³ propylenoxid under 104 veckor (F344) var incidensen bröstkörteltumörer signifikant högre hos hon rättor av Wistarstammen, som exponerats för den höga koncentrationen, medan en dosberoende förhöjd incidens av inflammatoriska skador observerades i det respiratoriska systemet hos F344 rättor. Incidensen av degenerativa och hyperplastiska förändringar i näsmukosan var förhöjd i alla behandlingsgrupper jämfört med kontroller. Tre maligna tumörer observerades i näshålan hos behandlade hanar. Fyra hanrättor i den höga koncentrationsgruppen hade carcinom i larynx eller farynx, trakea eller lungor. Två F344 rättor i den höga koncentrationsgruppen utvecklade adenom i näshåligheten. Adrenal feokromocytomas utvecklades i både lågkoncentration- och högkoncentrationsrättor. Mortaliteten ökade bland propylenoxid-exponerade rättor och effekten var signifikant i den höga koncentrationsgruppen (51, 55).

Ökningen av bröstkörteltumörer som observerats av Kuper och medarbetare (51), förekom mot slutet av deras studie, vilken spände över 119 veckor. Denna sena respons skulle kunna vara en förklaring till att inga bröstkörteltumörer

observerades i studierna av Lynch och medarbetare (55) och Renne och medarbetare (77), vilka avslutade sina studier efter 104 veckor. Vidare användes olika stammar vilket kan vara ytterligare en orsak till skillnaden i resultat. Exponering för propylenoxid ökade incidensen av degenerativa och hyperplastiska förändringar i näsmukosan i alla behandlade grupper jämfört med kontroller. Svårighetsgraden för dessa förändringar påverkades inte i någon större utsträckning under studiens gång.

Sammanfattningsvis kan sägas: Inhalation av propen på kronisk basis gav upphov till icke-neoplastiska toxiska förändringar i näshåligheten hos rättor (epitelhyperplasi, skvamös metaplasi och inflammatoriska förändringar) men inte hos möss (68, 75).

Hos hanmöss ökade däremot incidensen av kronisk, fokal njurinflammation och bland honmössen ökade endometriets stromala polyper i livmodern. Även hemangiosarkom samt hemangiosarkom och hemangiom, kombinerat, ökade något.

Det finns vissa evidens för carcinogenicitet (68, 77) bland F344 rättor som exponerats för propylenoxid, vilket indikerats av en förhöjd incidens av papillärt adenom i näsepitelet hos rättor av båda könen. Det finns klara evidens för carcinogenicitet (68, 77) hos propylenoxid-exponerade möss, vilket indikeras av ökade incidenser av hemangiom och hemangiosarkom i näshålan. Exponering för propylenoxid orsakade också suppurativ inflammation, hyperplasi och skvamös metaplasi i näsepitelet hos rättor samt inflammation hos möss.

12. Tidigare utvärderingar av (inter)nationella organ

Propen och propylenoxid har utvärderats ur omgivningshygienisk aspekt i Sverige (104, 105, 106). Cancer ansågs vara den kritiska effekten för riskvärdering. En kvantitativ riskvärdering gjordes med hjälp av en säkerhetsfaktormodell, vilket gav en lågrisknivå (livstidsrisk på 1 på 10⁵) på 200 ppb. Rad-ekvivalens och kvantitativ cancerrisikuppskattning för propylenoxid gav en lågrisknivå på 1-10 ppb under förutsättning att ungefär 10% av inandad propen metaboliseras till propylenoxid i människan. Författarna föreslog att det högre värdet skulle användas. De påpekade emellertid att beräkningarna var baserade på mycket svaga antaganden (104). Vidare bör noteras att dessa data är beräknade för en daglig livstidsexponering på 24 timmar.

EPA (22, 23) har gjort en kvantitativ cancerrisikuppskattning för propylenoxid, baserat på en dos (952 mg/m³), som gav en ökning av hemangiom och hemangiosarkom i näshålan hos möss som exponerats i NTP-studien (68). EPAs "multi-stage" modell gav en "unit risk" på $3,7 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$, vilket motsvarar 1×10^{-5} m³ per 2,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ eller 1,1 ppb.

Propen och propylenoxid har nyligen utvärderats av IARC (37, 38) med avseende på potentiell carcinogenicitet. IARCs slutsats är att det finns "otillräckliga evidens för propen-carcinogenicitet hos försöksdjur och människa". D.v.s. "propen kan inte klassificeras med avseende på carcinogenicitet hos människa

(Grupp 3)". Propylenoxid degraderades från grupp 2A till 2B ("propylenoxid är möjligen carcinogen för människa") på grund av otillräckliga genotoxicitetsdata. Utvärderingen var baserad på "otillräckliga evidens hos människa för propylenoxids carcinogenicitet" och "tillräckliga evidens hos försöksdjur för propylenoxids carcinogenicitet". Som jämförelse kan nämnas att även data för eten, som utvärderades vid samma möte, bedömdes ge otillräckliga evidens hos människa och försöksdjur för etylens carcinogenicitet", d.v.s. "etylen är inte klassifierbar med avseende på carcinogen effekt hos människa (Grupp 3)". Etylenoxid uppgraderades däremot till grupp 1, d.v.s. "etylenoxid är ett humancarcinogen". Utvärderingen baserades på "begränsade evidens hos människa, samt tillräckliga evidens hos försöksdjur för etylenoxids carcinogena effekt" (36).

ACGIH och NIOSH har inte satt något hygieniskt gränsvärde för propen. Däremot har ACGIH i sin gränsvärdeslista påpekat att propen är en asphyxiant.

13. Utvärdering av hälsorisker för människa

13.1 Extra känsliga grupper

Det finns ingen specifik grupp som kan antas vara extra känslig för propen-exponering.

13.2 Utvärdering av hälsorisker

De begränsade humanstudier som finns rörande propens effekter, antyder att propen-gas inte är irriterande för hud och ögon, medan flytande propen kan orsaka frysskada. Inga toxiska effekter observerades efter korttidsexponering av arbetare. De två cancerstudierna med propen-exponerade arbetare indikerade en förhöjd risk av colorectal cancer och carcinom in situ i tjocktarmen. Emellertid gjordes inga propen-mätningar och dessutom förekom samtidig exponering för åtskilliga andra kemikalier.

De akuta toxiska effekterna som observerats i djurexperiment försvann snabbt efter avslutad exponeringen. Korttidsexponering orsakade inga toxiska effekter hos råttor och möss. Långtidsexponering gav varierande resultat. Inga signifikanta tumörincidenser observerades hos råttor i de tre studierna, medan hemangiomasarkom utvecklades hos exponerade möss. Vissa icke-neoplastiska, samt inflammatoriska förändringar observerades i näshålan hos exponerade djur.

Råttor som exponerats för propylenoxid visade en dosrelaterad ökning av rhinit, samt hos honråttor, papillära adenom i näshålan. Honråttorna uppvisade även en förhöjning av C-celledenom och C-celldcarcinom i tyreoidea, liksom även bröstkörteltumörer. Den kombinerade incidensen av hemangiomasarkom och hemangiosarkom var förhöjd hos möss som exponerats för propylenoxid.

Enligt IARC:s utvärdering (37), finns det inte tillräckliga evidens varken hos människa eller försöksdjur för en carcinogen effekt av propen. Dock metabo-

liserar propen, in vivo, huvudsakligen via propylenoxid, och det finns flera studier som visar på förekomsten av hydroxypropyladdukter i hemoglobin hos människa samt i hemoglobin och DNA från försöksdjur som exponerats för propylenoxid via inhalation. Evidensen för den carcinogena effekten av propylenoxid hos människa är inadekvata, men det finns tillräckliga evidens för en carcinogen effekt av propylenoxid hos djur. Trots degraderingen av propylenoxid i sin senaste utvärdering (38, 39), bedömer IARC ändå propylenoxid såsom ett möjligt carcinogen för människa.

Törnqvist och Ehrenberg (92, 94, 95, 96, 97, 99) har kalkylerat cancerrisken p.g.a. propen-exponering genom att använda sin riskestimering för eten som underlag. Från djurexperiment har de uppskattat att ungefär 5% av inhalerat propen metaboliserar till propylenoxid (87), vilken tycks avgiftas ungefär 4 gånger snabbare än etylenoxid i djur som exponerats för motoravgaser (101) och ungefär 20 gånger snabbare än etylenoxid hos rökare (94). De två epoxiderna är lika effektiva punktmutagener, medan däremot etylenoxid är effektivare än propylenoxid med avseende på genetiska skador som beror på rekombination (4). Baserat på dessa data, antas risken p.g.a. propylenoxid vara 5 gånger lägre än risken p.g.a. etylenoxid. Med rad-ekvivalensberäkning erhålls en livstidsrisk på 2×10^{-5} . Detta skulle motsvara en uppskattad cancerrisk i Sverige, p.g.a. propen i tätortsluften, till 5 cancerfall/år vid en genomsnittlig exponeringsnivå på 2,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Uppskattningen är baserad på 24 timmars exponering. Motsvarande data för etylen ger 30 cancerfall/år vid en genomsnittlig exponeringsnivå på 1,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Vid fastställande av hygieniskt gränsvärde för propen bör man således ha i åtanke det faktum att arbetare som yrkesmässigt exponeras för propen, även dagligen exponeras för propen som förorening i utomhusluft.

13.3 Vetenskaplig grund för ett hygieniskt gränsvärde

Med de data som finns tillgängliga är det inte möjligt att utesluta att propen kan vara ett mycket svagt carcinogen. Således bör cancer betraktas som den kritiska effekten vid fastställande av hygieniska gränsvärden.

14. Forskningsbehov

För att bedöma cancerrisker p.g.a. propen i arbetsmiljön, är kunskap om måldosen viktig. Dos definieras här som tidsintegralen för koncentrationen i målvävnaden. In vivo doser från kroniska eller intermittenta propen-exponeringar kan bestämmas med hjälp av etablerade "steady-state" nivåer av makromolekyl (Hb)-addukter med den reaktiva metabolite 1, d.v.s. propylenoxid. Mätningen av Hb-addukter bör därför göras på människor som exponerats för propen under olika långa tidsperioder. Vidare bör noggrant genomförda epidemiologiska studier utföras i vilka exponeringsnivåerna är noggrant uppmätta. Studierna på människa bör lämpligtvis kombineras med Hb- och DNA-adduktstudier på försöksdjur. Reproduktiva och utvecklingstoxiska effekter p.g.a. av propen-exponering bör

studeras vidare, särskilt i ljuset av den observerade effekten på antalet corpora lutea, implantationer och levande foster, som har observerats hos propylenoxid-exponerade råttor. propen-exponering i sig orsakade inte några hepatotoxiska effekter hos försöksdjur. Hos råttor uppstod däremot akuta hepatotoxiska effekter vid propen-exponering av råttor som förbehandlats med den allmänt förekommande miljöföroreningen PCB. Interaktionen mellan propen och andra kemikalier med liknande aktivitet som PCB bör därför studeras vidare.

15. Sammanfattning

Propen är en viktig industrikemikalie, som även förekommer som förorening i tätortsluft och cigarettök. propen metaboliseras till propylenoxid, som binder till makromolekyler, såsom hemoglobin och DNA. Propen är ett asfyxiant. Det finns få humandata. Inhalation av propen under lång tid ger upphov till icke-neoplastiska toxiska förändringar i näshålan hos råttor, men inte hos möss. Hos hanmöss ökade incidensen av kronisk fokal njurinflammation. Hos honmöss ökade antalet polyper i livmoderslemhinnan, samt i mindre utsträckning även hemangiosarkom samt hemangiosarkom och hemangiom kombinerat. Det finns få data om potentiella hälsorisker för människa vid inandning av propen. Eftersom metaboliten, propylenoxid, är carcinogen i försöksdjur, kan man för närvarande inte utesluta att propen kan ge upphov till cancer.

Nyckelord: Cancer, genotoxicitet, hygieniskt gränsvärde, icke-neoplastiska effekter, propen, propylenoxid.

En engelsk version finns publicerad i *Arbete och Hälsa* 1995:7; 1-38.

16. Referenser

1. ACGIH. *Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 1994-95*. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1994.
2. Acquavella J, Douglass T, Phillips S. Evaluation of excess colorectal cancer incidence among workers involved in the manufacture of polypropylene. *J Occup Med* 1988;30:438-442.
3. Acquavella JF, Owen C, Bird M, Yarborough C, Lynch J. An adenomatous polyp case-control study to assess occupational risk factors following a workplace colorectal cancer cluster. *Am J Epidemiol* 1991;133:357-367.
4. Agurell E, Cederberg H, Ehrenberg L, Lindahl-Kiessling U, Rannug U, Törnqvist M. Genotoxic effects of ethylene oxide and propylene oxide: A comparative study. *Mutat Res* 1991;250:229-237.
5. Altshuler A. Review: natural volatile organic substances and their effect on air quality in the United States. *Atmos Environ* 1983;17:2131-2165.
6. Amore JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983;3:272-290.
7. Anlauf K, Boutenheim J, Brice K, et al. Measurement of atmospheric aerosols and photochemical products at a rural site in SW Ontario. *Atmos Environ* 1985;19:1859-1870.
8. Aronian P, Scheff P, Wadden R. Wintertime source-reconciliation of ambient organics. *Atmos Environ* 1989;23:911-920.
9. Bailey J, Gunary K, Schmidl B, Williams M. Speciated hydrocarbon emissions from vehicles operated over the normal speed range on the road. *Sci Total Environ* 1990;93:199-206.
10. Bailey J, Schmidl B, Williams M. Speciated hydrocarbon emissions from vehicles operated over the normal speed range on the road. *Atmos Environ* 1990;24A:43-52.
11. Barrefors G, Petersson F. Volatile hazardous hydrocarbons in a Scandinavian urban road tunnel. *Chemosphere* 1992;25:691-696.
12. Becka M, Bolt HM, Urler W. Statistical analysis of toxicokinetic data by nonlinear regression (example: Inhalation pharmacokinetics of propylene). *Arch Toxicol* 1992;66:450-453.
13. Bos R, Guicherit R, Hoogeveen A. Distribution of some hydrocarbons in ambient air near Delft and the influence on the formation of secondary air pollutants. *Sci Total Environ* 1977;7:269-281.
14. Braddock J, Bradow R. *Emission patterns of diesel-powered passenger cars*. Warrendale, Pa, Society of Automotive Engineers, Inc., 1975 (Paper No 750682).
15. Ciliberti A, Maltoni C, Perino G. Long-term carcinogenicity bioassays on propylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss mice. *Ann NY Acad Sci* 1988;534:235-45.
16. Colbeck I, Harrison R. The concentrations of specific C₂-C₆ hydrocarbons. *Atmos Environ* 1985;19:1899-1904.
17. Conolly RB, Osimitz TG. Mixed function oxidase system inducers and propylene hepatotoxicity. *Toxicologist* 1981;1:406.
18. Eason-Brown W. Experiments with anesthetic gases propylene, methane, dimethyl-ether. *J Pharmacol Exp Ther* 1924;23:485-496.
19. Ehrenberg L, Törnqvist M. *Småskalig vedeldning och cancerrisker*. Kunskapsseminarium. Solna, Naturvårdsverket, 1993 (Rapport 4224). In Swedish.
20. Eide I, Hagemann R, Zahlsen K, et al. Uptake, distribution, and formation of hemoglobin and DNA adducts after inhalation of C₂-C₈ 1-alkene (olefins) in the rat. *Carcinogenesis* 1995. In press.
21. Eisele P, Killpack R, ed. Propene. In: Elvers B, Hawkins S, Russey W, Schulz G, eds. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry: Vol. A22*. 5th ed. New York: VCH Publishers, 1993:211-222.
22. EPA/OTS. *Final statement to international joint study group on the long-term effects of propylene*. Environment Protection Agency/OTS doc FY1-OTS-0681-0116: Bologna Tumour CTR/Inst Oncolo.
23. EPA/OTS. *Photochemical reactivity of trichloroethylene and other chlorinated solvents in the presence of other organic materials in a simulated atmospheric environment as related*. Environment Protection Agency/OTS doc 878211062.
24. Farmer P, Bailey E, Gorf S, et al. Monitoring human exposure to ethylene oxide by the determination of hemoglobin adducts using gas chromatography-mass spectrometry. *Carcinogenesis* 1986;7:637-640.
25. Farooqi Z, Törnqvist M, Ehrenberg L, Natarajan AT. Genotoxic effects of ethylene oxide and propylene oxide in mouse bone marrow cells. *Mutat Res* 1993;288:223-228.
26. Filser JG, Bolt HM. Exhalation of ethylene oxide by rats on exposure to ethylene. *Mutat Res* 1983;120:57-60.
27. Frostling H, Hoff A, Jacobsson S, Pfäffli P, Vainotalo S, Zitting A. Analytical, occupational and toxicological aspects of the degradation products of polypropylene plastics. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:163-169.
28. Giannovario JA, Grob R, Rulon P. Analysis of trace pollutants in the air by means of cryogenic gas chromatography. *J Chromatogr* 1976;121:285-294.
29. Golka K, Peter H, Denk B, Filser JG. Pharmacokinetics of propylene and its reactive metabolite PO in Sprague Dawley rats. *Arch Toxicol* 1989;Suppl 13:240-242.
30. Granath F, Ehrenberg L, Törnqvist M. Degree of alkylation of macromolecules in vivo from variable exposure. *Mutat Res* 1992;284:297-306.
31. Granath F, Rohlén O, Göransson C, Hansson L, Magnusson A-L, Törnqvist M. Relationship between dose in vivo of ethylene oxide and exposure to ethene studied in exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1995. Accepted.
32. Grosjean D, Fung K. Hydrocarbons and carbonyls in Los Angeles air. *J Air Pollut Control Assoc* 1984;34:537-543.
33. Hardin B, Niemeier R, Sikov M, Hackett P. Reproductive-toxicologic assessment of the epoxides ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide, and styrene oxide. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:94-102.
34. Hov Ø, Schmidbauer N, Oehme M. C₂-C₅ hydrocarbons in rural south Norway. *Atmos Environ* 1991;25A:1981-1999.
35. Högstäd B, Bergmark E, Törnqvist M, Osterman-Golkar S. Chromosomal aberrations and micronuclei in lymphocytes in relation to alkylation of hemoglobin in workers exposed to ethylene oxide and propylene oxide. *Hereditas* 1990;113:133-138.
36. IARC. Ethylene oxide. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human: Some Industrial Chemicals*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994;60:73-161.
37. IARC. Propylene. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human: Some Industrial Chemicals*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994;60:161-181.
38. IARC. Propylene oxide. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human: Some Industrial Chemicals*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994;60:181-215.

39. IARC. Propylene oxide (Group 2 A). In: *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs volumes 1-42*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987, Suppl 7: 328-329.
40. Jankovic J, Jones W, Burkhardt J, Noonan G. Environmental study of firefighters. *Ann Occup Hyg* 1991;35:581-602.
41. Jelles R, Burghardt E. Automatic gas chromatographic measurement of C₁-C₅ hydrocarbons in air. *Atmos Environ* 1972;6:793-805.
42. Kanakidou M, Bonsang B, Lambert G. Light hydrocarbons vertical profiles and fluxes in a French rural area. *Atmos Environ* 1989;23:921-927.
43. Katzman H, Libby W. Hydrocarbon emissions from jet engines operated at simulated high-altitude supersonic flight conditions. *Atmos Environ* 1975;9:839-842.
44. Kautiainen A, Midtvedt T, Törnqvist M. Intestinal bacteria and endogenous production of malonaldehyde and alkylators in mice. *Carcinogenesis* 1993;14:2633-2636.
45. Kautiainen A, Törnqvist M. Monitoring exposure to simple epoxides and alkenes through gas chromatographic determination of hemoglobin adducts. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1991;63:27-31.
46. Khalil MAK, Rasmussen RA. Forest hydrocarbon emissions: relationships between fluxes and ambient concentrations. *J Air Waste Manag Assoc* 1992;42:810-813.
47. Khalil MAK, Rasmussen RA, Wang M-X, Ren L. Emissions of trace gases from Chinese rice fields and biogas generators: CH₄, N₂O, CO, CO₂, chlorocarbons, and hydrocarbons. *Chemosphere* 1990;20:207-226.
48. Kim A, Douglas L. *Gases desorbed from five coals of low gas content: Report of investigations*. Washington DC, Bureau of Mines, 1973 (7768).
49. Kreuzer L, Kenyon N, Patel C. Air pollution: sensitive detection of ten pollutants gases by carbon monoxide and carbon dioxide lasers. *Science* 1972;177:347-349.
50. Kunze K, Mangold B, Wheeler C, Beilan H, Montellano PO. The cytochrome P-450 active site. Regiospecificity of prosthetic heme alkylation by olefins and acetylenes. *J Biol Chem* 1983;258:4202-4207.
51. Kuper C, Reuzel P, Feron V, Verschuuren H. Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of propylene oxide in Wistar rats. *Fd Chem Toxic* 1988;26:159-167.
52. Lamontagne R, Smith W, Swinnerton J. C1-C3 hydrocarbons and chlorophyll a concentrations in the equatorial Pacific Ocean. In: Gibb T, ed. *Analytical Methods in Oceanography, Advances in Chemistry Series, Vol 147*. Washington DC: American Chemical Society, 1975: 163-171.
53. Leigh D, Lynaugh N. Qualitative and quantitative analysis of dissolved gas by gas chromatography-mass spectrometry. *Adv Mass Spectrom* 1974;6:463-470.
54. Lightman P, Kallend A, Marsh A, Jones B, Penkett S. Seasonal variation of hydrocarbons in the free troposphere at mid-latitudes. *Tellus* 1990;42B:408-422.
55. Lynch DW, Lewis TR, Moorman WJ, et al. Sister-chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes from monkeys exposed to ethylene oxide and propylene oxide by inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;76:85-95.
56. Löfgren L, Petersson G. Proportions of volatile hazardous hydrocarbons in vehicle-polluted urban air. *Chemosphere* 1992;24:135-140.
57. Löfroth G, Burton RM, Forehand L, et al. Characterization of environmental tobacco smoke. *Environ Sci Technol* 1989;23:610-614.
58. Maltoni C, Ciliberti A, Carretti D. Experimental contributions in identifying brain potential carcinogens in the petrochemical industry. *Ann NY Acad Sci* 1982;381:216-249.
59. Maples KR, Dahl AR. Blood levels of propylene oxide during propylene inhalation and effect on hepatic and nasal cytochrome P-450 concentrations. *Drug Metabol Disp* 1991;19:835-837.
60. Maples KR, Dahl AR. Levels of epoxides in blood during inhalation of alkenes and alkene oxides. *Inhal Toxicol* 1993;5:43-54.
61. McGregor D, Brown AG, Cattanaeh P, et al. Responses of the L5178Y mouse lymphoma forward mutation assay: V. Gases and vapors. *Environ Mol Mutagen* 1991;17:122-129.
62. Middleton P, Stockwell WR, Carter WPL. Aggregation and analysis of volatile organic compound emissions for regional modeling. *Atmos Environ* 1990;24A:1107-1133.
63. Mowrer J, Lindsog A. Automatic unattended sampling and analysis of background levels of C₂-C₅ hydrocarbons. *Atmos Environ* 1991;25A:1971-1979.
64. Netravalkar AJ, Rao A. Seasonal variations in the concentrations of ethylene, acetylene and propylene at Trombay, Bombay. *Sci total Environ* 1984;35:33-40.
65. NIOSH. *Recommendations for Occupational Safety and Health*. Cincinnati OH: National Institute for Occupational Safety and Health, 1992 (Publication no 92-100).
66. NIOSH. Environmental study of firefighters. *Ann Occup Hyg* 1991;35:581-602.
67. NIOSH. Properties of 220 Rn progeny (212Pb) in the presence of trace gases. *Sci Total Environ* 1992;112:251-262.
68. NTP. *Toxicology and carcinogenesis studies of propylene in F 344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)*. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program, 1985 (Technical Report Series 1985:272).
69. O'Mara M. The combustion products from synthetic and natural products-Part 1: Wood. *J Fire Flammability* 1974;5:34-53.
70. Osimitz T, Conolly R. Mixed function oxidase system induction and propylene hepatotoxicity. *J Toxicol Environ Health* 1985;15:39-49.
71. Osterman-Golkar S, Bailey E, Farmer P, Gorf S, Lamb J. Monitoring exposure to propylene oxide through the determination of hemoglobin alkylation. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:99-102.
72. Pero R, Brygelsson T, Widegren B, Högstedt B, Welinder H. A reduced capacity for unscheduled DNA synthesis in lymphocytes from individuals exposed to propylene oxide and ethylene oxide. *Mutat Res* 1982;104:193-200.
73. Persson K-A, Berg S. Automatic determination of selected C₂-C₄ hydrocarbons in urban air by solid sorbent sampling and gas chromatography. *Chromatographia* 1989;27:55-59.
74. Purohit V, Orzel RA. Polypropylene: a literature review of the thermal decomposition products and toxicity. *J Am Coll Toxicol* 1988;7:221-242.
75. Quest JA, Tomaszewski JE, Haseman JK, Boorman GA, Douglas JF, Clarke WJ. Two-year inhalation toxicity study of propylene in F344/N rats and B6C3F₁ mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;76:288-295.
76. Rao AMM, Netravalkar AJ, Arora PK, Vohra KG. Determination of ethylene and other reactive hydrocarbons in the atmospheric air at Trombay, Bombay by gas chromatography using a chemiluminescent detector. *Atmos Environ* 1983;17:1093-1097.
77. Renne R, Giddens W, Boorman G, Kovatch R, Haseman J, Clarke W. Nasal cavity neoplasia in F344/N rats and (C57BL/6XC3H)F1 mice inhaling propylene oxide for up to two years. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:573-582.
78. Rockkind M. Infrared analysis of multicomponent gas mixtures. *Anal Chem* 1967;39:567-574.
79. Rudolph J, Koppmann R, Johnen F-J, Khedim A. *The distribution of light nonmethane hydrocarbons in the troposphere and their potential impact on photochemical ozone formation*. Hampton, VA: A. DEEPAK Publishing, 1989:561-564.

80. Satsumabayashi H, Kurita H, Chang Y-S, Carmichael G, Ueda H. Diurnal variation of OH radical and hydrocarbons in a polluted air mass during long-range transport in central Japan. *Atmos Environ* 1992;26A:2835-2844.
81. Schoenberg MR, Bliessner JW, Papadopoulos CG. Propylene. In: Mark HF, Othmer DF, Overberger CG, Seaborg GT, Grayson M, eds. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology Vol 19*. 3rd ed. New York: John Wiley, 1982: 228-246.
82. Segerbäck D, Nilsson R, Osterman-Golkar S, Molholt B. Human cancer risk assessment of propylene oxide based on determination of tissue dose in experimental animals. *Fresenius Envir Bull* 1992;1:143-150.
83. Segerbäck D, Osterman-Golkar S, Molholt B, Nilsson R. In vivo tissue dosimetry as a basis for cross-species extrapolation in cancer risk assessment of propylene oxide. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994;20:1-14.
84. Seinfeld J. Urban pollution: state of the science. *Science* 1989;243:745-752.
85. Sellakumar A, Snyder C, Albert R. Inhalation carcinogenesis of various alkylating agents. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:285-289.
86. Stephenson F. *Properties and essential information for safe handling and use of propylene*. Manufacturing Chemists Association, 1974 (Chemical Safety Data Sheet SD-59).
87. Svensson K. *Studies of vinylchloride, urethane, 1,2-dichloroethane and propene with respect to metabolism, covalent binding to macromolecules and genotoxic risks*. PhD Thesis. Stockholm University, 1988.
88. Svensson K, Olofsson K, Osterman-Golkar S. Alkylation of DNA and hemoglobin in the mouse following exposure to propene and propylene oxide. *Chem Biol Interact* 1991;78:55-66.
89. Svensson K, Osterman-Golkar S. Kinetics of metabolism of propene and covalent binding to macromolecules in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;73:363-72.
90. Swinnerton J, Lamontagne R. Oceanic distribution of low-molecular-weight hydrocarbons. Baseline measurements. *Environ Sci Technol* 1974;8:657-663.
91. Tille K, Savelsberg M, Bäckmann K. Airborne measurements of nonmethane hydrocarbons over western Europe: vertical distributions, seasonal cycles of mixing ratios and source strengths. *Atmos Environ* 1985;19:1751-1760.
92. Törnqvist M. Is ambient ethene a cancer risk factor? *Environ Health Perspect* 1994;102:157-160.
93. Törnqvist M, Almberg JG, Bergmark EN, Nilsson S, Osterman-Golkar SM. Ethylene oxide doses in ethene-exposed fruit store workers. *Scand J Environ Health* 1989;15:436-438.
94. Törnqvist M, Ehrenberg L. Approaches to risk assessment of automotive engine exhausts. In: Väinö H, Sorsa M, McMichael AJ, eds. *Complex Mixtures and Cancer Risks*. International Agency for Research on Cancer, Lyon: IARC Scientific Publications Vol 104, 1990.
95. Törnqvist M, Ehrenberg L. On cancer risk estimation of urban air pollution. *Environ Health Perspect* 1994;102(Suppl. 4):173-181.
96. Törnqvist M, Ehrenberg L. Risk assessment of urban air pollution. *Pharmacogenetics* 1992;2:297-303.
97. Törnqvist M, Hindsø Landin H. Hemoglobin adducts for in vivo dose monitoring and cancer risk estimation. *J Occup Environ Med* 1995. In press.
98. Törnqvist M, Gustafsson B, Kautiainen A, Harms-Ringdahl M, Granath F, Ehrenberg L. Unsaturated lipids and intestinal bacteria as sources of endogenous production of ethene and ethylene oxide. *Carcinogenesis* 1989;10(1):39-41.
99. Törnqvist M, Kautiainen A. Adducted proteins for identification of endogenous electrophiles. *Environ Health Perspect* 199;99:39-44.
100. Törnqvist M, Kautiainen A. Epoxide adducts to N-terminal valine of hemoglobin. *Methods in Enzymology* 1994;231:650-657.
101. Törnqvist M, Kautiainen A, Gatz RN, Ehrenberg L. Hemoglobin adducts in animals exposed to gasoline and diesel exhausts. I. Alkenes. *J Appl Toxicol* 1988;8:159-170.
102. Uno I, Wakamatsu S, Wadden R, Konno S, Koshio H. Evaluation of hydrocarbon reactivity in urban air. *Atmos Environ* 1985;19:1283-1293.
103. Vancura V, Stotzky G. Gaseous and volatile exudates from germinating seeds and seedlings. *Can J Bot* 1976;54:518-532.
104. Victorin K. *Uppdaterad hälsoriskbedömning av etenoxid, eten och propen*. Insitutet för miljömedicin, Stockholm 1992:1-42.(IMM-rapport 8/92) In Swedish.
105. Victorin K, Stahlberg M. A method for studying the mutagenicity of some gaseous compounds in *Salmonella typhimurium*. *Environ Mol Mutagen* 1988;11:65-77.
106. Victorin K, Stahlberg M. Mutagenic activity of ultraviolet-irradiated mixtures of nitrogen dioxide and propene or butadiene. *Environ Res* 1989;49:271-82.
107. Westberg H, Rasmussen R, Holdren M. Gas chromatographic analysis of ambient air for light hydrocarbons using a chemically bonded stationary phase. *Anal Chem* 1974;46:1852-1854.

Appendix

Tillåtna eller rekommenderade högsta halter av propen i luften

Land	ppm	mg/m ³	Kommentarer	År	Ref.
Danmark	-	-		1994	1
Finland	-	-		1993	2
Island	-	-		1989	3
Nederländerna	-	-		1994	4
Norge	-	-		1994	5
Serige	-	-		1993	6
USA (ACGIH)	-	-	enkel asfyxiant	1994-95	7
(NIOSH)	-	-		1993-94	8

Referenser

1. *Gränsvärder for stoffer og materialer*. København: Arbejdstilsynet, 1994 (At-anvisning Nr.3.1.0.2).
2. *HTP-värden 1993*. Tammerfors: Arbetsministeriet, 1993 (Säkerhetsmeddelande 25). ISBN 951-47-8343-3.
3. *Mengunarmörk og adgerdir til ad draga úr mengun*. Skrá yfir mengunarmörk. Reykjavík: Vinnuefirlit Ríkisins, 1989.
4. *De Nationale MAC-lijst 1994*. Den Haag: 1994 (Arbeidsinspectie P 145). ISBN 90-399-0600-9.
5. *Administrative normer for forurensinger i arbeidsatmosfaere*. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Oslo: Direktoratet for arbeidstilsynet, 1994 (Bestillingsnr. 361).
6. *Hygieniska gränsvärden*. Stockholm: Arbetarskyddsstyrelsen, 1993 (AFS 1993:9). ISBN 91-7930-046-4.
7. *Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1994-95*. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1994. ISBN 1-882417-06-2.
8. *Rules and Regulations. Federal Register Vol.58*. Washington: US Government, 1993.

Cyanoakrylater

Johan Montelius

Arbetslivsinstitutet
S-171 84 Solna
Sverige

Innehållsförteckning

1. Inledning
 2. Kemi och Egenskaper
 - 2.1. Kemiska och fysikaliska data
 - 2.2. Syntes
 - 2.3. Polymerisering och bindning
 - 2.4. Nedbrytning
 - 2.5. Tillsatser i limformuleringar
 3. Förekomst, Produktion och Användning
 4. Yrkesexponering
 5. Insamling och Analys av substanser på arbetsplatser
 6. Upptag, Fördelning, Biotransformation och Eliminering
 7. Toxicitetsmekanismer
 - 7.1. Bakteriella egenskaper
 8. Toxikologi
 - 8.1. Generell toxikologi
 - 8.2. Lokal toxicitet i olika vävnader
 - 8.3. Perifer neuropati
 - 8.4. Reproduktions- och utvecklingstoxicitet
 9. Irritations- och Sensibiliseringsegenskaper
 - 9.1. Irritation
 - 9.2. Hudsensibilisering (typ IV-allergi)
 - 9.3. Respiratorisk sensibilisering (typ I-allergi) och astma
 10. Långtidstoxicitet
 11. Mutagenicitet
 12. Carcinogenicitet
 13. Oavsiktlig sammanlimning av hud och slemhinnor
 14. Dos-effekt- och dos-responssamband
 15. Tidigare utvärderingar av (inter)nationella organ
 16. Utvärdering av hälsorisker
 - 16.1. Högriskgrupper
 - 16.2. Bedömning av hälsorisker
 - 16.3. Vetenskaplig grund för gränsvärden i arbetsmiljön
 17. Behov av forskning
 18. Sammanfattning
 19. Referenser
 20. Använda databaser
- Appendix

1. Inledning

Cyanoakylater syntetiserades för första gången av Aris 1949 (7) men det var inte förrän på tidigt femtiotal som Coover och medarbetare vid Tennessee Eastman Companys laboratorier av en slump upptäckte ämnesgruppens egenskaper som klister. Vid undersökning av en rad polymerer, derivat av 1,1-substituerade etylen, placerade man en droppe etyl-2-cyanoakrylat av hög renhetsgrad mellan glasprismorna i en refraktometer med avsikt att mäta dess refraktiva index. Efter mätningen var prismorna omöjliga att separera och inom kort blev innebörden av detta missöde uppenbar och ett nytt sorts klister upptäckt (32, 33, 34).

Cyanoakrylatklistret Eastman 910[®] (metyl-2-cyanoakrylat) introducerades som kommersiell produkt 1958 och följdes snart av andra formuleringar och homologer med längre sidokedja. Alkyl-2-cyanoakrylat bildar starka bindningar med en rad olika material, såsom gummi, olika metaller, glas, trä, plast, läder, kork, nylon, keramik, porslin m.fl., och, speciellt metyl - och etylderivaten, fick snabbt stor användning inom olika typer av industrier. Senare kom de även att marknadsföras för hushållbruk under namn som Crazy Glue[®], Super Glue[®], Miracle Glu[®], Loctite[®], Nail Glue[®] och Instant Magic[®] (34, 47).

Cyanoakrylater, då speciellt n-butyl- och isobutylderivaten, har också testats och används som kirurgiska klister inom olika kirurgiska specialiteter pga att de är biologiskt nedbrytbara och pga deras förmåga att polymerisera på fuktiga ytor, vilket möjliggör sammanfogning av hud och slemhinnor (32).

2. Kemi och egenskaper

2.1. Kemiska och fysikaliska data

Metyl 2-Cyanoakrylat (2, 24, 34, 62, 67, 106, 120, 152, 169)

CAS nr:	137-05-3
Synonymer/Handelsnamn:	Mecrylat; 2-propensyra, 2-cyano-, metyl ester; metyl 2-cyano-2-propenoat; 2-cyanoakrylsyra metyl ester; metyl α -cyanoakrylat; Eastman 910 [®] ; Cyanolit 102 [®] ; Mecrilat; Crazy Glue [®]
Formel:	C ₅ H ₅ NO ₂
Struktur:	CH ₂ =C(C≡N)CO-OCH ₃
Molekylvikt:	111,10
Ångtryck:	0,33 kPa vid 48 °C (27) <0,27 kPa vid 25 °C (34) 0,026 kPa vid 10 °C (169) 0,011 kPa vid 0 °C (169) 0,004 kPa vid -10 °C (169)
Brytningsindex (n _D ²⁵):	1,443
Specifik vikt (d ₄ ²⁷):	1,104
Smältpunkt:	2,5 °C
Flampunkt:	78 °C
Självantändningstemperatur:	468 °C
Kokpunkt:	47-49 °C vid 0,24 kPa
Omräkningsfaktor:	1 ppm = 4,53 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,22 ppm
Viskositet (Brookfield):	2,20 cP vid 25 °C
Polymerisationsvärme:	42,5 ± 0,8 kJ/mol (i vatten)
Allmän beskrivning:	Metyl-2-cyanoakrylat är en färglös, tunn vätska med skarp lukt och en luktröskel mellan 1 och 5 ppm. Den är löslig eller delvis löslig i metyletylketon, toluen, N,N-dimetylformamid, aceton och nitrometan.

Etyl 2-Cyanoakrylat (34, 67, 91, 152)

CAS nr:	7085-85-0
Synonymer/Handelsnamn:	Etyl cyanoakrylat; etyl 2-cyano-2-propenoat; 2-propensyra, 2-cyano-, etyl ester; Aron Alpha [®] ; Cyanolite 201 [®] ; Mediglu [®] ; Cyacrine [®] ; Crazy Glue [®]

Formel:	C ₆ H ₇ NO ₂
Struktur:	CH ₂ =C(C≡N)CO-OCH ₂ CH ₃
Molekylvikt:	125,12
Ångtryck:	<0,27 kPa vid 25 °C
Brytningsindex (n _D ²⁰):	1,4391
Specifik vikt (20 °C):	1,040 g/cm ²
Flampunkt:	82 °C
Självantändningstemperatur:	468 °C
Kokpunkt:	54-56 °C vid 0,35-0,40 kPa
Omräkningsfaktor:	1 ppm = 5,12 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,20 ppm
Viskositet (Brookfield):	1,86 cP vid 25 °C
Allmän beskrivning:	Klar, färglös vätska med irriterande lukt.

n-Butyl 2-Cyanoakrylat (34, 62, 91)

CAS nr:	6606-65-1
Synonymer/Handelsnamn:	2-Propensyra, 2-cyano-, butyl ester; Enbucrilate [®] ; Histoacryl [®] ; Histoacryl [®] Blue; Nexacryl [®]
Formel:	C ₈ H ₁₁ NO ₂
Struktur:	CH ₂ =C(C≡N)CO-O(CH ₂) ₃ CH ₃
Molekylvikt:	153,18
Ångtryck:	<0,27 kPa vid 25 °C
Brytningsindex (n _D ²⁰):	1,4424
Specifik vikt (20 °C):	0,989 g/cm ²
Smältpunkt:	-15 °C
Flampunkt:	85 °C
Kokpunkt:	68 °C vid 0,24 kPa
Omräkningsfaktor:	1 ppm = 6,26 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,16 ppm
Viskositet (Brookfield):	2,07 cP vid 25 °C
Allmän beskrivning:	Klar, färglös vätska med irriterande lukt

Isobutyl 2-Cyanoakrylat (23, 34)

CAS nr:	1069-55-2
Synonymer/Handelsnamn:	2-Propensyra, 2-cyano-, isobutyl ester; 2-cyano-2-propensyra 2-metylpropyl ester; 2-cyanoakryl syra isobutyl ester; Bucrylate; Bucrilate; IBC; IBCA
Formel:	C ₈ H ₁₁ NO ₂
Struktur:	CH ₂ =C(C≡N)CO-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
Molekylvikt:	153,18
Ångtryck:	<0,27 kPa vid 25 °C
Brytningsindex (n _D ²⁵):	1,4352

Specifik vikt (20 °C):	0,9954
Kokpunkt:	71-73 °C vid 0,25-0,29 kPa
Omräkningsfaktor:	1 ppm = 6,26 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,16 ppm
Viskositet (Brookfield):	2,02 cP vid 25 °C
Allmän beskrivning:	Klar, färglös vätska.

Tabell 1. Några andra cyanoakrylater (91, 158).

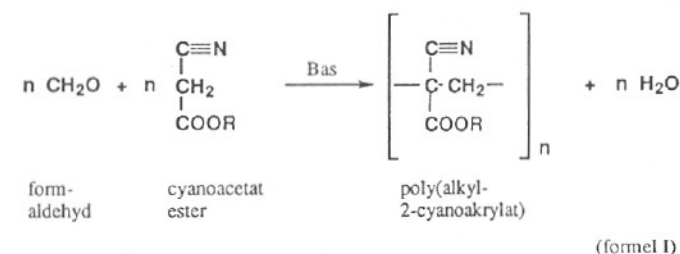
Namn	CAS nr	Molekyl- vikt	Kokpunkt (°C/kPa)
n-Propyl 2-CA ¹	6606-66-2	139	80/0,80
Isopropyl 2-CA*	10586-17-1	139	
n-Amyl 2-CA	6701-15-1	167	113/0,72
iso-Amyl 2-CA	19475-26-4	167	
n-Hexyl 2-CA	3578-06-1	181	90/0,21
n-Heptyl 2-CA	6701-16-2	195	125/0,16
n-Oktyl 2-CA	6701-17-3	209	117/0,24
n-Decyl 2-CA	3578-07-2	237	
2-Propenyl 2-CA*	7324-02-9		
Etoxyetyl 2-CA*	21982-43-4		
2,2,2-Trifluorometyl 2-CA*	23023-91-8		
2-Metoxetyl 2-CA*	27816-23-5		
2-Propensyra, 2-cyano-3,3-difenyl-, 2-etylhexyl ester*	6197-30-4		
Etanaminium, 2-((2-cyano-3-(4-(diethylamino) fenyl)-1-oxo-2-propenyl)oxy)-N,N,N-trimetyl-, klorid*	64992-16-1		

¹2-CA, 2-cyanoakrylat.

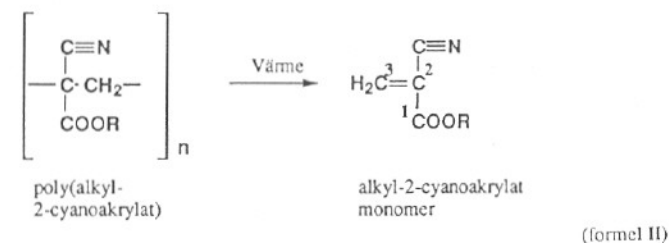
*Förutom metyl-, etyl-, n-butyl- och isobutyl-2-cyanoacrylate, har dessa 7 cyanoakrylater lagts till "the Testing Priority List" av US Environmental Protection Agency (EPA) (158), se vidare kapitel 15.

Kemiska och fysikaliska data för några cyanoakrylatpolymerer och ytterligare data för cyanoakrylatmonomerer är tillgängliga i refs. 34, 91, 101.

2.2. Syntes



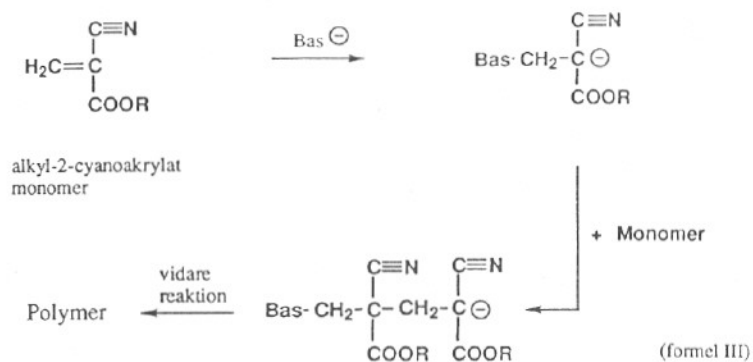
Alkyl-2-cyanoakrylaterna syntetiseras vanligtvis genom baskatalyserad kondensation av formaldehyd och cyanoacetat förestrad med en alkohol (33, 34). Detta resulterar först i polymerisering av en poly(alkylcyanoakrylat), se formel I. Sidokedjans (R) struktur ger upphov till de olika alkyl-2-cyanoakrylaterna och är beroende av vilken alkohol som använts så att metanol ger metyl-2-cyanoakrylat, etanol ger etyl 2-cyanoakrylat, osv, se kapitel 2.1. Depolymerisering genom upphettning ger upphov till bildning av alkyl-2-cyanoakrylatmonomeren, se formel II. Eftersom föroreningar hindrar polymerisering krävs rening av detta råextrakt genom destillation för att erhålla en monomer, som är tillräckligt aktiv för att användas som klister.



2.3. Polymerisering och bindning

Bindningsförmågan hos cyanoakrylater tros vara resultatet av en anjonpolymerisering som är exoterm och snabb, inom minuter eller sekunder, till och med vid rumstemperatur. Värme, extremt tryck, tillsats av lösningsmedel eller speciella katalysator krävs inte eftersom svaga baser som vatten och alkoholer, eller nukleofila grupper på proteiner, t.ex. aminer eller hydroxylgrupper, som redan finns på ytorna som skall klistras samman, initierar polymeriseringen.

Maximal effekt av dessa faktorer på polymeriseringen uppnås genom att monomeren sprids ut som en tunn film. Den mekanism för anjonpolymerisering som föreslagits (33) visas i formel III där B^- representerar den initierande, elektrondonerande basen. Reaktionen börjar genom en nukleofil attack på β -kolet (kol 3; se formel II) på cyanoakrylatmonomeren under bildande av en stabil kolanjon, som i sin tur attackerar en annan monomer. Reaktionen fortskrider genom att ytterligare monomerer adderas till den ursprungligt bildade dimeren och fortsätter till dess att huvuddelen av monomererna förbrukats. Polymeriseringen avbryts med syra och vissa sura substanser kan alltså användas som stabilisatorer, se kapitel 2.5. Trots att dessa förhindrar polymerisering under lagring sätts polymeriseringsreaktionen igång när monomeren stryks ut som en tunn film på de ytor som skall klistras (33, 34).

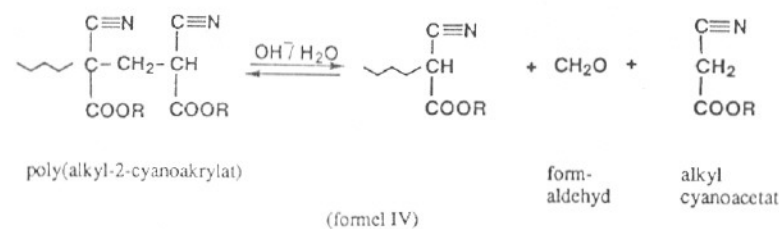


Cyanoakrylaterna fungerar som klister genom molekylära interaktioner med släta, fasta ytor samt, på ojämna ytor, genom att det härdade klistret får ett mekanisk grepp i porer och håligheter. Om en nukleofil grupp på ett protein initierar polymeriseringen bildas en kovalent bindning med klistret, vilket troligen ökar bindningsstyrkan i levande vävnad (33, 89). Cyanoakrylater med korta sidokedjor bildar bindningar till icke biologiskt material med högre sträckhållfasthet än homologer med längre kedjor (90). Så bildar till exempel metyl- och etylhomologerna dubbelt så starka bindningar på aluminiumytor som butylhomologen vilket gör dem bättre lämpade i industrier och hushåll än de högre homologerna. På proteinhaltiga underlag finns inget enkelt samband mellan längden på alkylsidokedjan och bindningsstyrkan; högre homologer uppvisar ungefär samma bindningsstyrka som metylhomologen (90, 170, 171). Detta förklaras med att de högre homologerna har bättre spridnings- och vätande egenskaper på proteinhaltiga underlag (89, 90). I en homolog serie från metyl upp till oktyl ökade polymeriseringstiden i vatten från tio sekunder för homologen med den kortaste kedjan till fem minuter för den med den längsta (30, 89). På vävnad och i proteinhaltiga lösningar, t.ex. blod, var polymeriseringshastigheten

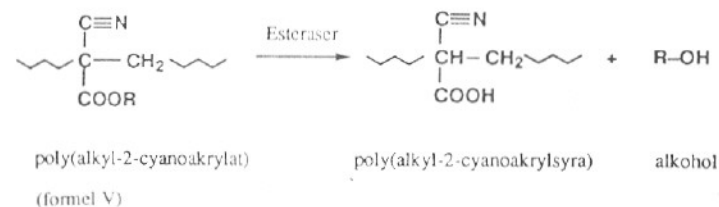
den motsatta med omedelbar polymerisering, eller inom sekunder, för de högre homologerna (30, 89, 102). Detta fenomen har återigen tillskrivits de dåliga spridnings- och vätande egenskaperna hos homologerna med korta sidokedjor (89, 90). Polymeriseringshastigheter kan påverkas av olika ytaktiverande ämnen såsom organiska aminer (152) eller av tillsatser, se kapitel 2.5.

2.4. Nedbrytning

Det har föreslagits att mekanismen för nedbrytning av polyalkylcyanoakrylater i vattenlösning inbegriper en initial hydroxyljonattack resulterande i en omvänd Knoevenagel reaktion (89, 91). Nedbrytning av polymerens kolskelett ger upphov till formaldehyd och, slutligen, en alkylcyanoacetat (26, 89, 91, 156, 161), se formel IV, i en process som är reversibel. Nedbrytningen ökar i alkaliska lösningar och/eller genom upphettning. Nedbrytningsmekanismen är i stort sett densamma för alla polyalkylcyanoakrylater men hastigheten med vilken reaktionen fortskrider varierar och är beroende av alkylsidokedjans karaktär. Generellt sett ökar nedbrytningshastigheten med minskande längd på sidokedjan (89, 91, 111) men den är också beroende av polymerens yta, partikelstorlek, molekylvikt och molekylviktsfördelning (156, 161). Nedbrytningshastigheter mätta in vitro i organokulturer sker i samma ordning med avseende på sidokedjans längd (61).



Ytterligare en mekanism för initial degradering av cyanoakrylatpolymerer has föreslagits in vivo, nämligen primär nedbrytning av polycyanoakrylatkedjan med hjälp av esteraser (62, 87, 165). Detta skulle leda till att alkyl-2-cyanoakrylat spjälkades till polycyanoakrylsyra och motsvarande alkohol, se formel V. Man har visat att nedbrytning av poly(isobutylcyanoakrylat)nanopartiklar i buffert som innehåller rättlevertmikrosomer fortgår i huvudsak genom hydrolysis av esterbindningen och att endast mycket små mängder formaldehyd bildas (87).



Cyanoakrylater bryts ned in vivo med en hastighet som är en funktion av sidokedjans längd i så måtto att en ökning av sidokedjans längd minskar nedbrytningshastigheten (89, 170, 171). Kombinationen av de två nedbrytningsvägarna (formler IV och V) leder till att formaldehyd samt lösliga, lågmolekylära, sura substanser, t.ex. cyanoacetat, bildas. Förmodligen fungerar bägge mekanismerna in vivo och de enskilda mekanismernas relativa bidrag beror av fysiologisk miljö, sidokedjans karaktär samt polymerens längd och struktur (165). Se vidare kapitel 6 och 7.

Upphetning av cyanoakrylater (1g) till ungefär 400 °C resulterade i frisättning av små mängder vätecyanid (59). Inga exakta data anges.

2.5. Tillsatser i limformuleringar

Trots att cyanoakrylater i sig är kraftfulla klister är det för många industriella tillämpningar, och även för hushållsbruk, önskvärt att reglera eller ändra deras fysikaliska egenskaper. Flera olika typer av tillsatser har använts för att öka deras effektivitet (34).

För att minska risken för anjonpolymerisering och polymerisering orsakad av fria radikaler samt för att förlänga härdningstiden och öka hållbarhetstiden kan vissa substanser tillsättas, såsom svaveldioxid, hydrokinon, katekol, metafosforsyra, fosforpentoxid, antimonoxid, pikrinsyra, maleinsyraanhydrid, maleinsyra, järn(II)klorid, kväveoxid, vätefluorid, alkylsulfater, merkaptaner, alkylsulfider, alkylsulfoner, alkylsulfoxider, alkylsulfiter, 3-sulfolener, sultoner och svaveltrioxid. Substanser, som tillsätts för att kontrollera och ändra viskositeten av limformuleringarna, omfattar polymetakrylater, polyakrylater, poly(vinylacetater), poly(alkyl-2-cyanoakrylater), organiska cellulosaestrar och and poly(mjölksyra). Andra fysikaliska egenskaper hos cyanoakrylatlim kan ändras genom kombination av två eller fler cyanoakrylatestrar eller genom tillsats av andra monomerer, som metylenmalonitriler, allylakrylat och alkylakrylat, vinylaromater och diallyl, bis(2-metylallyl), and di-2-butenylfitalater. Slaghållfastheten hos härdade cyanoakrylatbindningar kan förbättras genom tillsats av mjukgöringsmedel, t.ex. alifatiska monokarboxylsyror, dialkylestrar av alifatiska dikarboxylsyror, trialkylfosfater, triarylfosfater, dialkylalkylfosfonater och alkylfitalater. De vanligtvis färglösa cyanoakrylaterna kan färgas genom tillsats av färgämnen, vanligtvis antrakinoner (34). Som exempel anges sammansättningen för ett cyanoakrylatklistret i tabell II.

Tabell 2. Sammansättning av ett cyanoakrylatklistret. Data från ref (47).

Procent	Beståndsdelar
90,6	Etyl 2-cyanoakrylat
9,0	Polymetylmetakrylat
0,4	Hydrokinon
Spår	Organisk sulfonsyra

Mjukgöringsmedel och förtjockningsmedel kan tillsättas

När cyanoakrylater används som kirurgiskt klistret bör så få ämnen som möjligt tillsättas (18). Det vanliga är att klistret innehåller den rena monomeren och någon inhibitor, t.ex. p-metoxifenol eller SO₂ (62, 136). Histoacryl®, som säljs i Sverige idag, består av n-butyl-2-cyanoakrylat, ett blått färgämne (personligt meddelande, Johan Vejde, Cyanamid Nordiska AB) och ref (11), antagligen 0,1% 1-hydroxy 4-(p-toluidin)-antrachion (49) (skall troligen vara: -antrakinon) och möjligen någon typ av inhibitor. Man bör undvika medicinsk användning av cyanoakrylatklistret avsedda för industri eller hushållsbruk, eftersom de kan innehålla skadliga tillsatser. Det förekommer, till exempel, att metyl-metakrylat tillsätts cyanoakrylatpreparationer för att göra dem lättare att hantera och för att förbättra deras mekaniska egenskaper. Man har förbjudit klinisk användning av Eastman 910 i USA på grund av att metylakrylat, som ingår i klistret, visats ha cancerogena egenskaper (146).

Tabell 3. Exempel på några industriella användningsområden för cyanoakrylater. Data från ref (152).

Industri	Tillämpning och Material
Flyg	Neoprengummipackningar.
Hushållsmaskin	Komponenter till torktumlare: flexibelt gummi lock på akrylonitril-butadien-styren (ABS) plasttäckning. Komponenter till tvättmaskiner: gummifot på keramisk platta.
Bil	Flexibla polyvinylklorid (PVC) remsor. Strömbrytarreglage. Generatorkomponenter: nylon på nylon. Ihopsättning av signalhorn. Varningsummer för dörrar: gjutna nylon delar.
Cykel	Gummihantag på metall tyre för cyklar.
Kosmetika	Påstrykare för ögonskugga: Svamp bunden till propionat och polystyrenhandtag. Läppstiftsväska: Plast på metall.
Elektrisk	Strömbrytarhölje på strömbrytare.
Elektronik	Komponenter till kretskort. Magnetförstärkare: järmmagnet på plastrulle.
Maskin	O-ring av nitrilgummi på mässingskrage. Gummipackning på metallock.
Medicinsk	Spruta: Gummi på vinylrör. Gummistopp på sköljpåse. Blodanalysutrustning: nylon på rostfritt stål, nylon på PVC-slang.
Kontorsutrustning	Gummistämplor: neoprengummi bundet på sig själv.
Grammofon	Nålmontering: ABS-plast på zink.
Fotografisk	Gummivalvs: Neoprengummi på ABS-plast.
Sko	Tennisskor: Gummimärke på gummihäl.

3. Förekomst, produktion och användning

Cyanoakrylatbaserade limmer har fått många tillämpningar inom industrin pga deras unika förmåga att binda till olika typer av ytor och sammanfoga olikartade material. Metyl- och etylcyanoakrylater är de cyanoakrylater som huvudsakligen används inom industrin. Dessa två derivat uppvisar mycket små skillnader vad gäller bindningseffektivitet, även om metylcyanoakrylat generellt ger starkare bindningar. I vissa tillämpningar på speciella underlag och med lämpliga tillsatser kan det ena derivatet vara att föredra framför det andra. Tabell III visar exempel på några tillämpningar och material som används i olika industrier.

Förutom användning inom industri, hushåll och medicin används cyanoakrylater också inom polisen för att framkalla fingeravtryck. Föremålet som skall undersökas med avseende på fingeravtryck exponeras för cyanoakrylatångor. Cyanoakrylaten polymeriserar selektivt på fingeravtrycken, som därigenom blir synliga. Fingeravtrycken kan göras ännu tydligare genom tillsats av färgämnen (68, 76).

Alla cyanoakrylater som används i Sverige är importerade, eftersom inhemsk produktion saknas. Tabell IV sammanfattar vilka typer av, ungefärlig mängd och huvudsakliga användningsområden för cyanoakrylater, som importerades till Sverige under 1993 (personligt meddelande, Ulf Rick, Kemikalieinspektionen). Etylcyanoakrylat i olika limformuleringar för användning i olika industriella tillämpningar är kvantitativt sett den viktigaste, se tabell IV.

Tabell 4. Typ, mängd och tillämpningar för cyanoakrylater som importerades till Sverige under 1993 (personligt meddelande, Ulf Rick, Kemikalieinspektionen, Sverige).

Typ av Cyanoakrylat	Ungefärlig Importerad Mängd	Tillämpningar
Metyl-2-CA ¹	500 kg	Huvudsakligen i klister för hushållsbruk
Etyl-2-CA	6.000 kg	Etyl-2-cyanoakrylat importerades i 73 olika limprodukter. De flesta produceras av Loctite (Irland). Huvudsaklig användning inom industrin men används också för hushållsbruk.
n-Butyl-2-CA	< 100 kg	Kirurgiskt klister. Möjligen andra okända användningsområden.
Metoxyetyl-2-CA	< 100 kg	Okänt användningsområde.
Etoxyetyl-2-CA	< 100 kg	Okänt användningsområde.

¹2-CA = 2-cyanoakrylat

Två tusen kg etyl-2-cyanoakrylat importerades till Norge 1994 (personligt meddelande, Petter Kristensen, Arbeidsmiljøinstituttet, Norge) och ungefär 8.000 kg etyl-2-cyanoakrylat och mindre än 500 kg metyl-2-cyanoakrylat importeras till Danmark varje år (personligt meddelande, Adolf Schaich Fries, Arbeidsmiljøinstituttet, Danmark).

Olika cyanoakrylater, speciellt n-butyl- och isobutylcyanoakrylater, har i stor utsträckning använts och testats som klister inom flera olika kirurgiska specialiteter. Den kliniska användningen av cyanoakrylater är begränsad, åtminstone i USA, pga att de ej har godkänts av US FDA (32). I Sverige är Histoacryl (n-butyl-2-cyanoakrylat) registrerad hos Läke medelsverket, som en steril engångsartikel som används för sammanfogningar av sårkanter på hud (personligt meddelande, Siv Asplund Peiro, Läke medelsverket, Sverige). Ungefär 2500 lådor, innehållande 5 ampuller à 0,5 g Histoakryl® blue (B. Braun) vävnadslim, säljs varje år i Sverige (personligt meddelande, Johan Vejde, Cyanamid Nordiska AB).

4. Yrkesexponering

Ytterst få undersökningar har gjorts angående yrkesmässig exponering för cyanoakrylater. De enstaka rapporter som publicerats om exponering för cyanoakrylatångor behandlas i kapitel 9.1 och 9.3.

5. Insamling och analys av substanser på arbetsplatser

Analys av metyl-2-cyanoakrylatångor på en arbetsplats görs genom att suga rumsluften genom en 0,5 M natriumhydroxid/vattenlösning med en hastighet av ungefär 1 liter per minut. Cyanoakrylaten fångas upp i lösningen och bryts ned till bl a formaldehyd. Formaldehyd kan kvantifieras med hjälp av kromotropsyrametoden och mängden och koncentrationen metyl-2-cyanoakrylat i luften beräknas utifrån en standardkurva, som baseras på kända mängder metyl-2-cyanoakrylat. Metoden är så känslig att ett femlitersprov i de flesta fall är fullt tillräckligt (106). En variant av metoden, som har större känslighet för detektion av formaldehyd, har senare utvecklats med andra reagens. Denna metod kan även detektera och kvantifiera etyl- och n-butylcyanoakrylatångor (166). Metoderna är dock inte specifika, eftersom det inte går att särskilja formaldehyd som har annat ursprung än cyanoakrylat (106, 166).

En mer specifik metod för detektion av monomer och polymer etyl-2-cyanoakrylat eller metyl-2-cyanoakrylat har utvecklats. Luft får passera genom ett rör, som innehåller Tenax GC till vilket cyanoakrylat absorberas. Efter desorption med acetone analyseras och kvantifieras cyanoakrylat med gaskromatografi-masspektrometri. Metoden kan mäta etyl-2-cyanoakrylatkoncentrationer gott och väl under 0,01 mg/m³ (50).

6. Uptag, fördelning, biotransformation och eliminering

Humandata saknas. De djurstudier som publicerats är i huvudsak utförda på råtta efter dermal exponering med olika cyanoakrylater. Några inhalationsstudier har inte hittats.

Vid dermal exponering har det visats att alkylcyanoakrylater kan tas upp via intakt råtthud (Sprague Dawley). Ousterhout et al (117) mätte radioaktivitet i urinen efter det att 3-¹⁴C-märkt metyl-, n-butyl- och n-heptyl-2-cyanoakrylat applicerats på rakade råtttryggar. Methylhomologen utsöndrades snabbast med 12 % utsöndring av den totala radioaktiviteten inom fem dagar. Motsvarande värde var cirka 0,2 % för de två andra homologerna. När monomererna applicerades på dermatomavskalad hud, uppmättes värden som var tre till fyra gånger högre för alla tre cyanoakrylaterna.

Cameron et al (26) studerade nedbrytning av radioaktivt metyl-2-cyanoakrylat-3-¹⁴C som planterats subkutan på hanrättor (Walter Reed). Urin och avföring insamlades och analyserades med avseende på radioaktivitet under totalt 154 dagar. Efter 154 dagar återstod 6,6 % av den applicerade dosen vid implantationsstället och den totala utsöndringen via urin och avföring var 46,1 respektive 5,5 %. Utsöndringen var snabb under de första veckorna och avtog sedan gradvis. Radioaktiviteten i urinen var dialyserbar och inte flyktig (26). Ingen radioaktivitet återfanns någonsin i lever, njure, mjälte, hjärna, muskler eller fettvävnad. Resultaten var jämförbara för n-butyl-2-cyanoakrylat-3-¹⁴C, i en liknande studie på hanrättor (Sprague Dawley) av Pani et al (123). Ingen radioaktivitet återfanns någonsin i lever, njure, mjälte, hjärna, muskler, fettvävnad eller andra undersökta organ. Efter 154 dagar återstod dock 91,7 % vid implantationsstället och den totala radioaktiviteten som utsöndrades via urin och avföring var 2,3 respektive 0,71 %. Man drog slutsatsen att butyl-2-cyanoakrylatpolymeren bryts ned betydligt långsammare än metyl-2-cyanoakrylatpolymeren (123). Dessutom visade Reynolds et al (135) att metyl 2-cyanoakrylat-2-¹⁴C absorberades snabbt från ett helhudssnitt på marsvin (Hartley), som fogats samman med limmet. Huvuddelen av radioaktiviteten eliminerades via urinen och små mängder via avföringen, sårskorpan och i utandningsluften, som CO₂. I början, efter 4 och 18 dagar, detekterades en del radioaktivitet i lever, njure, mjälte, hjärta, hjärna och blod men efter 64 dagar hade radioaktiviteten gått ned till basnivåvärden, vilket tydligt visar att det absorberade materialet elimineras fullständigt och inte lagras i de undersökta vävnaderna. Efter 107 dagar hade cyanoakrylatet så gott som fullständigt absorberats från snittstället. Radioaktiva metaboliter, extraherbara med eter, och som antogs ha kolskelett som monomeren, utsöndrades snabbt i urinen de första två dagarna. Detta följdes av en långsam utsöndring av icke-extraherbara metaboliter, som förmodades ha kolskelett som den dimera metylcyanoakrylaten. Wade och Leonard (165) använde metyl-2-cyanoakrylat-2-¹⁴C, -3-¹⁴C och -¹⁴C-märkta monomerer för att undersöka urinutsöndringen efter subkutan implantering på mongrelhundar. Cirka 10 % av den applicerade radioaktiviteten detekterades i urinen som insamlades under de första 3-4 dagarna efter

implantering av metyl-2-cyanoakrylat-3-¹⁴C. Cirka 40 % av de radioaktiva metaboliterna i urinen var sura. Urea analyserad i urin från hundar behandlade med -2¹⁴C och -¹⁴CN metylcyanoakrylat innehöll mindre radioaktivitet jämfört med när metyl-2-cyanoakrylat-3-¹⁴C använts. Enligt författarna överensstämmer detta med nedbrytning genom slumpvis klyvning av polymeren med bildande av formaldehyd och esterhydrolyt.

Arthaud et al. (9) använde radioaktiv isoamyl-2-cyanoakrylat för att undersöka absorption, metabolism, eliminering och biologisk nedbrytbarhet. Ingen radioaktivitet verkade penetrera ner i huden efter topikal application på intakt eller avskalad marsvinshud mätt under 14 dagar med autoradiografi. Ingen absorption kunde heller detekteras på Sprague Dawleyrättor, när radioaktiviteten mättes i urin och avföring under 30 dagar eller i inre organ under 14 dagar efter topikal applikation. Isoamyl 2-cyanoakrylat som planterats subkutan på möss (ARS Schmidt vita möss) bröts ned ytterst långsamt - ungefär 98 % återstod efter 15 dagar.

Det har visat sig att både kol-14-märkta metyl- och n-butylcyanoakrylater, absorberas från matsmältningskanalen hos Sprague Dawleyrättor (118). Genom att mäta radioaktiviteten i urin efter avsnörning vid övre magmunnen, kunde man påvisa absorption när monomeren fått polymerisera på inakt munslemhinna. Dessutom återfanns en signifikant mängd radioaktivitet i urin, när polymeriserat metyl- och n-butylcyanoakrylat applicerats som pulver direkt i magen. Båda administreringsvägarna gav högre värden för metyl- än för butylhomologen, i överensstämmelse med deras nedbrytningshastighet. Man kunde inte fastslå om det var monomer- eller polymernedbrytningsprodukter som absorberades.

Kulkarni et al (81) har påstått att när metylcyanoakrylat appliceras subkutan på rättor eller hundar (stam/ras ej angivet) metaboliseras ungefär 5 % av cyano-grupperna till tiocyanat och utsöndras i urinen. Dessa resultat ifrågasätts dock i en senare studie där man inte lyckades påvisa någon tiocyanat i urinen efter oral eller intraperitoneal administration av metylcyanoakrylat till rättor och hundar (79).

7. Toxicitetsmekanismer

Mekanismen för den lokala toxicitet, som cyanoakrylatklistrar uppvisar, är i stora delar okänd. Det verkar som om histotoxiciteten hos cyanoakrylatklistrar skulle kunna bero på två faktorer, nämligen värme som utvecklas under polymeriseringen samt frisättningen av toxiska produkter under nedbrytningen (91, 105, 157, 171).

Värmeutvecklingen under polymeriseringsfasen är beroende av mängden applicerad alkyl-2-cyanoakrylat. Woodward et al (171) mätte temperaturökningen under polymerisering av metyl-, hexyl- och decyl-2-cyanoakrylatmonomerer applicerade på mesenteriet. En genomsnittlig maximal temperaturökning på 4, 2 och 1,8 °C uppmättes vid 4, 20 respektive 80 minuter. Matsumoto et al (105) uppmätte temperaturökningar på mellan 2 och 12 °C för n-butylcyanoakrylat, som applicerats i droppform. När ämnet applicerades i form av aerosol, noterades

temperaturändringar på mellan minus 1 °C och plus 2 °C. Hida et al (64) rapporterade en genomsnittlig temperaturökning på 1,5 °C på näthinnans yta, mätt alldeles intill 0,01 ml applicerat n-butylcyanoakrylat. Mängden värmeutveckling överensstämde väl med den lokala toxicitet som observerades, dvs att metylhomologen är den mest vävnadstoxiska. Trots att temperaturökningen är liten, kan man inte avfärda möjligheten att värme kan ha effekt (64, 171). Vad gäller metyl-2-cyanoakrylat gav den upphov till en så gott som identisk inflammatorisk reaktion, när polymeriserade skivor implanterades subkutant som när monomeren injicerades, vilket pekar på att värmeeffekter inte ensamma orsakar den lokala toxiciteten (170). Samma slutsats har dragits av Dutton och Yates (41).

Förutom värmeskador har det föreslagits att nedbrytningsprodukter kan ligga bakom toxiciteten. De toxiska nedbrytningsprodukter som i första hand kan tänkas är formaldehyd och cyanoacetat (81, 86, 91, 157, 165) men inbegriper också alkoholer, bildade genom hydrolys av esterbindningar (87, 165). Tseng et al (157) jämförde tillväxtinhibering hos Swiss 3T3 celler för olika cyanoakrylatmikrosfärer och fann en linjär korrelation mellan graden av inhibering och mängden frisatt formaldehyd. Poly(metyl-2-cyanoakrylat) och poly(etoxyetyl-2-cyanoakrylat) frisatte de största mängderna, poly(etyl-2-cyanoakrylat) intermedjära och poly(isobutyl-2-cyanoakrylat) de lägsta mängderna formaldehyd. De drog slutsatsen att celltoxiciteten hos 2-cyanoakrylat beror på formaldehydfrisättning under nedbrytningen (157). Å andra sidan drog Kreuter et al (80) slutsatsen, att toxiciteten inte enbart kan tillskrivas formaldehydbildningen under nedbrytningen, vilket baserades på cytotoxiska effekter av nanopartiklar av polycyanoakrylat på isolerade rått hepatocyter. Kulkani et al (81) fann att metylcyanoacetat i hög grad var nekrotisk på råttvävnad och till och med letal, vid 1-ml-doser. Lenaerts et al (87) fann endast små mängder formaldehyd när nanopartiklar av poly(isobutylcyanoakrylat) nedbröts i buffertlösning vid pH 7 eller 12, eller i närvaro av varierande mängder levermikrosomer. Under samma förhållanden fann man signifikant produktion av isobutanol varför esterhydrolys och därmed frisättning av fria alkoholer, antogs vara den dominerande nedbrytningsvägen.

Den mer intensiva lokala histotoxiciteten, som observerats för alkylcyanoakrylater med korta kedjor, dvs metyl- och etyl-, antas bero på att de bryts ned snabbare än de med långa kedjor. Detta leder troligen till en lokalt högre koncentration av histotoxiska nedbrytningsprodukter (87, 91).

Det har också föreslagits att monomeren i sig själv har en direkt toxisk verkan (4, 42, 136). Den slutsatsen grundas på studier av cyanoakrylaters mutagena och bakterietoxiska effekter, se kapitel 11.

Vidare har det föreslagits att den basala mekanismen för cyanoakrylatinducerad histotoxicitet är kopplad till bildning av reaktiva syreintermediärer. Detta skulle leda till en ökad biosyntes av tromboxan och prostaglandin, med lokal inflammation och toxicitet som följd (124, 125, 126).

7.1. Bakteriella egenskaper

I början trodde man att cyanoakrylater var "självsteriliserande" (10, 86). Det har dock senare visat sig att både bakteriesporer och bakterier kan överleva i och på cyanoakrylatklister (42, 113, 121). Slutsatsen är att sterilisering är nödvändig, när cyanoakrylater används som kirurgiskt klister (62, 121).

8. Toxikologi

8.1. Generell toxikologi

Den orala LD₅₀ för metyl-2-cyanoakrylat hos råttor har uppskattats till 1,6-3,2 g/kg och den dermala LD₅₀ hos marsvin till > 10 ml/kg. En LC₅₀ på 101 ppm uppskattades för råttor, exponerade för metyl-2-cyanoakrylat i 6 timmar (2).

Heiss (62) lyckades inte göra en uppskattning av LD₅₀ för metyl- eller butylcyanoakrylat, som givits oralt i pulverform till råttor. Pulvren suspenderade i vatten i mängder av 1,4 respektive 2,1 g tolererades. Större mängder fick djuren att kräkas. Råttor som injicerats med flytande cyanoakrylat i mängder från 0,1 till 1 ml visade inga tecken på förgiftning (62).

Akuttoxiciteten hos Aron Alpha (98 % etylcyanoakrylat, metakrylat och hydrokinon tillsammans 2 %) testades genom intraperitoneala injektioner på Wistarråttor (116). Djuren följdes under en vecka. LD₅₀ bestämdes till 6,76 ml/kg.

Upprepad inhalering av 31,3 ppm metyl-2-cyanoakrylat, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka (sammanlagt 12 exponeringar) gav upphov till endast något bromsad viktökning hos råttor. Inga nasala eller trakeala skador och ingen synbar systemisk toxicitet observerades. Inga förändringar kunde heller noteras hos råttor, som exponerats på samma sätt för 3,1 ppm (2).

Oral administrering under 90 dagar av 50, 100 och 200 mg poly(metyl-2-cyanoakrylat) per kilo och dag på råttor och hundar gav inte upphov till några kliniska förändringar som tydde på systemisk förgiftning (122). Inte heller fann man i något av flera undersökta organ några makroskopiska eller histopatologiska förändringar som kunde bero på systemiska effekter av den orala administrationen.

Diande råttor matades med n-butyl-2-cyanoakrylatpulver, upp till 6,4 g/dag i 10 dagar. Efter detta hade råttorna normal viktökning under en uppföljningsperiod på 90 dagar. Inga letala dosnivåer uppnåddes. Efter avlivning fann man inga makroskopiska eller histopatologiska förändringar orsakade av ämnet (119).

Nanopartiklar av poly(n-butyl-2-cyanoakrylat) och poly(isobutyl-2-cyanoakrylat) injicerades, 9,2 mg/ml suspension, i svansvenen på möss. LD₅₀ bestämdes till 198 respektive 230 mg/kg (72). Injektionsmediet ensamt uppvisade dock viss toxicitet (LD₅₀ = 33,4 ml/kg).

I en studie utförd av Houston et al. (66) följdes leverfunktionen hos hundar under sex månader efter en subkutan injektion av n-butyl-2-cyanoakrylat (400

mg/kg). Efter detta obducerades hundarna och vitala organ studerades histologiskt. Man fann inga negativa effekter på leverfunktionen och inte heller kunde man finna någon patologisk påverkan på vitala organ. Detta tydde på, att trots att det polymeriserade materialet bryts ned, så är inte nedtytningsprodukterna toxiska för värdjuret.

8.2. Lokal toxicitet i olika vävnader

Alkyl-2-cyanoakrylater har testats i stor omfattning som vävnadslim inom medicin och odontologi, på grund av att de polymeriserar på, och fäster till, levande vävnad. Alla cyanoakrylater är dock mer eller mindre toxiska och graden av toxicitet beror på vilken vävnad det är frågan om samt applicerad mängd och typ av cyanoakrylat. Den lokala irritation och histotoxicitet, som dessa föreningar orsakar vid applikationsstället och i omkringliggande vävnad, hos både försöksdjur och människor, har beskrivits utförligt inom olika kirurgiska specialiteter. Exempel på dessa är kärlkirurgi (54, 56, 70, 108, 110), neurokirurgi (65, 75, 85, 148), oftalmologi (8, 57, 82, 132, 133), otolaryngologi (28, 77, 137, 146, 173), hjärtkärlkirurgi (1), oralkirurgi (15, 16, 63), ihoplimning av hud efter olycksfall eller kirurgiska ingrepp (51, 62, 71, 74, 155, 164), blodstillning (29, 31), ortopedi (43, 167), urologi (62, 100, 116), kirurgi av inre organ (52, 62, 103), kvinnlig och manlig sterilisering (79, 92), embolisering av aneurysmer och arteriovenösa missbildningar (73, 107, 143, 162, 163). Nanopartiklar av poly(alkyl-2-cyanoakrylat) har också använts som läkemedelsbärare i läkemedelsadministrationssystem, t.ex. för antibiotika och cellgifter (40, 53, 69, 72). Detta urval av artiklar och översiktsartiklar är långt ifrån fullständigt.

De histopatologiska fynd man gör initialt efter applikation av cyanoakrylater är tecken på akut inflammation och senare kronisk inflammation, vilket kan innebära nekrotiska områden, infiltration av polymorfonukleära leukocyter, lymfocyter, histiocyter och plasmaceller, främmandekroppsreaktion med jätteceller, proliferation i omkringliggande vävnad, fibros, sterila abscesser och kapillär proliferation (1, 28, 62, 64, 70, 75, 85, 132, 151, 155, 170, 171). Ofta återfinns också rester av vävnadslimet, vilket varierar i mängd beroende på vävnad, tid som passerat sedan applikation och typ av cyanoakrylat.

Om man ska göra en generalisering av denna stora mängd undersökningar, kan man säga att alkylcyanoakrylater med korta kedjor ger upphov till en mer intensivt akut inflammatorisk respons än alkylcyanoakrylater med långa kedjor. Alkylcyanoakrylater med långa kedjor, däremot, tenderar att orsaka en mer långdragen kronisk inflammation, eftersom de bryts ner långsammare. På grund av de uttalat inflammatoriska egenskaperna övergavs metyl- och etylcyanoakrylater tidigt i medicinskt bruk (19, 105) med undantag för de tillämpningar där skleroserande egenskaper är önskvärda, t.ex. vid sterilisering (79) och endoskopisk skleroterapi vid esofagusbråck (149).

8.3. Perifer neuropati

Cyanoakrylater är neurotoxiska när de appliceras direkt på nervvävnad (39, 65, 75, 85) liksom på andra vävnadstyper, se kapitel 8.2. Ett fall har också rapporterats där en man fått tecken på perifer neuropati efter exponering för cyanoakrylatånga (58). Patienten hade åtskilliga gånger kommit i kontakt med trä- och plastlimmer under mer än 20 år på sin arbetsplats. Han utvecklade en perifer neuropati först på händerna och därefter på fötterna i ett handsk-strumputbredningsmönster. Symptomen var uttalade smärtor och domningar. Metaboliska parametrar var normala. Vibrations- och smärtupplevelser saknades distalt i extremiteterna, bilateralt. Undersökning av nervimpulshastigheter visade en bilateralt nedsatt, distal latens. Författarna ansåg patientens symptom vara orsakade av exponering för cyanoakrylatånga (58). Ingen information gavs angående typ av cyanoakrylat, eller exponeringens omfattning.

8.4. Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Det finns endast en rapport om reproduktions- och utvecklingstoxiska egenskaper hos cyanoakrylater (104). Rapporten beskriver utebliven effekt på andra generationens råttor, som följts under 6 och 12 månader, där parentalrättornas lever sprayats med butyl- eller isobutyl-2-cyanoakrylat, se tabell V i kapitel 12.

9. Irritations- och sensibiliseringsegenskaper

9.1. Irritation

McGee et al (106) rapporterade att vid en experimentell exponering av 14 försökspersoner för 1 till 60 ppm metyl-2-cyanoakrylatånga, uppfattar några individer lukten av cyanoakrylaten vid ungefär 1 ppm. Irritation i svalg och näsa uppträdde vanligtvis vid cirka 2 till 3 ppm och irritation och sveda i ögonen vid ungefär 4 ppm. Vid koncentrationer över 20 ppm besvärades försöksindividerna av rinnande ögon och snuva. Dessa symptom var uttalade vid 50 till 60 ppm, med tecken på smärtsam ögonirritation, och 2 av de 14 försökspersonerna upplevde synrubbingar några timmar efter exponeringen. Detta kvarstod i ungefär två timmar. Författarna drar slutsatsen att det är rimligt att begränsa exponeringen till 3 ppm eller mindre (106). Tio till 50 % av uppmärksamma personer kan detektera lukten av 2 ppm metylcyanoakrylat (3).

Lenzi et al (88) fann dock symptom på irritation vid lägre koncentrationer, under en femårsperiod, i studier av arbetsförhållandena i en fabrik där man limmade pärlor och stenar med metyl-2-cyanoakrylat. Man observerade fall av kontaktdermatit och inflammatoriska symptom i näsa, svalg och ögats bindehinna. Uppskattningen av exponeringen för cyanoakrylatånga gjordes i en experimentell arbetssituation och visade en koncentration av 2 mg/m^3 (0,4 ppm). Man

installerade ett rengingsystem och ett halvautomatiskt arbetssystem, vilket resulterade i att hud- och slemhinneirritation hos arbetarna försvann under en observationsperiod på två år. Författarna är av den åsikten, att exponering inte bör överskrida en koncentration av 1 mg/m^3 (0,2 ppm).

Calnan (25) beskriver ett utbrott av irritativ dermatit i ansiktet hos en grupp arbetare, som på en elektronikfabrik exponerats för ett lim innehållande etyl-2-cyanoakrylat. Detta orsakades av förångning av monomerer under förhållanden med låg relativ fuktighet. Inga fler utbrott inträffade när luftfuktigheten i arbetsmiljön höjdes till över 55 %. Författarna drar slutsatsen att alkylcyanoakrylatmonomererna i ångan polymeriserar med hjälp av fuktigheten i luften till ett inert material. Denna iakttagelse överensstämmer med det som Lozewicz et al (94) rapporterade, nämligen att en kvinna som led av astma, inducerad av cyanoakrylater i arbetsmiljön, kände lättnad de dagar en luftfuktare var påslagen.

Risken för arbetsmiljöinducerade hud- och andningssjukdomar orsakade av cyanoakrylater kan reduceras med lämplig ventilation. Det har också visat sig att en hög relativ luftfuktighet (> 55 %) på arbetsplatsen kan minska hud- och andningssymptomen, förmodligen genom att fuktigheten initierar polymerisering och att halten luftburna cyanoakrylatmonomerer därigenom sänks (25, 94). Det är också möjligt att sänka koncentrationen av cyanoakrylatånga genom att installera filter med aktivt kol i ventilationssystemet (13).

I kontakt med hud orsakar metyl-2-cyanoakrylat mild irritation (2, 159). Om stora mängder cyanoakrylater kommer i kontakt med huden kan värmen, som frigörs vid polymeriseringen, ge upphov till brännskador (47, 171).

9.2. Hudsensibilisering (typ IV-allergi)

Man trodde länge att det var så gott som omöjligt för cyanoakrylater att orsaka hudsensibilisering, pga den mycket snabba polymeriseringen och bindningen inducerad av vatten och andra nukleofila grupper i hornlagret, t ex aminogrunder på keratin. Det var inte sannolikt att cyanoakrylatmolekylerna skulle komma i kontakt med immunokompetenta celler längre ned i epidermis (25, 97). Parker och Turk (127) lyckades inte sensibilisera marsvin med metyl- eller butyl-2-cyanoakrylat, med en sensibiliseringsmetod enligt Polak et al (129). Det senaste decenniet har dock några fallrapporter publicerats, som pekar på att cyanoakrylater kan inducera typ IV-allergi.

Shelley och Shelley (144) beskrev för första gången 1984 ett fall av kronisk kontaktdermatit, liknande småfläckig parapsoriasis vilket visade sig bero på en allergisk reaktion på cyanoakrylatklistret (Krazy Glue®). Dermatiten var spridd över bål och lår men inbegrep inte naglar eller området omkring naglarna. Patienten använde klistret tillsammans med papper från tepåsar för att stärka sina naglar. Ett lapptest med det polymeriserade klistret gav en stark, positiv reaktion. Patienten var inte känslig för hydrokinon, akrylmonomer eller formaldehyd, som är en nedbrytningsprodukt av cyanoakrylater, se kapitel 2.4. Fyra normala kontroller hade negativa lapptestreaktioner för klistret. Utslagen upphörde inom en månad efter det att patienten slutat använda cyanoakrylatklistret (144). Krazy

Glue® nagelpreparat innehåller 99,95 % etylcyanoakrylat och 0,05% odefinierade akrylföreningar. Det innehåller inte stabilisatorer såsom hydrokinon (12). Många cyanoakrylatklistret innehåller metylmetakrylat, ett etablerat humant kontaktallergen (46). US FDA har därför förbjudit användning av metylmetakrylatmonomerer i preparat för naglar (45). Det verkar inte som om akrylmonomerer och cyanoakrylater korsreagerar (45, 128, 144, 153).

Senare rapporterade Shelley och Shelley (145) om ett annat fall av allergisk kontaktdermatit hos en 25-årig kvinna. Patienten hade lidit i nästan ett år av nageldystrofi och dermatit på fingertopparna. Noggrann utfrågning visade att hon hade använt cyanoakrylatklistret (Dragon Lady Nail Glue) för att fästa lösnaglar med. Lapptest med klistret, polymeriserat och torkat i 24 timmar, gav en positiv reaktion. Efter det att hon upphört använda klistret, blev hennes naglar och omgivande hud normala efter 6 månader trots att hon fortsatte arbeta som hårfrisörska och bartender.

Pigatto et al (128) rapporterade att en 14-årig pojke hade bilateralt röda, ödemiska, flagande hudförändringar på den mediala ytan av och bakom öronen, efter det att han i 20 dagar använt ett vanligt cyanoakrylatklistret (ATTAK®) i försök att rätta till sina utstående öron. Lapptest med klistret, 10 % i vaselin, "snabbt applicerat", var positivt. Akrylmonomer, hydrokinon och polymeriserat klistret var negativa. Tio kontrollpersoner visade alla negativa eller svagt irritativa reaktioner. När klistret applicerades utspätt var det starkt irriterande. Sertoli et al beskrev två kvinnor i en lampskärmsfabrik med likartade resultat (citerat från ref 128).

Belsito (12) rapporterade sensibilisering med etylcyanoakrylatklistret (Krazy Glue®) hos tre kvinnor som alla hade kliande eksem på händerna, huvudsakligen koncentrerat runt naglarna och fingertopparna. Hos en av patienterna var fingerdermatiten kopplad till kronisk ögonlocksdermatit. Två av patienterna hade genomgått "nail wrapping" i ungefär 6 månader och den tredje patienten var manikurist med "nail wrapping" som specialitet. Alla tre patienter var positiva i både öppna och ocklusiva test med klistret. Ingen var allergisk för formaldehyd. Tjugofyra av tjugofem normala kontroller uppvisade negativa reaktioner på klistret med det öppna och ocklusiva lapptestet. En utvecklade en retande reaktion i det slutna lapptestet. Författarna tolkar resultaten som att etylcyanoakrylatet orsakade den allergiska reaktionen.

Fisher (45) beskrev en 35-årig kvinna som, efter att ha använt "Krazy Glue®" nagelpreparat i tre månader, utvecklade smärtsamma inflammationer runt naglarna och dystrofi och missfärgning av naglarna. Patienten hade också en ögonlocksdermatit som försvann efter det att hon slutat använda cyanoakrylat. "Krazy Glue®" nagelpreparat applicerades på ett klisterbandage som fick torka i 10 minuter och som därefter placerades på armen och fick sitta i 48 timmar. Patienten fick en positiv eksemreaktion. Sex kontrollpersoner visade ingen reaktion.

Tomb et al (153) rapporterade om en ung hårfrisörska som utvecklade en arbetsmiljörelaterad allergisk kontaktdermatit för två snabblim (DSA Bergmann®

och Cyanolit[®], vart och en innehållande mer än 99 % etylcyanoakrylat), som hon använde för att limma fast löshår med. Eksemet var lokaliserade till fingrar och ansikte - speciellt ögonlocken var drabbade. Lapptestreaktionerna var starkt positiva för båda etylcyanoakrylatklistren, testade med 1 och 5 % i vaselin. Metylmetakrylat och hydrokinon gav ingen reaktion. Tio månader efter det att hon påbörjade ett nytt arbete hade hon inte fått något återfall.

En 51-årig kvinna beskrevs nyligen av Fitzgerald et al (48) med en 15-månaders anamnes av dermatit på fingrar, översidan av händerna, ansikte inklusive ögonlock samt en stor del av bålen. Hon hade arbetat i fyra år som manikurist och hade också monterat lösnaglar på sig själv. Patienten var lapptestpositiv för High Tech Stikr Glue[®] (enligt tillverkaren innehåller den etyl- och isopropyl-2-cyanoakrylat) såväl som för rent etyl-2-cyanoakrylat. När hon började använda polypropylenhandskar i arbetet och upphörde att använda lösnaglar, läkte dermatiten ut snabbt och fullständigt.

Bruze et al (22) beskrev en 38-årig man, som hade arbetat som skomakarlärling i 6 månader, när han fick dermatit på ovansidan av händerna. Dermatiten spreds gradvis till hela händerna, underarmarna och buken. Patienten befars vara positiv i lapptest för etylcyanoakrylatinnehållande klister såväl som för rent etylcyanoakrylat. Tjugo testade kontrollpersoner var negativa. Författarna drar slutsatsen att patienten led av en arbetsmiljörelaterad, allergisk kontaktdermatit och att etylcyanoakrylat var den orsakande faktorn. Författarna diskuterar också risken av att erhålla falskt negativa reaktioner med lapptestkoppar av aluminium, när man testar cyanoakrylater.

Sammanfattningsvis finns idag tolv fall rapporterade i litteraturen där cyanoakrylater misstänks, eller starkt misstänks, vara orsaken till allergisk kontaktdermatit. Med tanke på hur utbredd användningen av cyanoakrylater är i industri och hushåll verkar sensibilisering vara ovanligt, vilket pekar på att cyanoakrylater inte är starka hudsensibilisere. Bruze et al (22) misstänker dock att överkänslighet för cyanoakrylater kan vara vanligare än man hittills trott, eftersom de försumrats som möjliga sensibilisere, de inte är medtagna i testserier bland andra akrylater och på grund av svårigheter med att konstatera kontaktallergi i lapptest.

9.3. Respiratorisk sensibilisering (typ I-allergi) och astma

Två utvärderingar har gjorts vad gäller hälsorisker för arbetare, som utsätts för etylcyanoakrylater i arbetslivet.

Den första utfördes vid en anläggning med ungefär 90 anställda, där ett antal olika bildelar tillverkades (83). Den luftburna koncentrationen av etylcyanoakrylat vid limningsavdelningen uppgick till 4,6 mg/m³ (=1 ppm). Vidare detaljer om dessa mätningar gavs inte i rapporten. Sexton arbetare, som vid något tillfälle exponerats för etylcyanoakrylat fick ett frågeformulär. Cyanoakrylatarbetarna hade en något högre förekomst av symptom i övre luftvägarna än arbetare som exponerats för bly, vid samma anläggning. Ett antal arbetare angav andnöd, som ofta uppträdde på kvällen eller under natten efter det att de arbetat med

cyanoakrylat under dagen. Grundat på de insamlade data, påstod författarna att exponering för etylcyanoakrylat orsakar akut slemhinneirritation och möjligen lungsensibilisering.

Den andra undersökningen utfördes vid en industrianläggning där industri-, hushålls- och bilprodukter tillverkades (93). Anläggning hade cirka 80 anställda och etylcyanoakrylat var den huvudsakliga kemikalie för vilken arbetare exponerades, men det fanns även viss oro för metyletylketonexponering. Mätningar av etylcyanoakrylatånga i den lokal där limmet användes gav koncentrationer från ej detekterbara till 1,6 mg/m³. Vidare detaljer om dessa mätningar gavs inte i rapporten. Ett frågeformulär fylldes i av 73 arbetare. Tjugosex arbetare ansåg sig ha symptom, dvs de angav antingen rosslande eller pipande andhämtning, tryckkänsla över bröstet eller andnöd. Hälsokontroll utfördes på 23 av arbetarna. Åtta ansågs ha arbetsmiljörelaterad astma. Författarna ansåg att det inte var möjligt att bestämma hurvuda etylcyanoakrylat låg bakom den arbetsmiljörelaterade astman, men rekommenderade en minskad exponering.

Det har publicerats åtskilliga fallrapporter om astma orsakad av arbetsmiljörelaterad och en av hemmiljörelaterad exponering för cyanoakrylater:

Kopp et al (78) rapporterade om en man som utvecklade astma av ett etylcyanoakrylatklistret, som han använt till modellflygplan. Typiska symptom på astma och rinit uppträdde efter ett års exponering. Han visade en fördröjd reaktion, som utan undantag var relaterad till användningen av klistret och som kvarstod i flera dagar. Ett metakolintest visade på hyperreaktiva luftvägar. Bronkial provokation med klisterångor ledde till en sen astmatisk reaktion med snuva och rinnande ögon och ökad metakolinreaktivitet. Patientens astmatiska symptom upphörde när han undvek kontakt med klistret och ett provokationstest med metakolin sex månader senare var negativt. Författarna drog slutsatsen att etylcyanoakrylatet i klistret med största sannolikhet orsakade patientens sena astmatiska reaktion och föreslog en immunologisk genes.

Lozewicz et al (94) rapporterade om fem fall av arbetsmiljörelaterad astma med cyanoakrylater, specificerat till metylcyanoakrylat i ett fall och etylcyanoakrylat i tre fall. Exponeringstiden innan symptom uppträder varierade från två veckor till en månad. Symptomen var i början hosta, snuva, rosslande andhämtning och andnöd. I samtliga fall ledde inhaleringsexperimenten, designade att efterlikna cyanoakrylatexponering på arbetsplatsen, till en astmatisk reaktion med en nedgång i FEV₁. Tre av patienterna uppvisade en sen och två patienter en bifasisk astmatisk reaktion. Hos tre av patienterna mättes histaminreaktiviteten före cyanoakrylatexpositionen och befanns vara normal. En av patienterna fick en luftfuktare installerad där hon arbetade, vilket ledde till en symptomatisk förbättring, som verifierades av en mindre sänkning av FEV₁ de dagar luftfuktaren var påslagen. Författarna föreslår att cyanoakrylater var den primära orsaken till patienternas astma och att det inte var fråga om en ospecifik stimulering hos individer med hyperreaktiva luftvägar.

Roy et al (138) rapporterade om tre fall hos två företag av möjlig arbetsmiljörelaterad astma och snuva, som kunde kopplas till användning av

klister innehållande etylcyanoakrylat. Hos det första företaget, som tillverkade radarutrustning och satellitmottagare, utvecklade en kvinna kronisk rinit, klåda och sveda i näsan, torrhosta och tryckkänsla i bröstet efter att ha utfört limningsarbete i 4-5 månader. Symptomen, med undantag för den kroniska riniten, uppträdde en timme efter det att limningsarbetet påbörjats. Symptomen försvann fullständigt när hon hade varit borta från arbetet i en månad. Luftprover visade att cyanoakrylatångan i andningshöjd vid arbetsbordet och i omgivningen aldrig överskred 0,2 ppm. I det andra företaget, som tillverkade kommunikationsutrustning till andningsmasker, beskrevs två kvinnor som utvecklade kvävningssymptom, kraftig hosta och känsla av andningssvårigheter efter arbete med etylcyanoakrylatklister i 3-5 månader. Symptomen började efter cirka 30 minuters limningsarbete och upphörde inom 30 minuter efter avslutad exponering. I denna fabrik angavs inga koncentrationer av cyanoakrylatångan i luften. Den relativa luftfuktigheten vid de två fabrikererna var 32 till 43 respektive 45 % och författarna drar slutsatsen att limmer innehållande etylcyanoakrylat kan orsaka respiratorisk sensibilisering, speciellt under förhållanden med låg fuktighet, till och med när koncentrationen av cyanoakrylatångan är under det rekommenderade gränsvärdet.

Ett fall av arbetsmiljörelaterad astma orsakad av klister innehållande alkylcyanoakrylat (Aron Alpha) beskrevs hos en ung kvinna av Nakazawa (112). Fyra månader efter det att hon börjat arbeta med klistret fick hon nysningar, rinnande näsa, hosta, pipande andningsljud och andnöd, flera timmar efter arbetspassets slut. Histaminprovokation pekade på en ökad känslighet i luftvägarna. Provokativ exponering för klistret inducerade en snabbt såväl som fördröjd astmatisk reaktion. Författarna föreslår en immunologisk mekanism (typ I-allergi) men utesluter inte att det kan vara fråga om en irritativ reaktion.

DeZotti och Larese (38) rapporterade om ett fall av arbetsmiljörelaterad astma orsakad av cyanoakrylatbaserat klister (Loctite 406). Patienten utvecklade hud- och slemhinneirritation i ansiktet samt sen bronkial astma. Patienten var lapptest-negativ för metylakrylat och klistret.

Savonius et al (142) rapporterade nyligen om ytterligare 12 fall av cyanoakrylatinducerad astma/respiratorisk sjukdom. Vid Institutet för arbetshygien i Helsingfors ställdes diagnosen arbetsmiljörelaterad astma/respiratorisk sjukdom på 880 patienter mellan januari 1985 och oktober 1991. Av dessa hade 12 (1,4 %) problem orsakade av cyanoakrylater. De 12 patienterna, en man och 11 kvinnor, arbetade i olika typer av industrier, av vilka elektronikindustrier utgjorde majoriteten. Exponeringstiden innan symptom uppträdde varierade från en vecka till 14 år. Cyanoakrylatklister, i ett fall specificerad som metylcyanoakrylat, var orsaken i samtliga fall. Tio diagnostiserades som astma och de två återstående som rinit respektive faryngolaryngit. Tre av patienterna uppvisade snabb, 3 bifasiska och 6 sena reaktioner. Försök att pricktesta 3 av patienterna med ett cyanoakrylat-albuminkonjugat gav negativa resultat. Författarna drar slutsatsen att det än så länge inte finns bevis för en specifik IgE-medierad reaktion och att en irritativ mekanism inte kan uteslutas.

10. Långtidstoxicitet

Rapporter angående långtidstoxicitet av cyanoakrylater beskriver den lokala toxiciteten efter en applikation av klister på olika vävnader. Beroende på mängd och slag av cyanoakrylat samt typ av vävnad fås varierande akuta och kroniska inflammationer och restmängder av cyanoakrylatklister kan detekteras månader eller år efteråt, se kapitel 8.2 och tabell V i kapitel 12. Det finns inga rapporter om systemisk toxicitet vid lokal applikation.

11. Mutagenicitet

Två kommersiella metyl-2-cyanoakrylatklister har visats vara mutagena i en (TA100) av fyra stammar av *Salmonella typhimurium*, i Ames test (4). Resultaten var dosberoende och oberoende av tillsats av råttleverpreparation (S9 mix). Ingen mutagen effekt observerades med etyl-, allyl-, eller butyl-2-cyanoakrylatklister, inte heller med prepolymeriserad metyl-2-cyanoakrylatklister testade på samma sätt i de fyra stammarna av *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1538). Metyl-2-cyanoakrylat var också mutagen i stam TA100 i ett modifierat Ames test för flyktiga föreningar (4). Den mutagena verkan av metyl-2-cyanoakrylat, och av ångan, på stam TA100 bekräftades senare av Rietveld et al (136), som använde sig av en ren och två kommersiella preparationer av metyl-2-cyanoakrylat. Likaledes fann de ingen mutagen verkan av etyl-, isobutyl- och n-butyl-derivaten när dessa testades i fem stammar av *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538). Samtliga alkyl-2-cyanoakrylatklister som testades var toxiska för bakterierna, vilket var mest uttalat för metylderivatet (4, 136). Det har hävdats att nedbrytningsprodukterna är ansvariga för cyanoakrylaternas toxicitet, se kapitel 7. I motsats till detta, drar författarna i dessa två studier slutsatsen att metyl-2-cyanoakrylatångan och själva monomeren kan vara mutagena såväl som bakterietoxiska (4, 136). Metyl-2-cyanoakrylat hade mutagen verkan också i en annan salmonellastudie (stammen specificerades inte) medan 2-etylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylakrylat gav negativa resultat (6, 172).

Histoacryl® blue (n-butyl-2-cyanoakrylat) har visat sig ha en svag, dos- och monooxygenasberoende mutagen verkan i en (TA1537) av sex *Salmonella*-stammar i Ames test (98). Man visade dock inte huruvida mutageniciteten berodde på cyanoakrylaten, ett blått färgämne eller andra tillsatser.

Kante et al (72) kunde inte påvisa någon mutagen aktivitet med nanopartiklar av poly(metyl-2-cyanoakrylat) eller poly(n-butyl-2-cyanoakrylat) i fem stammar av *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1530, TA1535, TA1538) i Ames test. Både intakta och nedbrutna nanopartiklar testades, med och utan metabolisk aktivering. Vid högre koncentrationer var båda typer av cyanoakrylatnanopartiklar toxiska eller hade hämmande effekt på bakterierna (72). Nanopartiklar av poly(alkylcyanoakrylat) har använts som läkemedelsbärare, se kapitel 8.2.

12. Carcinogenicitet

Tabell V summerar långtidsstudier av cancerogena effekter av cyanoakrylater i olika djurarter. I endast fyra av dessa studier fann man belägg för neoplastiska förändringar.

I en av studierna fann Page et al (120, 122) tumörer (fibrosarkom) hos råttor av båda könen efter subkutan injektion av 0,4 ml metyl-2-cyanoakrylat. Råttorna följdes i 19,5 månader. Endast en misstänkt sarkomatös transformation observerades i en annan grupp, som fick 0,1 ml. I samma rapport fann man inga tumörer hos hundar som fått samma doser av metyl-2-cyanoakrylat och observerats under en 2-års period (120, 122). En opublicerad studie visade också en carcinogen effekt av metyl-2-cyanoakrylat (E J Larson, opublicerade data, citerade av Weber et al, ref 167) och metyl-2-cyanoakrylat förbjöds därför av US FDA för kliniskt bruk.

Reiter (134) visade att n-butyl-2-cyanoakrylat ger upphov till sarkom hos Sprague-Dawleyråttor av båda könen. Av 44 djur, utvecklade 11 stycken sarkom vid implantationsstället. Författarna drar slutsatsen att sarkomen orsakades direkt av n-butylcyanoakrylatet och att användningen därför bör begränsas kraftigt.

Brown och medarbetare undersökte isobutyl-2-cyanoakrylat i en tvårig cancerstudie med Fischer-344-råttor av båda könen (21). Cyanoakrylaten anbringades genom kirurgisk implantation av den flytande monomeren på ventralsidan av levern. Två doser användes, 10 respektive 100 µl. En dosberoende ökning av frekvensen kliniskt observerade intraabdominala tumörer noterades bland cyanoakrylatbehandlade djur av båda könen. Behandlingen hade ingen effekt på råttornas överlevnad, viktökning eller hälsotillstånd. I slutet av studien fann man sarkom i buken på 16 % av djuren, som behandlats med isobutyl-2-cyanoakrylat. Författarna drar slutsatsen att sarkomen inducerade av isobutyl-2-cyanoakrylat i den här studien beror på en främmandekroppseffekt, som inte uppträder hos människan. Man fann även en icke statistiskt signifikant ökning av levercellscarcinom, men enligt författarna fanns inga klara bevis för att denna ökning berodde på isobutyl-2-cyanoakrylatimplantaten. Rapporten är publicerad som abstract i Govt Reports Announcements & Index (21).

I den fjärde studien inducerade Hatanaka et al (60) tumörer subkutan med en ospecificerad alkyl-2-cyanoakrylat ("vilken har använts som klister") på honor av Fisher råttor [sic]. Inga metastaser upptäcktes. Metastaser upptäcktes dock i lungorna på råttor med samma genupsättning, på vilka 5:e generationens tumörceller transplanterats in subkutan. Den histopatologiska analysen av de subkutana tumörer som inducerats av cyanoakrylat visade på stora likheter med malignt fibröst histiocytom hos människan. I samma studie uppvisade de

Tabell 5. Sammanfattning av långtidsstudier på cyanoakrylater.

Art och ras	Mängd och administrationsväg ¹	Studiens längd	Observationer vid studiens slut ² och antalet djur i studien ³	(Ref) År
Metyl-2-cyanoakrylat				
Hundar Mongrel	0,1 ml eller 0,4 ml injicerat sc.	2 år	Inga tumörer eller andra ogynnsamma effekter upptäcktes, bedömt utifrån utseende, tillväxt, makro- och mikroskopisk undersökning av olika vävnader och organ, som kunde tillskrivas cyanoakrylaten. Inga skador eller resterande klister kunde upptäckas på platsen för injektionen i någon av de två grupperna, som bestod av 8 djur vardera.	(120) (122) 1966
Råttor Sprague-Dawley	0,1 ml eller 0,4 ml, injicerat sc.	upp till 19,5 mån	I 0,4 ml-gruppen hittades fibrosarkom hos 8 av 59 råttor vid platsen för injektionen. I två av dessa råttor fann man metastaser i lungorna. En av de 56 råttorna, som injicerats med 0,1 ml, visade en misstänkt sarkomatös transformation. Inga systemiska effekter noterades. Förutom vid injektionsstället fann man inga histopatologiska förändringar i ett flertal undersökta organ i någon av de två grupperna, som kunde tillskrivas cyanoakrylaten.	(120) (122) 1966
Råttor ospecificerad	0,01 till 0,5 ml, sc., im., eller ip. i flytande, fast eller pulveriserad form	6 mån	Initialt bildades hårda klumpar av klister vid platsen för implantationen i de djur som behandlats med 0,5 ml. Dessa klumpar minskade gradvis i storlek. Andra observationer, som t.ex. histopatologiska förändringar, exakt antal djur, rapporterades inte.	(62) 1970
Etyl-2-cyanoakrylat				
Kaniner ospecificerad	1 droppe för att limma ben-transplantat till öronbrosket	1 år	Tre kaniner användes i försöket. På platsen för applikationen sågs fibros men inga rester av limmet. Inga belägg för carcinogen verkan. Inga systemiska effekter rapporterades.	(154) 1990

Tabell 5. Forts.

Art och ras	Mängd och administrationsväg ¹	Studiens längd	Observationer vid studiens slut ² och antalet djur i studien ³	(Ref) År
Butyl-2-cyanoakrylat				
<u>Möss</u> Walter Reed	≈0,5 ml sprejad på ytan av levern	12 mån	Tjugo möss användes. Spridda adherenser sågs med resterande polymerfragment som gick att avlägsna. Mikroskopisk undersökning av levern visade inga patologiska förändringar. Inga systemiska effekter rapporterades.	(104) 1969
<u>Hundar</u> Mongrel	≈0,5 ml sprejad på sår gjorda på levern, njuren arteria femoralis eller tunntarmen	12-18 mån	Ca 30 hundar användes. På ytan av organen kunde polymerfragment ses. Vid mikroskopisk undersökning av organen kunde små polymerpartiklar ses nere i vävnaden, omgivna av granulomatös vävnad med jätteceller. Inga tecken som tydde på neoplastisk transformation. Inga systemiska effekter rapporterades.	(104) 1969
<u>Hundar</u> Mongrel	ospecificerad mängd sprejad på leversår, ≈25 cm ² stora	15-21 mån	Några djur visade infektion vid platsen för applikation. Någon nedbrytning av polymeren kunde inte påvisas. Inga maligna förändringar, lokalt eller på andra ställen, kunde påvisas. Inga systemiska effekter rapporterades. Det exakta antalet djur i studien angavs inte.	(31) 1969
<u>Råttor</u> Walter Reed	≈0,5 ml sprejad på ytan av levern	12 mån	Initialt behandlades 30 råttor. Spridda adherenser sågs med resterande polymerfragment som gick att avlägsna. Mikroskopisk undersökning av levern visade inga patologiska förändringar. Inga systemiska effekter rapporterades. Inga patologiska förändringar noterades i andra generationen, undersökta efter 6 och 12 månader.	(104) 1969
<u>Råttor</u> ospecificerad	0,01 till 0,5 ml, sc., im., eller ip. i flytande, fast eller i pulveriserad form	1,5-2 år	Inga spår av lokal tumörömvandling kunde ses vid någon av de testade doserna i något djur eller implantationsställe. Andra observationer, t.ex. histopatologiska förändringar, rapporterades inte. Antalet djur i studien angavs inte.	(62) 1970

Tabell 5. Forts.

Art och ras	Mängd och administrationsväg ¹	Studiens längd	Observationer vid studiens slut ² och antalet djur i studien ³	(Ref) År
<u>Råttor</u> Sprague-Dawley	0,25 g användes totalt, droppades ip. och sår i peritoneum och huden slöts med klistret	10-23 mån	Råttorna undersöktes efter att ha dött naturligt. Av 44 råttor utvecklade 11 sarkom vid implantationsstället i peritoneum och i huden. I tumörernas centrum fanns resterande polymert material. Inga tumörer utvecklades intraperitonealt.	(134) 1987
<u>Kaniner</u> ospecificerad	1 droppe för att limma bentransplantat till öronbrosket	1 år	Tre kaniner användes i försöket. På platsen för applikationen sågs resterande polymer, fibros och enstaka främmande kroppsreaktioner med jätteceller. Inga belägg för carcinogen verkan. Inga systemiska effekter rapporterades.	(154) 1990
Isobutyl-2-cyanoakrylat				
<u>Apor</u> Schimpans	0,4 ml för att limma nervus ulnaris på underarmen	5,5-15 mån (medeltal 11,5 mån)	Tio av 19 ingrepp i totalt 13 djur undersöktes. I samtliga fall sågs kompakt bindväv, som omgav fragment av resterande polymer. Mikroskopisk undersökning visade en bindvävsreaktion och ansamling av leukocyter och eosinofila leukocyter. Inga belägg för carcinogen verkan. Inga systemiska effekter rapporterades.	(85) 1966
<u>Apor</u> Rhesus	0,2 till 0,3 ml, på och omkring synnervskorsningen	30 och 36 vkr	Två djur undersöktes. Inga tecken på malignitet sågs. Resterande polymer fanns kvar 30, men inte 36, veckor efter applikationen. Vävnadsskador i synnervskorsningen, frontalloberna och circulus arteriosus Willisii, observerades.	(84) 1967
<u>Hundar</u> Mongrel	≈0,2 ml på hjärnbarken	30 och 36 vkr	Två djur undersöktes. Inga tecken på malignitet sågs.	(84) 1967
<u>Hundar</u> Mongrel	≈0,5 ml sprejad på sår gjorda på levern, njuren, arteria femoralis eller tunntarmen	12-18 mån	Ca 20 hundar användes. På ytan av organen kunde polymerfragment ses. Vid mikroskopisk undersökning av organen kunde små polymerpartiklar ses nere i vävnaden, omgivna av granulomatös vävnad med jätteceller. Inga tecken tydde på neoplastisk transformation. Inga systemiska effekter rapporterades.	(104) 1969

Tabell 5. Forts.

Art och ras	Mängd och administrationsväg ¹	Studiens längd	Observationer vid studiens slut ² och antalet djur i studien ³	(Ref) År
Hundar Mongrel	ospecificerad mängd sprejad på leversår, ≈25 cm ² stora	15-21 mån	Några djur visade infektion vid platsen för applikation. Någon nedbrytning av polymeren kunde inte påvisas. Inga maligna förändringar, lokalt eller på andra ställen, kunde påvisas. Inga systemiska effekter rapporterades. Det exakta antalet djur i studien angavs inte.	(31) 1969
Möss Walter Reed	≈0,5 ml sprejad på ytan av levern	12 mån	Tjugo möss användes. Spridda adherenser sågs med resterande polymerfragment, som gick att avlägsna. Mikroskopisk undersökning av levern visade inga patologiska förändringar.	(104) 1969
Råttor Walter Reed	≈0,5 ml sprejad på ytan av levern	12 mån	Initialt behandlades 30 råttor. Spridda adherenser sågs med resterande polymerfragment som gick att avlägsna. Mikroskopisk undersökning av levern visade inga patologiska förändringar. Inga systemiska effekter rapporterades. Inga patologiska förändringar noterades i andra generationen undersökta efter 6 och 12 månader.	(104) 1969
Råttor Wistar	ospecificerad mängd på "Ivalon sponge" implanterad ip.	62 vkr	Fem råttor undersöktes. Mikroskopiskt fanns inga patologiska förändringar eller spår av resterande polymert material. Rester av "Ivalon sponge" sågs men inga tecken på främmande kroppsreaktion. Inga tecken på abnormiteter eller patologiska effekter associerade till cyanoakrylaten kunde konstateras.	(150) 1975
Råttor Fischer-344	10 eller 100 µl, på ventralsidan av levern	2 år	I 16% av djuren (antalet djur ej angivet) observerades sarkom i buken. Sarkomen ansågs bero på en främmande kroppseffekt. En icke signifikant ökning av levercells-carcinom observerades. Ingen effekt sågs på överlevnad, viktökning eller råttornas kliniska tillstånd.	(21) 1990

Tabell 5. Forts.

Art och ras	Mängd och administrationsväg ¹	Studiens längd	Observationer vid studiens slut ² och antalet djur i studien ³	(Ref) År
Heptyl-2-cyanoakrylat				
Hundar Mongrel	ospecificerad mängd sprejad på leversår, ≈25 cm ² stora	15-21 mån	Några djur visade infektion vid platsen för applikation. Någon nedbrytning av polymeren kunde inte påvisas. Inga maligna förändringar, lokalt eller på andra ställen, kunde påvisas. Inga systemiska effekter rapporterades. Det exakta antalet djur i studien angavs inte.	(31) 1969
ospecificerad 2-cyanoakrylat				
Råttor Fisher [sic]	0,120 g injicerat sc. på olika ställen	741 dgr	Subkutana, infiltrativa, okapslade tumörer inducerades i 7 av 11 honråttor på stället för injektionen. Histopatologisk undersökning visade att utseendet på tumörerna stämde överens med fibröst malignt histiocytom från människa. Inga metastaser kunde upptäckas.	(60) 1993

¹sc = subkutan, im = intramuskulärt, ip = intraperitonealt. I alla studier har cyanoakrylaterna administrerats vid endast ett tillfälle.

²Endast observationer gjorda i slutet av studierna är medtagna. Skadliga effekter, t.ex. akut histotoxicitet, inflammation, infektioner, främmandekroppsinducerade jätte-celler, som mer eller mindre ses med alla cyanoakrylater vid kortare tidsperioder, se kapitel 8.2, är inte medtagna i tabellen.

³I flera av studierna är inte antalet djur som använts angivet. Där det varit möjligt har ungefärligt antal djur angivits.

cyanoakrylatinducerade subkutana tumörerna samma histopatologiska karakteristika som tumörer inducerade av andra främmande kroppar, t.ex. silikon, polyvinylklorid och zirkonium även om Oppenheimer et al (114) tidigare rapporterat att dessa främmande-kroppssarkom var fibrosarkom. Författarna uppger att det är nödvändigt med vidare undersökningar för fastställa om tumorgenesen hos cyanoakrylater beror på deras kemiska egenskaper (60).

I mitten på åttiotalet fick US FDA information om preliminära resultat från en långtidsstudie om isobutyl-2-cyanoakrylat på råttor. Dessa data ger starkt stöd för en dosberoende, carcinogen potential hos isobutyl-2-cyanoakrylat, i denna specifika djurmodell (14, 139, 140, 141). Som en följd av detta, upphörde tillverkaren (Ethicon Inc.) med produktion av isobutyl-2-cyanoakrylat (20). Det är inte klarlagt huruvida den vid den tiden opublicerade studien är identisk med den senare publicerade rapporten av Brown et al (21).

Några forskare (14, 21, 32, 62, 154) anser att de cancerogena egenskaper man observerat med cyanoakrylater representerar en Oppenheimereffekt (114), dvs en främmandekroppscarcinogenes, som kan induceras av många olika polymera material, t.ex. vinylklorid, och som inte är specifik för polymerens kemiska egenskaper. För en översikt av främmandekroppscarcinogenes, se ref (17).

Åtskilliga långtidsstudier har inte lyckats påvisa någon cancerogen effekt av olika cyanoakrylater hos möss, råttor, kaniner, hundar och apor (31, 62, 84, 85, 104, 150, 154), se tabell V.

Det finns inga rapporter om att cyanoakrylater skulle vara carcinogena på människan. Med tanke på de små mängder som används och den långa tidsperiod som cyanoakrylater utnyttjats som kirurgiskt klistre, är den allmänna mening bland många forskare att cyanoakrylater sannolikt inte är cancerogena för människan (14, 19, 62, 107, 130).

13. Oavsiktlig sammanlimning av hud och slemhinnor

På grund av den snabba härdningstiden för cyanoakrylatklistre och deras förmåga att limma hud och slemhinna, inbegriper all hantering av cyanoakrylatinnehållande klistre en risk för att man oavsiktligt klistrar ihop olika kroppsdelar. Fallrapporter beskriver ihoplimning av hud till hud (36, 96, 168), limning av ögonlock till ögonlock eller ögonglob (37, 55, 95, 96, 99, 109, 131, 147) eller ihoplimning av läppar och slemhinnan i munnen (35). Detta kan resultera i smärta, avskavning av hornhinna, follikulär hyperkeratos, inflammation av ögats bindehinna och epitelskada, förlust av ögonfransar, överhudsskador och brännskador. I huvuddelen av fallen, när cyanoakrylatklistre kommit i kontakt med ögonen, verkar det som om man har tagit fel på klistreflaskan och ögondroppar (37, 55, 95, 99, 109, 147). I allmänhet läker skadorna utan men.

Man har utarbetat en första hjälpen-strategi för oavsiktlig limning av hud, ögon och slemhinnor med cyanoakrylatklistre (44, 47), vilken inbegriper lång blötläggning i ljummet/varmt vatten. När det gäller hud, kan acetone eller etanol användas. Limmade ytor bör aldrig dras isär med en direkt motsatt kraft. Kirurgisk separation krävs sällan och de ihoplimmade ytorna separerar vanligen av sig själv, inom timmar/dagar (44, 47).

14. Dos-effekt- och dos-responssamband

Den akut irritativa effekten av metylcyanoakrylatånga på ögon och slemhinna hos människa, har studerats under experimentella förhållanden av McGee et al (106), se kapitel 9.1. Förhållandet mellan ångans koncentrationen i luft och symptom sammanfattas i tabell VI. Att fastställa andra doseffekter eller dosresponsförhållanden för cyanoakrylater, t.ex. för hudsensibilisering eller astma/respiratorisk sjukdom, är inte möjligt på grund av svårigheterna med att definiera och kvantifiera exponeringen, i dessa rapporter, se kapitel 9.2 och 9.3.

Tabell 6. Dos-responssamband för akuta irritationsreaktioner orsakade av cyanoakrylatångor. Fjorton frivilliga försökspersoner utsattes för cyanoakrylatångor mellan 1 till 60 ppm. Data från ref (106).

Exponering ¹ (ppm)	Symptom
1-5	luktröskel
2-3	irritation i svalg och näsa
4	irritation och sveda i ögonen
>20	tårflöde och snuva
50-60	uttalad irritation i ögon och näsa, tecken på smärtsam ögonirritation; några timmar efter exponeringen upplevde 2 försökspersoner synrubbingar, som kvarstod 2 timmar

¹En betydande variation mellan individer existerar och de angivna exponeringsnivåerna är grova approximationer av de tröskelnivåer, som gäller för majoriteten av försökspersonerna.

15. Tidigare utvärderingar av (inter)nationella organ

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) och US Occupational Safety and Health Administration (OSHA) har fastställt gränsvärden för exponering i arbetslivet (Occupational Exposure Limits, OEL) för metyl-2-cyanoakrylat. Dessa gränsvärden har rekommenderats för att minimera olämplig exponering för metyl-2-cyanoakrylatånga och därmed skydda arbetarna mot risken av irritation i näsa och ögon (2, 160).

US Environmental Protection Agency (EPA): EPA har lagt till metyl-, etyl-, n-butyl- och isobutyl-2-cyanoakrylat samt ytterligare sju cyanoakrylatderivat till "the Testing Priority List" (158), se kapitel 2.1, tabell I. Detta ålägger dem, som tillverkar, importerar och förädlar dessa substanser att rapportera om opublicerade hälso- och säkerhetsdata, produktion, användning och liknande uppgifter till EPA.

Svenska Kemikalieinspektionen har nyligen beslutat att metyl- och etylcyanoakrylater uppfyller kriterierna för att klassificeras som allergen (115). Beslutet är grundat på de flesta av de rapporter, som redovisas i kapitel 9.

Hantering av härdplaster, inklusive cyanoakrylater, regleras i Sverige av Arbetskyddstyrelsens förordning (AFS 1993:4) (5).

16. Utvärdering av hälsorisker

16.1. Högriskgrupper

Identifiering av högriskgrupper, eller individer som löper extra stor risk i populationen, kan inte göras på basis av tillgängliga data.

16.2. Bedömning av hälsorisker

Förutom de akut irriterande egenskaperna hos cyanoakrylatångar, se kapitel 9.1 och 14, finns en betydande risk för cyanoakrylatinducerad astma/respiratorisk sjukdom, se kapitel 9.3. Savonius et al (142) rapporterade att cyanoakrylat låg bakom arbetsmiljörelaterad astma/respiratorisk sjukdom hos 1,4 % av 880 patienter som diagnostiserades vid Institutet för arbetshygien i Helsingfors, under en sjuårsperiod. Utan kunskap om upptagningsområde och mängd cyanoakrylater som används i Finland, kan inga slutsatser dras om förekomst bland cyanoakrylatexponerade arbetare, men undersökningen visar att astma/respiratorisk sjukdom orsakad av cyanoakrylat kan utgöra en betydande hälsorisk i arbetsmiljön.

Med tanke på de få fall som hittills rapporterats, verkar inte hudsensibilisering utgöra något stort problem, förutom möjligen när klistret används på kroppen, se kapitel 9.2. Bruze et al (22) spekulerar dock om att kontaktallergi orsakad av cyanoakrylater kan vara vanligare än man hittills trott.

På basis av de data som finns, kan ingen riskvärdering göras för cyanoakrylatexponering vad gäller eventuella mutagena och carcinogena effekter, eller för perifer neuropati, se kapitel 11, 12 respektive 8.3

Vid industriell hantering av cyanoakrylater bör man försöka hålla luftkoncentrationerna av cyanoakrylatångar låga. Emellertid, när man framkallar fingeravtryck, låter man avsiktligt ångan spruta över området som skall undersökas, se kapitel 3. Detta kan möjligen utgöra en hälsorisk i arbetsmiljön, om de rätta försiktighetsåtgärderna för att skydda personal inte tillämpas.

16.3. Vetenskaplig grund för gränsvärden i arbetsmiljön

De fastställda gränsvärdena för cyanoakrylater i arbetsmiljön grundas vetenskapligt på de irriterande egenskaperna hos metylcyanoakrylatångar på ögon och slemhinnor. Gränsvärdena baseras helt och hållet på en rapport av McGee et al (106) som, vid en experimentell exponering vid ett arbetsbord, studerade de irriterande effekterna av metylcyanoakrylatångar. Dessa dos-responssamband sammanfattas i tabell VI. I rapporten av Lee och London (83) samt London och Lee (93) var den uppmätta koncentrationerna av etylcyanoakrylat 4,6 mg/m³ (0,9 ppm) respektive 1,6 mg/m³ (0,3 ppm), dvs gott och väl under det rekommenderade OEL-värdet för metyl- och etylcyanoakrylat, se appendix. Ändå upplevde åtskilliga arbetare dermala och respiratoriska problem med astma, som misstänktes vara orsakad av arbetsmiljön. Roy et al (138) rapporterade om ett fall av möjlig arbetsmiljörelaterad astma och rinit där den uppmätta koncentrationen av etylcyanoakrylat i luften på arbetsplatsen aldrig överskred 0,2 ppm (1,0 mg/m³), se kapitel 9.3. Detta pekar på att respiratorisk överkänslighet/astma till väsentlig del kan induceras av etylcyanoakrylatkoncentrationer, som gott och väl ligger under nuvarande OEL-värden för cyanoakrylater. I studien gjord av Lenzi et al (88) fann man liksom irriterande symptom på hud, ögon och andningsorgan

hos arbetare, som exponerats för metyl-2-cyanoakrylat. I en experimentell arbetssituation uppskattade man att koncentrationen av metylcyanoakrylatångar i arbetet var 2 mg/m³ (0,4 ppm). Författarna rekommenderade att koncentrationen av metylcyanoakrylat inte skulle överskrida 1 mg/m³ (0,2 ppm), se kapitel 9.1. Om uppskattningen av exponeringen är korrekt, visar detta att långtidsexponering för låga koncentrationer kan orsaka irritation.

Dessa observationer gör att det måste ifrågasättas om inte gränsvärdena för exponering är för högt satta för att skydda arbetarna från skadliga effekter, såsom näs- och ögonirritation och cyanoakrylatinducerad astma/respiratorisk sjukdom.

De allvarigaste effekterna av cyanoakrylatexponering är de irriterande egenskaperna hos cyanoakrylatångar på hud och slemhinnor samt deras förmåga att orsaka astma/respiratoriska sjukdomar.

17. Behov av forskning

Det mest uppenbara forskningsbehovet är att göra nya undersökningar av de irriterande egenskaperna hos cyanoakrylatångar. En sådan undersökning utfördes 1968. Nuvarande OEL-värden tar inte hänsyn till andra skadliga effekter såsom hudsensibilisering och astma eller mutagena och misstänkt carcinogena effekter. Samtliga dessa etablerade och potentiella, skadliga effekter borde utredas bättre och underkastas experimentell såväl som deskriptiv och analytisk, epidemiologisk forskning.

Mekanismerna bakom cyanoakrylatinducerad astma/respiratorisk sjukdom är inte kända. En RAST (radioallergosorbent test) metod för detektion av specifika IgE-antikroppar mot cyanoakrylater, eller adekvata cyanoakrylatpreparationer för pricktestning, finns för närvarande inte tillgängliga. Det skulle vara önskvärt att sådana test blev tillgängliga som diagnostiska verktyg och för att belysa mekanismen bakom cyanoakrylatinducerade respiratoriska reaktioner och astma.

Att diskutera behoven av forskning om cyanoakrylater som kirurgiska klister faller utanför ramen för detta dokument.

18. Sammanfattning

Cyanoakrylatbaserade limmer används inom industrin och för hushållsbruk. De har också testats som kirurgiskt klistor. Detta kriteriedokument sammanfattar litteraturen om medicinska och toxiska effekter av cyanoakrylatexponering. Den mest påtagliga effekten är irritation av ögon och luftvägar av cyanoakrylatångor. De hygieniska gränsvärden som idag är satta baseras på denna effekt. Emellertid har cyanoakrylater också visats orsaka hudsensibilisering, yrkesinducerad astma och vara mutagena i Ames test. Dessutom misstänks de vara carcinogena och orsaka perifer neuropati. Nuvarande hygieniska gränsvärden diskuteras.

Nyckelord: allergi, carcinogenitet, cyanoakrylater, hygieniskt gränsvärde, irritation, lim, mutagenitet, riskvärdering, sensibilisering, toxicitet.

En engelsk version finns publicerad i *Arbete och Hälsa* 1995;25:1-48.

19. Referenser

1. Aaby GV, West RL, Jahnke EJ. Myocardial response to the application of tissue adhesives. Comparison of methyl-2-cyanoacrylate and butyl-cyanoacrylate. *Ann Surg* 1967;165:425-431.
2. ACGIH. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*, 6th ed., Cincinnati, OH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. 1991;5: 965-966.
3. Amooore JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983;3:272-290.
4. Andersen M, Binderup M-L, Kiel P, Larsen H, Maxild J. Mutagenic action of methyl 2-cyanoacrylate vapor. *Mutat Res* 1982;102:373-381.
5. Anonym. *Härdplaster*. Arbetsarkivstyrelsens Författningssamling (AFS 1993:4). Svenska Arbetsarkivstyrelsen. 1993.
6. Anonym. Salmonella mutagenesis test results. *NTP Tech Bull* 1983;(9):5-6.
7. Ardis AE. (till B. F. Goodrich Co.), U.S. Patent nr. 2467926 och 2467927 (1949).
8. Aronson SB, McMaster PRB. Toxicity of the cyanoacrylates. *Arch Ophthal* 1970;84:342-349.
9. Arthaud LE, Lewellen GR, Akers WA. The dermal toxicity of isoamyl-2-cyanoacrylate. *J Biomed Mater Res* 1972;6:201-214.
10. Awe WC, Roberts W, Braunwald NS. Rapidly polymerizing adhesive as a hemostatic agent: study of tissue response and bacteriological properties. *Surgery* 1963;54:322-328.
11. B.Braun broschyr. B.Braun Melsungen AG, P.O.B. 110+120, D-3508 Melsungen.
12. Belsito DV. Contact dermatitis to ethyl-cyanoacrylate-containing glue. *Contact Dermatitis* 1987;17:234-236.
13. Benson AL, Coletta GC, Levins PL. Removal of cyanoacrylate vapor from work spaces by activated carbon. *Amer In Hyg Assoc J* 1975;36:741-744.
14. Berenstein A, Hieshima G. Clinical versus experimental use of isobutyl 2-cyanoacrylate (letter). *J Neurosurg* 1987;67:318-319.
15. Bhaskar SN, Frisch J, Cutright DE, Margetis P. Effect of butyl cyanoacrylate on the healing of extraction wounds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1967;24:604-616.
16. Bhaskar SN, Frisch J, Margetis PM. Tissue response of rat tongue to hexyl, heptyl, and octyl cyanoacrylate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1967;24:137-144.
17. Bischoff F. Organic polymer biocompatibility and toxicology. *Clin Chem* 1972;18:869-894.
18. Blais P, Campbell RW. Cyanoacrylates in medicine. *Can Med Assoc J* 1982;126:227-228.
19. Bonutti PM, Weiker GG, Andrich JT. Isobutyl cyanoacrylate as a soft tissue adhesive. An in vitro study in the rabbit achilles tendon. *Clin Orthop Rel Res* 1988;229:241-248.
20. Brothers MF, Kaufmann JCE, Fox AJ, Deveikis JP. n-Butyl 2-cyanoacrylate - substitute for IBCA in interventional neuroradiology: histopathologic and polymerisation time studies. *Am J Neuroradiol* 1989;10:777-785.
21. Brown LD, Mellick PW, Smith CD, Korte DW. Carcinogenicity bioassay of isobutyl 2-cyanoacrylate (IBC) in Fischer-344 rats. Govt Reports Announcements & Index (GRA&I), Issue 19, 1990, Abstr No 048,928. Den kompletta rapporten är tillgänglig för ett pris av 1.580:-.
22. Bruze M, Björkner B, Lepoittevin J-P. Occupational allergic contact dermatitis from ethyl cyanoacrylate. *Contact Dermatitis* 1995;32:156-159.

23. Budavari S, ed. *The Merck Index*. 11th ed. Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1989:p. 222.
24. Budavari S, ed. *The Merck Index*. 11th ed. Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1989:p. 907.
25. Calnan CD. Cyanoacrylate dermatitis. *Contact Dermatitis* 1979;5:165-167.
26. Cameron JL, Woodward SC, Pulaski EJ, et al. The degradation of cyanoacrylate tissue adhesive. I. *Surgery* 1965;58:424-430.
27. CCOHS. Canadian Centre for Occupational Health and Safety. CHEMINFO, methyl 2-cyanoacrylate. (Database; CD-ROM). Hamilton Ontario, Canada, 1994.
28. Chen E, Harner SG. The effect of butyl 2-cyanoacrylate on the middle and inner ear of the chinchilla. *Otolaryng Head Neck Surg* 1986;95:187-192.
29. Collins JA, James PM, Levitsky SA, Bredenburg CE, Anderson RW, Leonard F, Hardaway RM. Cyanoacrylate adhesives as topical hemostatic aids. II. Clinical use in seven combat casualties. *Surgery* 1969;65:260-263.
30. Collins JA, Pani KC, Lehman RA, Leonard F. Biological substrates and cure rates of cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch Surg* 1966;93:428-432.
31. Collins JA, Pani KC, Seidenstein MM, Brandes G, Leonard F. Cyanoacrylate adhesives as topical hemostatic aids. I. Experimental evaluation on liver wounds in dogs. *Surgery* 1969;65:256-259.
32. Coover HW. Cyanoacrylate adhesives - A day of serendipity, a decade of hard work. *J Coatings Tech* 1983;706:59-61.
33. Coover HW, Joyner FB, Shearer NH, Wicker TH. Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. *Soc Plastics Engrs J* 1959;15:413-417.
34. Coover HW, McIntire JM. Cyanoacrylate adhesives. In: Skeist I, ed. *Handbook of adhesives*. New York: Rheinhold, 1977: 569-580.
35. Cousin GCS. Accidental application of cyanoacrylate to the mouth. *Br Dent J* 1990;169:293-294.
36. deFonska CP. Danger of instant adhesives. *Br Med J* 1976;2:234.
37. DeRespini PA. Cyanoacrylate nail glue mistaken for eye drops. *J Am Med Assoc* 1990;263:2301.
38. DeZotti R, Larese F. Asma da collanti cianoacrilici. *Med Lav* 1990;81:142-146.
39. Diaz FG, Mastri AR, Chou SN. Neural and vascular tissue reaction to aneurysm-coating adhesive (ethyl 2-cyanoacrylate). *Neurosurgery* 1978;3:45-49.
40. Douglas SJ, Davis SS, Illum L. Nanoparticles in drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1987;3:233-261.
41. Dutton J, Yates PO. An experimental study of the effects of a plastic adhesive, methyl 2-cyanoacrylate monomer (M 2 C-1) in various tissues. *J Neurosurg* 1966;24:876-882.
42. Eiferman RA, Snyder JW. Antibacterial effect of cyanoacrylate glue. *Arch Ophthalmol* 1983;101:958-960.
43. Ekelund A, Nilsson OS. Tissue adhesives inhibit experimental new bone formation. *Int Orthop* 1991;15:331-334.
44. Fisher AA. In: *Contact Dermatitis*. Third ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986: 653-655.
45. Fisher AA. Allergic reactions to cyanoacrylate "Krazy Glue" nail preparations. *Cutis* 1987;40:475-476.
46. Fisher AA. Allergic sensitization of the skin and oral mucosa to acrylic denture materials. *J Am Med Ass* 1954;156:238-242.
47. Fisher AA. Reactions to cyanoacrylate adhesives: "Instant glue". *Cutis* 1985;35:18, 20, 22, 46, 58 (passim).
48. Fitzgerald DA, Bhaggoe R, English JSC. Contact sensitivity to cyanoacrylate nail-adhesive with dermatitis at remote sites. *Contact Dermatitis* 1995;32:175-176.
49. Forseth M, O'Grady K, Toriumi DM. The current status of cyanoacrylate and fibrin tissue adhesives. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants* 1992;2:221-233.
50. Gaind VS, Jedrzejczak K. Gas chromatographic determination of ethyl 2-cyanoacrylate in the workplace environment. *Analyst* 1989;114:567-569.
51. Galil KA, Wright GZ, Schofield ID. The healing of hamster skin ulcers treated with n-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl blue). *J Biomed Mater Res* 1984;18:601-607.
52. Gennaro AR, Moreira CAX. Nonsuture colonic anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1976;19:245-249.
53. Ghanem GE, Joubran C, Arnould R, Lejeune F, Fruhling J. Labelled polycyanoacrylate nanoparticles for human in vivo use. *Appl Radiat Isot* 1993;44:1219-1224.
54. Goetz RH, Weissberg D, Hoppenstein R. Vascular necrosis caused by application of methyl 2-cyanoacrylate (Eastman 910 monomer): 7-Month follow up in dogs. *Ann Surg* 1966;163:242-248.
55. Good AMT, McCabe SE. Superglue accidents and the eye - causes and prevention. *Br J Ophthalmol* 1994;78:802.
56. Gottlob R, Blümel G. The toxic action of alkylcyanoacrylate adhesives on vessels. Comparative studies. *J Surg Res* 1967;7:362-367.
57. Grant WM, Schuman JS. Encyclopedia of chemicals, drugs, plants, toxins, and venoms, and their effects on the eyes or vision: Also drugs used in treating eye diseases, and their general side effects. In: *Toxicology of the eye*. 4th ed. Springfield, Illinois: Charles C Thomas publisher, 1993: 39-1528.
58. Hanft JR, Kashuk KB, Toney ME, McDonald TD. Peripheral neuropathy as a result of cyanoacrylate toxicity. *J Am Pod Med Assoc* 1991;81:653-655.
59. Hara N, Matsumura Y. Production of hydrogen cyanide by heating of binders. *Ind Health* 1964;2:208-209.
60. Hatanaka S, Oneda S, Okazaki K, Shong LJ, Yoshida, A, Isaka H, Yoshida H. Induction of malignant fibrous histiocytoma in female Fisher rats by implantation of cyanoacrylate, zirconia, polyvinyl chloride or silicone. *In Vivo* 1993;7:111-116.
61. Hegyeli AF. Use of organ cultures to evaluate biodegradation of polymer implant materials. *J Biomed Mater Res* 1973;7:205-214.
62. Heiss WH. The use of synthetic polymeric materials as suture substitutes and their place in pediatric surgery. *Progr Pediatr Surg* 1970;1:99-150.
63. Herod EL. Cyanoacrylates in dentistry: a review of the literature. *J Can Dent Assoc* 1990;56:331-334.
64. Hida T, Sheta SM, Proia AD, McCuen BW. Retinal toxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rabbit. *Retina* 1988;8:148-153.
65. Hood TW, Mastri AR, Chou SN. Neural and vascular tissue reaction to cyanoacrylate adhesives: a further report. *Neurosurgery* 1982;11:363-366.
66. Houston S, Ousterhout DK, Sleeman KH, Leonard F. The effect of n-butyl 2-cyanoacrylate on liver function. *J Biomed Mater Res* 1970;4:25-28.
67. Howard PH, Neal M, eds. *Dictionary of Chemical Names and Synonyms*. Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo: Lewis Publishers, 1992: 1-343 and 1-878.
68. Howorka H, Kretschmer K. Experimental study of using cyanoacrylate ester vapour for developing latent fingerprints. *Forensic Science International* 1990;46:31-32.
69. Illum L, Khan MA, Mak E, Davis SS. Evaluation of carrier capacity and release characteristics for poly(butyl 2-cyanoacrylate) nanoparticles. *Int J Pharm* 1986;30:17-28.
70. Jacobson JH, Moody RA, Kusserow BK, Reich T, Wang MCH. The tissue response to a plastic adhesive used in combination with microsurgical technique in reconstruction of small arteries. *Surgery* 1966;60:379-385.

71. Kamer FM, Joseph JH. Histoacryl. Its use in aesthetic facial plastic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:193-197.
72. Kante B, Couvreur P, Dubois-Krack G, DeMeester C, Guiot P, Roland M, Mercier M, Speiser P. Toxicity of polyalkylcyanoacrylate nanoparticles I: free nanoparticles. *J Pharm Sci* 1982;71:786-790.
73. Katada K, Sano H, Katoh Y, Kanno T, Jain VK, Mashita S, Takeuchi A, Koga S. Ethyl 2-cyanoacrylate as an embolic agent for cranial arteriovenous malformations. *Acta Radiol Suppl* 1986;369:623-626.
74. Keng TM, Bucknall TE. A clinical trial of tissue adhesive (histoacryl) in skin closure of groin wounds. *Med J Malaysia* 1989;44:122-128.
75. Kline DG, Hayes GJ. An experimental evaluation of the effect of a plastic adhesive, methyl 2-cyanoacrylate, on neural tissue. *J Neurosurg* 1963;20:647-654.
76. Kobus HJ, Warrener RN, Stoilovic M. Two simple staining procedures which improve the contrast and ridge detail of fingerprints developed with "Super Glue" (cyanoacrylate ester). *Forensic Science International* 1983;23:233-240.
77. Koltai PJ, Eden AR. Evaluation of three cyanoacrylate glues for ossicular reconstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:29-32.
78. Kopp SK, McKay RT, Moller DR, Cassidy K, Brooks SM. Asthma and rhinitis due to ethylcyanoacrylate instant glue. *Ann Int Med* 1985;102:613-615.
79. Krall RE, Neuwirth RS, Richart RM. Pharmacology and toxicology of methyl cyanoacrylate. In: Zaucchini GI, ed. *Female Transcervical Steril., Proc. Int Workshop Non-Surg. Methods. Female Tubal Occlusion*. Harper and Row, Philadelphia, 1983: 175-185.
80. Kreuter J, Wilson CG, Fry JR, Paterson P, Ratcliffe JH. Toxicity and association of polycyanoacrylate nanoparticles with hepatocytes. *J Microencapsulation* 1984;1:253-257.
81. Kulkarni RK, Hanks GA, Pani KC, Leonard F. The in vivo metabolic degradation of poly(methyl cyanoacrylate) via thiocyanate. *J Biomed Mater Res* 1967;1:11-16.
82. Leahey AB, Gottsch JD, Stark WJ. Clinical experience with n-butyl cyanoacrylate (Nexacryl) tissue adhesive. *Ophthalmology* 1993;100:173-180.
83. Lee SA, London MA. *Health Hazard Evaluation Report* No HETA-84-011-1567, NIOSH (1985).
84. Lehman RA, Hayes GJ. The toxicity of alkyl 2-cyanoacrylate tissue adhesives: brain and blood vessels. *Surgery* 1967;61:915-922.
85. Lehman RAW, Hayes GJ, Leonard F. Toxicity of alkyl 2-cyanoacrylates. I. Peripheral nerve. *Arch Surg* 1966;93:441-446.
86. Lehman RAW, West RL, Leonard F. Toxicity of alkyl 2-cyanoacrylates. II. Bacterial growth. *Arch Surg* 1966;93:447-450.
87. Lenaerts V, Couvreur P, Christiaens-Leyh D, Joiris E, Roland M, Rollman B, Speiser P. Degradation of poly(isobutyl cyanoacrylate) nanoparticles. *Biomaterials* 1984;5:65-68.
88. Lenzi R, Cerroni A, Tria M. Aspetti tossicologici di un particolare collante (metil 2 cianoacrilato) usato nella lavorazione di oggetti preziosi. *Folia Medica* 1974;57:30-40.
89. Leonard F. The n-alkylalphacyanoacrylate tissue adhesives. *Ann NY Acad Sci* 1968;146:203-213.
90. Leonard F, Hodge JW, Houston S, Ousterhout DK. α -Cyanoacrylate adhesive bond strengths with proteinaceous and nonproteinaceous substrates. *J Biomed Mater Res* 1968;2:173-178.
91. Leonard F, Kulkarni RK, Brandes G, Nelson J, Cameron JJ. Synthesis and degradation of poly(alkyl alpha-cyanoacrylates). *J Appl Polymer Sci* 1966;10:259-272.
92. Lewis RW, Garcia RR. The results of epididymal ablation by sclerosing agents in the nonhuman primate. *Fertil Steril* 1984;41:465-469.
93. London MA, Lee SA. *Health Hazard Evaluation Report* No HETA-84-371-1729, NIOSH (1986).
94. Lozewicz S, Davison AG, Hopkirk A, Burge PS, Boldy DAR, Riordan JF, McGivern DV, Platts BW, Davies D. Occupational asthma due to methyl methacrylate and cyanoacrylates. *Thorax* 1985;40:836-839.
95. Lunt T, Lundquist U. Lugn exspektans kan tillrådas vid olyckor med superlim i ögat. *Läkartidningen* 1992;89:873.
96. Maitra AK. Management of complications of cyanoacrylate adhesives. *Br J Clin Pract* 1984;38:284-286.
97. Malten KE. Old and new, mainly occupational dermatological problems in the production and processing of plastics. In: Maibach HI, Gellin GA, eds. *Occupational and Industrial Dermatology*. Chicago, London: Year Book Medical Publisher, Inc, 1982: 237-283.
98. Marck PA, Cummins JE, Galil K, Schofield I, Wright GZ. Weak mutagenicity of an n-butyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive. *J Dent Res* 1982;61:288 (Abstract).
99. Margo CE, Trobe JD. Tarsorrhaphy from accidental instillation of cyanoacrylate adhesive in the eye. *J Am Med Assoc* 1982;247:660-661.
100. Matsumoto T. Surgical techniques and their evaluation. In: Matsumoto T, ed. *Tissue Adhesives in Surgery*. New York: Medical Examination Publishing Company, Inc, 1972: 43-50.
101. Matsumoto T, ed. *Tissue Adhesives in Surgery*. New York: Medical Examination Publishing Company, Inc, 1972.
102. Matsumoto T, Hardaway RM, Heisterkamp CA, Pani KC, Leonard F. Higher homologous cyanoacrylate tissue adhesives in surgery of internal organs. *Arch Surg* 1967;94:861-864.
103. Matsumoto T, Hardaway RM, Margolis PM. Aron alpha A "Sankyo", Japanese tissue adhesive, in surgery of internal organs. *Am Surg* 1968;34:263-267.
104. Matsumoto T, Heisterkamp CA. Long-term study of aerosol cyanoacrylate tissue adhesive spray: carcinogenicity and other untoward effects. *Am Surg* 1969;35:825-827.
105. Matsumoto T, Nemhauser GM, Soloway HB, Heisterkamp C, Aaby G. Cyanoacrylate tissue adhesives: an experimental and clinical evaluation. *Milieu Med* 1969;134:247-252.
106. McGee WA, Oglesby FL, Raleigh RL, Fassett DW. The determination of a sensory response to alkyl 2-cyanoacrylate vapor in air. *Am Ind Hyg Assoc J* 1968;29:558-561.
107. Micky BE, Samson D. Neurosurgical applications of the cyanoacrylate adhesives. *Clin Neurosurg* 1981;28:429-444.
108. Middleton WG, Matthews W, Chiasson DA. Histoacryl glue in microvascular surgery. *J Otolaryngol* 1991;20:363-366.
109. Morgan SJ, Astbury NJ. Inadvertent self administration of superglue: a consumer hazard. *Br Med J* 1984;289:226-227.
110. Mori S, Ota K, Takada M, Inou T. Comparative studies of cyanoacrylate derivatives in vivo. *J Biomed Mater Res* 1967;1:55-65.
111. Müller RH, Lherm C, Herbolt J, Couvreur P. In vitro model for the degradation of alkylcyanoacrylate nanoparticles. *Biomaterials* 1990;11:590-595.
112. Nakazawa T. Occupational asthma due to alkyl cyanoacrylate. *J Occup Med* 1990;32:709-710.
113. Olson ME, Ruseska I, Costerton W. Colonization of n-butyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive by *Staphylococcus epidermidis*. *J Biomed Mater Res* 1988;22:485-495.
114. Oppenheimer BS, Oppenheimer ET, Danishefsky I, Stout AP, Ehrich FR. Further studies of polymers as carcinogenic agents in animals. *Cancer Res* 1955;15:333-340.
115. Oredsson B. *Sensitizing substances*. Solna: Kemikalieinspektionen: Rapport nr 3/93.
116. Ota K. Current status of tissue adhesives in Japan. In: Matsumoto T, ed. *Tissue Adhesives in Surgery*. New York: Medical Examination Publishing Company, Inc, 1972: 339-392.

117. Ousterhout DK, Gladieux GV, Leonard F. Cutaneous absorption of n-alkyl a-cyanoacrylate. *J Biomed Mater Res* 1968;2:157-163.
118. Ousterhout DK, Gladieux GV, Wade CWR, Brandes G, Margeis PM, Leonard F. Digestive tract absorption of alkyl a-cyanoacrylate-B-14C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969;27:410-416.
119. Ousterhout DK, Larsen HW, Margeis PM, Leonard F. Effect of ingested n-butyl alpha-cyanoacrylate on the growth of weaning rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969;27:275-280.
120. Page RC. Tissue adhesive - eliminates sutures and staples in many types of surgery. *Adhes Age* 1966;9:27-30.
121. Page RC, Borick PM. Contamination and recovery of bacterial spores from methyl 2-cyanoacrylate monomer. *Arch Surg* 1967;94:162.
122. Page RC, Larson EJ, Siegmund BS. Chronic toxicity studies of methyl-2-cyanoacrylate in dogs and rats. In: Healy JE, ed. *Symposium on physiological adhesives*. Austin, Texas: Univ Texas Press, 1966: 11-23.
123. Pani KC, Gladieux G, Brandes G, Kulkarni RK, Leonard F. The degradation of n-butyl alpha cyanoacrylate tissue adhesive. II. *Surgery* 1968;63:481-489.
124. Papatheofanis FJ. Cytotoxicity of alkyl-2-cyanoacrylate adhesives. *J Biomed Mater Res* 1989;23:661-668.
125. Papatheofanis FJ, Bramada R. Increased superoxide anion production in polymorphonuclear leucocytes on exposure to isobutyl-2-cyanoacrylate. *Biomaterials* 1992;13:403-407.
126. Papatheofanis FJ, Bramada R. The principles and applications of surgical adhesives. *Surg Annu* 1993;25:49-81.
127. Parker D, Turk JL. Contact sensitivity to acrylate compounds in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 1983;9:55-60.
128. Pigatto PD, Giacchetti A, Altomare GF. Unusual sensitization to cyanoacrylate ester. *Contact Dermatitis* 1986;14:193.
129. Polák L, Barnes JM, Turk JL. The genetic control of contact sensitization to inorganic metal compounds in guinea-pigs. *Immunology* 1968;14:707-711.
130. Ramond M-J, Valla D, Mosnier J-F, et al. Successful endoscopic obturation of gastric varices with butyl cyanoacrylate. *Hepatology* 1989;10:488-493.
131. Raynor LA. Treatment for inadvertent cyanoacrylate tarsorrhaphy. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1033.
132. Refojo MF, Dohlman CH, Ahmad B, Carroll JM, Allen JC. Evaluation of adhesives for corneal surgery. *Arch Ophthalmol* 1968;80:645-656.
133. Refojo MF, Dohlman CH, Koliopoulos J. Adhesives in ophthalmology: a review. *Survey of Ophthalmology* 1971;15:217-236.
134. Reiter VA. Sarkomerzeugende Wirkung des gewebeklebers Histoacryl-blau an der ratte. *Z exp Chir Transplant künstl Organe* 1987;20:55-59.
135. Reynolds RC, Fasset DW, Astill BD, Casarett LJ. Absorption of methyl-2-cyanoacrylate-2-14C from full-thickness skin incisions in the guinea pig and its fate in vivo. *J Surg Res* 1966;6:132-136.
136. Rietveld EC, Garnaat MA, Seutter-Berlage F. Bacterial mutagenicity of some methyl 2-cyanoacrylates and methyl 2-cyano-3-phenylacrylates. *Mutat Res* 1987;188:97-104.
137. Roins ML, Harwick JD, Fung R, Dellavecchia M. Review of cyanoacrylate tissue glues with emphasis on their otorhinolaryngological applications. *Laryngoscope* 1984;94:210-213.
138. Roy ML, Siu SR, Wong R. Possible asthma and rhinitis associated with exposure to ethyl-2-cyanoacrylate. *Occup Health Ontario* 1989;10:191-197.
139. Samson D, Marshall D. The use of isobutyl-2-cyanoacrylate in embolization (editorial). *Surg Neurol* 1987;28:319.
140. Samson D, Marshall D. Carcinogenic potential of isobutyl-2-cyanoacrylate (letter). *J Neurosurg* 1986;65:571-572.
141. Samson D, Marshall D. Clinical versus experimental use of isobutyl-2-cyanoacrylate (response). *J Neurosurg* 1987;67:319-320.
142. Savonius B, Keskinen H, Tuppurainen M, Kanerva L. Occupational respiratory disease caused by acrylates. *Clin Exp Allergy* 1993;23:416-424.
143. Schweitzer JS, Chang BS, Madsen P, Vinuela F, Martin NA, Marroquin CE, Vinters HV. The pathology of arteriovenous malformations of the brain treated by embolotherapy. *Neuroradiology* 1993;35:468-474.
144. Shelley ED, Shelley WB. Chronic dermatitis simulating small-plaque parapsoriasis due to cyanoacrylate adhesive used on fingernails. *J Am Med Assoc* 1984;252:2455-2456.
145. Shelley ED, Shelley WB. Nail dystrophy and periungual dermatitis due to cyanoacrylate glue sensitivity. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:574-575.
146. Siedentop KH. Tissue adhesive Histoacryl (2-cyano-butyl-acrylate) in experimental middle ear surgery. *Am J Otol* 1980;2:77-87.
147. Silverman CM, Parsipani NJ. Corneal abrasion from accidental instillation of cyanoacrylate into the eye. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1029-1030.
148. Smith TW, DeGirolami U, Crowell RM. Neuropathological changes related to the transorbital application of ethyl 2-cyanoacrylate adhesive to the basal cerebral arteries of cats. *J Neurosurg* 1985;62:108-114.
149. Soehendra N, Grimm H, Nam VC, Berger B. n-Butyl-2-cyanoacrylate: A supplement to endoscopic sclerotherapy. *Endoscopy* 1987;19:221-224.
150. Soni NN, Whitehurst VE, Knight RS, Sinkford JC. Long-range effects of Ivalon sponge containing isobutyl cyanoacrylates on rat tissue. *Oral Surg* 1975;39:197-202.
151. Tarsoly E, Bornemisza G, Furka I. Tissue reaction to Histoacryl Blue adhesive and histological investigation of its disappearance in various organs. *Acta Chir Acad Sci Hung* 1982;23:61-73.
152. Thomsen WF. Cyanoacrylate adhesives. In: Schneberger GL, ed. *Adhesives in Manufacturing*. New York: Marcel Dekker, 1983: 305-323.
153. Tomb RR, Lepoittevin J-P, Durepaire F, Grosshans E. Ectopic contact dermatitis from ethyl cyanoacrylate instant adhesives. *Contact Dermatitis* 1993;28:206-208.
154. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy E. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:546-550.
155. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy ME. Variable histotoxicity of histoacryl when used in a subcutaneous site: an experimental study. *Laryngoscope* 1991;101:339-343.
156. Tseng Y-C, Hyon S-H, Ikada Y. Modification of synthesis and investigation of properties for 2-cyanoacrylates. *Biomaterials* 1990;11:73-79.
157. Tseng Y-C, Tabata Y, Hyon S-H, Ikada Y. In vitro toxicity test of 2-cyanoacrylate polymers by cell culture method. *J Biomed Mater Res* 1990;24:1355-1367.
158. US EPA. United States Environmental Protection Agency. Preliminary assessment information and health and safety data reporting: addition of chemicals. *Fed Regist* 1993;58(246):68317-68322.
159. US OSHA. United States Occupational Safety and Health Administration. *Air contaminants*. *Fed Regist* 1992;57(114 Bk 2):26131-26132.
160. US OSHA. United States Occupational Safety and Health Administration. *Air contaminants*. *Fed Regist* 1989;54(12):2467-2468.
161. Vezin WR, Florence AT. In vitro heterogeneous degradation of poly(n-alkyl a-cyanoacrylates). *J Biomed Mater Res* 1980;14:93-106.

162. Vinters HV, Galil KA, Lundie MJ, Kaufmann JCE. The histotoxicity of cyanoacrylates. A selective review. *Neuroradiology* 1985;27:279-291.
163. Vinters HV, Lundie MJ, Kaufmann JCE. Long-term pathological follow-up of cerebral arteriovenous malformations treated by embolization with bucrylate. *N Engl J Med* 1986;314:477-483.
164. Vogel A, O'Grady K, Toriumi DM. Surgical tissue adhesives in facial plastic and reconstructive surgery. *Facial Plast Surg* 1993;9:49-57.
165. Wade CWR, Leonard F. Degradation of poly(methyl 2-cyanoacrylates). *J Biomed Mater Res* 1972;6:215-220.
166. Walker RF, Guiver R. Determination of alkyl-2-cyanoacrylate concentrations in air. *Am Ind Hyg Assoc J* 1981;42:559-565.
167. Weber SC, Chapman MW. Adhesives in orthopaedic surgery. A review of the literature and in vitro bonding strengths of bone-bonding agents. *Clin Orthop Rel Res* 1984;191:249-261.
168. Woodcock RW, Goldberg LH. An effective "solution" to accidental adhesion with Krazy Glue. *J Emerg Nurs* 1985;11:180-181.
169. Woodman AL, Adicoff A. Vapor pressure of methyl-2-cyanoacrylate. *J Chem Eng Data* 1969;14:479-480.
170. Woodward SC. Physiological and biochemical evaluation of implanted polymers. *Am N Y Acad Sci* 1968;146:225-250.
171. Woodward SC, Herrmann JB, Cameron JL, Brandes G, Pulaski EJ, Leonard F. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat. *Ann Surg* 1965;162:113-122.
172. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen* 1987;9, Supplement 9:1-110.
173. Zikk D, Rapoport Y, Himelfarb MZ. Changes in auditory function associated with 2-cyano-butyl-acrylate adhesive implanted in the middle ear of experimental animals. *Laryngoscope* 1990;100:179-182.

20. Använda databaser

Följande databaser har använts för litteratursökning:

- On-line (Medlars-at-Mic);
 - Arbline
 - Cancerline (NLM, via gateway)
 - Medline
 - Nioshtic
- On-line (STN, The Scientific and Technical Information Network);
 - Beilstein
 - Chemical abstracts
 - Registry
- CD-ROM (SilverPlatter Information);
 - Toxline
- CD-ROM (CCINFO, Canadian Centre for Occupational Health and Safety)
 - Cheminfo
 - RTECS
- Current Contents on Diskette
 - Life Sciences

Appendix

Tillåtna eller rekommenderade högsta halter av cyanoakrylat i luften

Land	ppm	mg/m ³	Kommentarer	År	Ref.	
Danmark	2	8	Metyl-2-	1994	1	
	2	10	Etyl-2-	1994	1	
Finland	2	9	Metyl-2- *	1993	2	
Island	2	9	Metyl-2- *	1989	3	
Nederländerna	2	8	Metyl-2-	1995	4	
Norge	2	8	Metyl-2- S	1995	5	
Sverige	2	9	Metyl-2- *	1993	6	
	2	10	Etyl-2-*	1993	6	
Tyskland	2	8	Metyl-2- S	1995	7	
USA (ACGIH)	2	9,1	Metyl-2- *	1995-96	8	
	(NIOSH)	2	8	Metyl-2- *	1994	9
	(OSHA)	-	-		1994	9

* = korttidsvärde 4 ppm
S = allergiframkallande

Referenser

1. *Gränsvärder for stoffer og materialer*. København: Arbejdstilsynet, 1994 (At-anvisning Nr.3.1.0.2).
2. *HTP-värden 1993*. Tammerfors: Arbetsministeriet, 1993 (Säkerhetsmeddelande 25). ISBN 951-47-8343-3.
3. *Mengunarmörk og adgerdir til ad draga úr mengun*. Skrá yfir mengunarmörk. Reykjavik: Vinnuefurlit Ríkisins, 1989.
4. *De Nationale MAC-lijst 1995*. Den Haag: 1995 (Publikatiebladen/1-SZW; P 145). ISBN 90-399-0819-2.
5. *Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere*. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Oslo: Direktoratet for arbeidstilsynet, 1994 (Bestillingsnr. 361).
6. *Hygieniska gränsvärden*. Stockholm: Arbetsarkyddsstyrelsen, 1993 (AFS 1993:9). ISBN 91-7930-046-4.
7. *MAK- und BAT-Werte-Liste 1995*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1995.
8. *Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1995-96*. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1995. ISBN 1-882417-11-9.
9. *NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards*. Washington: U.S. Department of Health and Human Services, 1994.

Nickel och nickelföreningar

Antero Aitto

Institute of Occupational Health
Arinatie 3 A
00370 Helsinki
Finland

Innehållsförteckning

1. Introduktion
2. Identifiering av substansen
3. Fysikaliska och kemiska egenskaper
4. Förekomst, produktion och användning (85, 239)
5. Yrkesmässig exponering och upptag
6. Provtagning och analys vid arbetsplatsen
7. Toxikokinetik (85, 87)
 - 7.1. Upptag
 - 7.1.1. Människa
 - 7.1.2. Försöksdjur
 - 7.2. Distribution
 - 7.2.1. Människa
 - 7.2.2. Försöksdjur
 - 7.3. Biotransformation
 - 7.4. Eliminering
 - 7.4.1. Människa
 - 7.4.2. Försöksdjur
 - 7.5. Relevanta kinetiska interaktioner
8. Biologisk monitorering
9. Toxicitetsmekanismer
 - 9.1. Upplösning och upptag i celler
 - 9.2. Genotoxikologiska mekanismer
10. Effekter i djur och in vitro-studier
 - 10.1. Irritation och sensibilisering
 - 10.2. Effekter av engångsexponering
 - 10.3. Effekter av upprepad exponering
 - 10.3.1. Systemiska effekter och effekter i organ (85, 87)
 - 10.3.2. Respiratoriska effekter
 - 10.3.3. Immunologiska effekter
 - 10.4. Mutagenicitet och genotoxicitet
 - 10.5. Carcinogenicitet
 - 10.6. Reproduktions- och utvecklingstoxikologi (85, 87)
11. Observationer hos människa
 - 11.1. Akuta effekter vid kontakt samt systemisk distribution
 - 11.2. Effekter i organsystem av upprepad exponering
 - 11.2.1. Sjukdomar i hjärta och blodkärl
 - 11.2.2. Hudsjukdomar
 - 11.2.3. Lungsjukdomar
 - 11.2.4. Njursjukdomar
 - 11.3. Genotoxiska effekter
 - 11.4. Carcinogena effekter

- 11.5. Reproduktions- och utvecklingstoxikologiska effekter
12. Dos-effekt och dos-respons-förhållanden
 - 12.1. Engångs- och korttidsexponering
 - 12.2. Långtidsexponering
13. Tidigare evalueringar av internationella och nationella organisationer
 - 13.1. IARC och IPCS
 - 13.2. Andra instanser
14. Evaluering av hälsorisker hos människa
 - 14.1. Högriskgrupper
 - 14.2. Uppskattning av hälsorisker
 - 14.3. Vetenskapliga grunder för yrkesbetingade exponeringsgränsvärden
15. Forskningsbehov
16. Sammanfattning
17. Referenser
- Appendix

Nickel och nickelföreningar

1. Introduktion

Kontaktdermatit orsakat av exponering för nickel har beskrivits redan år 1889, nickelkarbonylförgiftning i en exponerad arbetare år 1890, två dödsfall orsakade av nickelkarbonyl år 1903, och nasalcancer år 1933. Sedan dess har toxiciteten av nickel och nickelföreningar varit föremålet för intensiva undersökningar.

Dessutom har ett antal auktoritativa nationella och internationella evalueringar publicerats, t.ex. av MacMaster University (152) och International Agency for Research on Cancer (IARC) år 1984 och 1990 (202, 85), British Health and Safety Executive (58) år 1987, U.S. ATSDR år 1991 och 1993 (227, 228), och International Programme on Chemical Safety (IPCS) år 1991 (87). Andra viktiga källor för information inkluderar en utvärdering gjord av Nriagu (157), och en serie av mötesskrifter från IUPAC:s underkommitté för nickel (26, 27, 151). Denna översikt strävar till att uppdatera evalueringar gjorda av IPCS och IARC¹, med hjälp av Nordiska expertgruppens allmänna schema. Endast studier som har publicerats efter IPCS/IARC arbetsgruppers insatser har beskrivits i detalj, och deras beskrivningar och uppskattningar har accepterats som valida. De ovannämnda översikterna används som referat, inte de ursprungliga individuella studierna.

I likhet med många element, är den använda terminologin ofta ganska lös. För det mesta används ordet nickel trots att data inte berör metalliskt nickel utan olika nickelföreningar. Den allmänt accepterade synen idag är att mestadelen av nickeln toxicitet orsakas av nickeljoner, vilket medför att specificering av den exakta formen av nickel inte är absolut nödvändigt. Det är emellertid klart att med tanke på nickelföreningars toxiska effekter, spelar deras fysikalisk-kemiska form och exakta kemiska identitet en betydande roll.

2. Identifiering av substansen

Kemisk formel och atomvikt, tillsammans med CAS- och EINECS-nummer av vissa nickelföreningar är listade i tabell 1.

¹Utvärdering och slutsatser från IARC och IPCS har återgetts med deras tillstånd.

Tabell 1. Nickelföreningar som kan vara betydelsefulla ur arbetsmedicinsk synpunkt.

Kemikalie	Kemisk formel	Atomvikt	CAS-number(s)	EINECS-nummer
Metalliskt nickel	Ni	58,69	7440-02-0	231-111-4
Nickelkarbonyl	Ni(CO) ₄	170,73	13463-39-3	236-669-2
Nickelmonoxid	NiO	74,69	1313-99-1, 11099-02-8	215-215-7, 234-323-5
Nickelhydroxid	Ni(OH) ₂	92,70	12054-48-7	235-008-5
Nickelacetat	Ni(OOCC ₂ H ₅) ₂	176,78	373-02-4, (neutralhydrat: 6018-89-9)	206-761-7
Nickelklorid	NiCl ₂	129,60	7718-54-9, (hexahydrat: 7791-20-0)	231-743-0
Nickelnitrat	Ni(NO ₃) ₂	182,70	13138-45-9, (hexahydrat: 13478-00-7)	236-068-5
Nickelsulfat	NiSO ₄	154,75	7786-81-4, (hexahydrat: 10101-97-0; heptahydrat: 10101-98-1)	232-104-9
Nickelsulfid	NiS	90,75	11113-75-0, 16812-54-7, 1314-04-1	234-349-7, 240-841-2
Nickeldisulfid	NiS ₂	122,81	12035-51-7, 12035-50-6	-
Trinickeldisulfid	Ni ₃ S ₂	240,19	12035-72-2, 12035-71-1	234-829-6

3. Fysikaliska och kemiska egenskaper

Nickel är en vit, glänsande, hård metall, som också förekommer som ett grått pulver. Dess smältpunkt är 1455 °C och kokpunkt 2730 °C. Den är olöslig i vatten, men löser sig i utspädd salpetersyra och i någon mån också i saltsyra och svavelsyra. Metallisk nickel påverkas inte av luft eller vatten, men som finfördelat pulver oxideras den av luft och kan till och med tändas av sig självt (85, 227).

Nickelacetat, -klorid, -nitrat och -sulfat är vattenlösliga, medan -hydroxider, -oxider, -karbonat, -sulfider, -disulfider och trinickeldisulfid är praktiskt taget olösliga i vatten.

Nickeloxid (NiO) förekommer i två olika kristallformer; som grön och svart nickeloxid. Den gröna bildas vid upphettning av nickel till cirka 1000 °C. Den har en starkt ljusbrytande egenskap och är praktiskt taget olöslig i vatten. Svart nickeloxid bildas vid kalcinering av nickelacetat vid en temperatur av cirka 600 °C. Dess ljusbrytande egenskaper är betydligt sämre än den gröna nickeloxidens.

Nickelkarbonyl är en färglös lättflyktig lösning som är olöslig i vatten. Den faller sönder vid upphettning till kolmonoxid och finfördelat metallisk nickel.

4. Förekomst, produktion och användning (85, 239)

Andelen nickel i jordskorpan är cirka 0,008 % (0,01 % i vulkaniska stenarter), och den är därför 24 i ordningen bland elementen. Jordens innandöme innehåller cirka 8,5 % nickel. Meteoriter innehåller 5-50 % nickel, och halten av nickel i djuphavsnoduler är cirka 1,5 %.

Nickel ingår i ett stort antal mineraler (breithauptit, niccolit, zaradit, bunsenit, morenosit, millerit, vaesit, haezlewoodit, pentlandit, pyrrotit, garnierit). De kommersiellt viktiga nickelhaltiga malmerna innehåller antingen oxid (laterit), eller sulfid (pentlandit).

Sulfidmalmer extraheras genom flotation och magnetisk separering. De flesta förädlingsprocesserna börjar med oxidering av järn och svavel, varefter följer smältning där sten och svavel avlägsnas som slagg, varvid en blandning av järnhaltigt nickel-koppar blir kvar. Järn och koppar avlägsnas genom rostning, avkylning, magnetisk koncentrerings och flotation. Produkten, trinickeldisulfid, oxideras vanligen till nickeloxid. Denna reduceras vidare till (orent) metalliskt nickel, och renas vidare med antingen nickelkarbonylprocessen (Mond-processen) eller med elektrolys. Sulfiden kan även renas utan rostning genom en kombination av hydrometallurgi och elektrolys, eller enbart hydrometallurgi.

Silikatmalmer processeras antingen med hjälp av pyrometallurgi eller hydrometallurgi. Hydrometallurgi kan efterföljas av behandling med svavelsyra och precipitering av nickelsulfid med vätesulfid, eller selektiv reduktion med väte och kolmonoxid, efterföljt av urlakning med ammonium, avlägsnande av

koboltsulfid och precipitering av nickel i form av nickelhydroxikarbonat efter behandling med ammonium. Pyrometallurgin går ut på torkning, kalcinering och reduktion/smältning varvid oren ferronickel bildas. Efter ytterligare rening genom upphettning kan den bildade ferronickeln användas vid produktion av rostfritt stål, eller processeras vidare i ugn till nickelsulfid.

Stål som innehåller nickel, och rostfritt stål, produceras genom smältning av gjutjärn, järnskrot/stålskrot/ferrokrom och ferronickel/ren nickel i elektriska ugnar, och efter justering av nivåerna av kol, tillsatssämnen och orenheter, gjuts det i tackor.

Nickel ingår som komponent i ett stort antal kommersiellt viktiga legeringar, t. ex. rostfritt stål av olika slag (nickel/krom/järn tillsammans med andra metaller), monel-legeringar (nickel/koppar legeringar med god resistans), hastelloy-legeringar (nickel/molybden legeringar som tål oxiderande förhållanden), inconel- och incoloy-legeringar (järn/nickel/krom legeringar med bra resistens mot oxidering och korrosion speciellt vid låga temperaturer), nickelbaserade superlegeringar (legeringar av nickel med niobium, titan, molybden och andra metaller), alnico-legeringar (nickel/aluminium/järn, ibland med kobolt och koppar i permanenta magneter) (134). Ungefär hälften av allt nickel som produceras används till rostfritt stål och cirka 10 % går till stållegeringar. Användningsområden utan järn, såsom legeringar med hög nickelhalt, koppar-nickel-legeringar och myntslagning tar cirka 20 % av nickelproduktionen, medan olika användningsområden inom gjuterier och förnickling tar cirka 10 %. Mindre mängder nickel används i batterier, kemikalier, pigment, svetsningsmaterial och som katalysatorer (85, 239).

I Finland producerades år 1990 135.000 ton nickel-koncentrat i fyra olika gruvor, 27.000 ton importerades och produktionen av katodnickel var 17.000 ton. Samma år uppgick exporterades 70.000 ton rostfritt stål, medan importen av rostfritt stål var 220.000 ton (88). I Sverige år 1993 uppgick användningen av nickel och nickeloxid som katalysator till 67 ton, av nickelsalter vid förnickling till 68 ton, och nickelantimon i målfärger och lack till 73 ton. Exporten av nickelsulfat uppgick till 481 ton samma år (Ulf Rick, KemI, personligt meddelande). I Norge var produktionen av metallisk nickel 67, nickelsalter 84,5, nickelsulfid 497 och trinickeldisulfid 87.027 ton år 1994. Motsvarande siffror för import samma år var 32, 32,2, 364 och 43.514 ton (Petter Kristensen, Statens arbetsmiljöinstitut, personligt meddelande). I Danmark var användningen av de viktigaste grupperna av nickel och nickelinnehållande kemikalier år 1994 cirka 500 ton för metalliskt nickel och nickellegeringar, 300-400 ton för oxider, hydroxider och hydrider, 200 ton för mineraler som zeolit, cirka 100 ton för hexahydrater och nickelsalter, ungefär 30 ton för pigment, och 10-20 ton för nickelsalter som -karbonat, -klorid, -sulfat och -nitrat (AS Fries, Arbetsmiljöinstitutet, personligt meddelande).

5. Yrkesmässig exponering och upptag

Arbetsmässig exponering sker vanligen via lungorna. Betydande upptag kan dock även ske vid absorption via andra vägar, i synnerhet mag-tarmkanalen (13, 110, 111).

Rapporterade nivåer av arbetsmässig exponering för nickel och koncentrationer av nickel i urinen hos arbetare inom olika grenar av industri och handel presenteras i tabellerna 2 och 3. Uppskattning av historisk exponering för olika former av nickel i olika processer av nickelraffinering har samlats i tabellerna 4-6.

6. Provtagning och analys vid arbetsplatsen

Traditionella arbetshygieniska mätningar, vilka oftast medför insamling av prov på membraner av cellulosaeater, syranedbrytning, och analys med atomabsorptionsspektrometri (flamdetektor) (149) är endast användbara vid analys av den totala mängden nickel i luften. Klassificering av olika former av nickel (vattenlöslig, nickelsulfid, metallisk, nickeloxid) har rapporterats vid upprepade urlakning av filtret (85). För analys av låga halter kan atomabsorptionsspektrometri utan flamdetektion eller ICP masspektrometri användas. Röntgendiffraktion för karakterisering av nickel (och andra metaller) i svetsgaser har även publicerats, men dessa har använts i ganska liten utsträckning.

7. Toxikokinetik (85, 87)

7.1. Upptag

7.1.1 Människa

När nickelsulfat gavs åt frivilliga försökspersoner via munnen, absorberades 1-5 % av dosen, medan inmundigande efter en tid av fasta ledde till en absorption av 4-20 % av dosen. Absorptionen av nickel från nickelrika födoämnen via mag-tarmkanalen var cirka 1 %.

Höjda nickelkoncentrationer i plasma och urin efter yrkesmässig - främst inhalations -exponering (se "Biologisk monitorering", kapitel 8), tyder på att olika former av nickel absorberas effektivt via lungorna. Hos förmicklare (vilka exponeras främst genom inhalation av lösliga nickelsalter) var utsöndringen av nickel via urinen snabbare än hos glasarbetare (se "Eliminering", kapitel 7.4) eller svetsare, vilket tydde på en snabb absorption av de vattenlösliga formerna av nickel via lungorna. De mindre lösliga formerna av nickel absorberas betydligt långsammare. Mycket höga nickelkoncentrationer observerades i biopsier från näsans slemhinna och obduktionsprover från lungorna hos arbetare vid Kristiansand nickelrefinaderi, speciellt hos de som arbetat vid rostnings-/smältningsavdelningen. En del av proverna med höga koncentrationer av nickel hade samlats in över tio år efter personen i fråga gått på pension, vilket tyder på

Tabell 2. Yrkesmässig exponering för nickel (Ni) inom olika industrier (adapterad och uppdaterad ur ref. 108)

Industri	Ni i luften (µg/m ³) (medelvärde [SD] eller variationsbredd)	Ni i urin (medelvärde [SD] eller variationsbredd)	Land	Ref.
<i>Gruvor</i>	6-40		USA, Kanada	178
<i>Ferronickel-produktion</i>	2-274 5-420		Nya Kaledonien USA	239 "
<i>Nickelraffinering</i>				
Smältare	37-1160 ^a 230-860 ^a	44,6-129 µg/L ^a 22-73 ^a	Kanada Norge Norge	54 84 218
	10-5000 0,13 (0,26) 0,0034-1,276	24-39 µg/L ^a 15,6 (9,1) µg/g kreat. 3,645-36,47	UK Kina	144 243
Smältare, fluss-bäddrostare	80-1570 ^a		Kanada	54
Elektrolytraffinering	20-2 200 20-130 ^b 100-390 86-1 265 50 5-481 ^a 0,1 -500 0,4-2,4 ^c 1,3-71 ^e	8,6-813 µg/g kreat. 125-450 µg/L 2,5-63 µg/g kreat. 3,48-98,55 µg/L 49,9-117,5 µg/L 5,3-75 µg/L ^d	Kanada USA Kanada Finland Tjeckoslovakien BRD Tjeckoslovakien Finland Finland	15 89 3 178 170 226 99 111
Hydrometallurgisk raffinering	1-1630 140-1090 9->10000		Kanada USA USA	239 42 214
Nickelkarbonylraffinaderi				
Torkugn	10-5000		UK	144
Pulverfabrik	9-1530		"	"
Vätbehandling	30-4180		"	"
Väte	10-20		"	"
Ingenjörsteknik	10-400		"	"
<i>Produktion av rostfritt stål/gjutier</i>				
	<1-189 1-60 000 <4-900 <DLF-710 2-141		Kanada Kanada USA Kanada Frankrike	239 " 189 239 115
		5,0-38,6 µg/L	Polen	12
Rening av gjutformar	50-1100		Finland	67
Produktion av höghaltiga nickellegeringar	1-4 400 10-1420 300 ^a	0,5-97 µg/g kreat. 0,5-52 µg/L	Kanada BRD BRD	239 222 173
<i>Produktion av nickelsalter</i>	<10-12 070 9-590	<10-210 µg/g kreat. ⁸	UK Kanada	144 239
<i>Produktion av nickelbatterier</i>				
	12,3-33,0 20-1910	3,4-25 µg/L 23,7-26,6 µg/g kreat.	USA USA Kanada	15 2 239
		0,4-121 µg/g kreat. 1,9-10,9 µg/L	Tyskland Tyskland	171 170

Tabell 2. (forts.)

Industri	Ni i luften (µg/m ³) (medelvärde [SD] eller variationsbredd)	Ni in urin (medelvärde [SD] eller variationsbredd)	Land	Ref.
<i>Produktion av nickeltalysator</i>		0,1-5,8 µg/g kreat.	USA	15
	<1000-5870	8-301 µg/g kreat.	Holland	250
	10-600		USA	239
<i>Elektrolys-överdragnig</i>		11-26 µg/L	Indien	210
		3,6-65 µg/L	USA	15
	30-160	25-120 µg/L ^h	Finland	216
	0,5-21,2	5-262 µg/L ^a	USA	19
	20-170	12-109 µg/L	Finland	220
	<2-<16		USA	239
	0,1-42	1,7-3,6 µg/L	BRD	66
		0,7-50 µg/L	Italien	13
		0,02-0,05 µg/L ⁱ	Finland	110
<i>Glasindustrin</i>	3-3800	3,6-42,1 µg/L ^j	BRD	170
	3,4-623	1,7-107,5 µg/g kreat. ^j	BRD	173
<i>Flam- och plasmasprayning, skärning</i>				
Flamsprayning	0,04-6,5	1,4-26 µg/L	USA	15
	3-600	8,5-81,5 µg/L ^j	BRD	170
			BRD	"
Flamsprayning + mekaniskt arbete	300-410	4,9-53,9 µg/L ^j	BRD	"
Flamsprayning + mekaniskt arbete	200	3,4-12,5 µg/L	BRD	66
Gnistetsning	<10	0,7-2,1 µg/L	BRD	"
Plasmaskärning	<100	1,1-6,5 µg/L	BRD	"
	<1-240	1,7-4,3 µg/L	Nya Zealand	48
<i>Malning</i>	0,05-129	0,5-9,5 µg/L	USA	15
	18-3800	2,9-24,3 µg/L ^j	BRD	170
	140	0,7-9,9 µg/L	BRD	66
	10-10 000 ^g	3-7 µg/L ^k	BRD	77
	25-65		Holland	237
<i>Måining</i>		<0,5-9,2 µg/L	USA	65
		6-39 µg/L	USA	210
<i>Hårdmetallindustrin</i>		<0,78 µg/g urine	Italien	150
	<1-86		Japan	119
<i>Tillverkning av elektriska resistorer</i>	0,2-332	0,2 - 100,6 µg/g kreat.	Belgien	182
<i>Blandexponering</i>	0,01-252	1,4-41 µg/L	USA	15
		1,1-13,5 µg/L	USA	65
<i>Svetsning</i>				
Rik nickellegering	70-1070	8,1-38 µg/L	Sverige	5
MMA/SS		2-14 µg/L	Finland	94
	30-1780	7,8-26,5 µg/g kreat.	Finland	169
	0,6-77,8 ⁱ	0,6-8,8 µg/g kreat. ^j	BRD	247
	10-210		Holland	236
	<50-10	2,50-144,00 µg/L	BRD	247
	12,3-70,6 ^g	2,5-12 µg/g kreat. ^j	BRD	249
	<50-260	0,6-164,7 µg/L	BRD	7
	<2-<5	1,1-4,4 µg/L	Nya Zealand	48
	3-70	1,3 - 18,7 µg/g kreat.	Tjeckoslovakien	233

Tabell 2. (forts.)

Industri	Ni i luften (µg/m ³) (medelvärde [SD] eller variationsbredd)	Ni in urin (medelvärde [SD] eller variationsbredd)	Land	Ref.
MMA/MS	<10-20	0,40-78,4 µg/L	BRD	247
MMA+MIG/SS		0,1-85,2 µg/L	BRD	7
MMA/SS + flame cutting	50-1100		Finland	67
MMA+TIG/SS		1-18 µg/L	Finland	94
	11,7 (12,9)	2,5 (2,3) µg/g kreat.	Danmark	116
MIG/SS	30		Holland	236
	150		BRD	247
	66 ^k	3,5-21,4 µg/g kreat. ^j	BRD	249
	<50-320	1,2-209,4 µg/L	BRD	7
	<1-2	1,2-6,0 µg/L	Nya Zealand	48
	11,6 (9,2)	1,6 (2,4) µg/g kreat.	Danmark	116
MAG/SS	<10-500		BRD	247
TIG/SS		1-6 µg/L	Finland	94
	10-40		The Netherlands	236
	20		BRD	247
		5,2 (1,8) µg/L	USA	112
	<2-1	0,7-4,2 µg/L	Nya Zealand	48
	15,2 (17,3)	2,0 (1,9) µg/g kreat.	Danmark	116
PC/SS	<10-260		Holland	237
PW/SS	1-20		Holland	"

a = variationsbredden av enskilda medeltal; b = variationsbredden för årliga geometriska medeltal; c = medelvärderna innanför skyddsmasken; d = medelvärderna utanför skyddsmasken; e = medelvärderna i olika delar av fabriken; DG = detektionsgräns; g = korrigerad till 1,6 µg/L kreatinin; h = adapterat från bilder; i = median; j = 68:nde percentilvariationsbredden; k = 90:nde percentilvariationsbredden; l = plasmaskärning; m = plasmasvetsning.

MMA/SS = manual metal arc stainless steel welding; MMA/MS = manual metal arc mild steel welding; MMA+MIG/SS = manual metal arc & metal inert gas stainless steel welding; MMA+TIG/SS = manual metal arc & tungsten inert gas stainless steel welding; MIG/SS = metal inert gas stainless steel welding; MAG/SS = metal active gas stainless steel welding; TIG/SS = tungsten inert gas stainless steel welding; PC/SS = plasma cutting of stainless steel; PW/SS = plasma welding of stainless steel

Tabell 3. Nickelhalter i urin (µmol/L) hos arbetare inom olika branscher i Finland 1980-1989 (107).

Yrke	N (arbetare)	N (arbetsplatser)	Medelvärde	Median	Maximum
Malare	154	7	0,20	0,19	0,82
Metallbesprutare	97	12	0,26	0,24	0,99
Stöpare	121	5	0,39	0,20	6,83
Målare	10	3	0,30	0,31	0,61
Rörmokare	24	4	0,14	0,14	0,29
Förmicklare	635	9	0,32	0,21	22,9
Plasmaskärare	29	5	0,27	0,23	0,72
Förbehandlare	32	1	0,15	0,12	0,37
Metallplåtarbetare/svetsare	850	22	0,19	0,16	2,40
Svetsare	708	21	0,19	0,16	2,40

Tabell 4. MOND/INCO (Clydach, Södra Wales, Storbritannien) nickelraffinaderi - genomsnittliga exponeringsnivåer för nickel och cancerrisker i arbetare som exponerats för första gången vid "högriskavdelningar" för 15 år sedan eller längre tillbaka i tiden^a (reproducerat ur ref. 85 med tillstånd)

Avdelning	Estimerad halt i luften (mg/m ³ Ni) ^b				Anställningstidens längd							
	Metallisk nickel	Nickel-oxid	Nickel-sulfid	Löslig nickel	Någonsin				≥ 5 år			
					Lungcancer		Nasalcancer		Lungcancer		Nasalcancer	
					Obs	SMR (95% CI)	Obs	SMR (95% CI)	Obs	SMR (95% CI)	Obs	SMR (95% CI)
Ugnar, 1905-63	5,6	6,4	2,6	0,4	9	409	3	24781	1	370	3	1000
Lineär kalcinering, 1902-30; krossning & malning, 1902-36	5,3	18,8	6,8	0,8	16	725	7	44509	12	1244	6	78280
Kopparverk, före 1937	-	13,1	0,4	1,1	17	317 (185-507)	5	13912 (4507-32415)	8	541 (233-1066)	2	14541 (1759-52493)
1938-60	-	0,4	0,01	0,01	-	-	-	-	-	-	-	-
Hydrometallurgi 1902-79	0,5	0,9	0,05	1,3	7	196 (79-404)	4	18779 (5108-48074)	5	333 (108-776)	4	36363 (9891-93089)

a = Ur Doll et al. (45); estimerade lufthalter av nickel och dödlighet av lungcancer och nasalcancer. Observationerna i varje rad inskränks till män med <1 års anställning i andra högriskavdelningar. Standardiserade mortalitetskvoter (SMR) och 95% konfidensintervall (CI).

b = Arbetsgruppen framförde reservationer angående tillförlitligheten av dessa värden; se diskussion sidan 391 i ref. 85.

Tabell 5. Falconbridge (Kristiansand, Norge) nickelraffinaderi - genomsnittliga exponeringsnivåer för nickel och cancerrisker i arbetare som exponerats för första gången vid "högriskavdelningar" för 15 år sedan eller längre tillbaka i tiden^a (reproducerat ur ref. 85 med tillstånd.)

Avdelning	Estimerad halt i luften (mg/m ³ Ni) ^b				Anställningstidens längd							
	Metallisk nickel	Nickel-oxid	Nickel-sulfid	Löslig nickel	Någonsin				≥ 5 år			
					Lungcancer		Nasalcancer ^b		Lungcancer		Nasalcancer ^b	
					Obs	SMR (95% CI)	Obs	SMR (95% CI)	Obs	SMR (95% CI)	Obs	SMR (95% CI)
Kalcinering, rostning, smältning; utan elektrolys	0,3-1,3	5,0-10,0	0,3	Obef. ^c	14	225 (122-377)	5	-	8	254 (109-500)	5	-
Elektrolys; utan kalcinering, rostning, smältning	0,3-1,3	0,3-1,3	Obef.-1,3	1,3-5,0	30	385 (259-549)	2	-	19	476 (287-744)	2	-

a = Ur Doll et al. (45); estimerade lufthalter av nickel och dödlighet av lungcancer och nasalcancer. Observationerna i varje rad inskränks till män med <1 års anställning i andra högriskavdelningar. Standardiserade mortalitetskvoter (SMR) och 95% konfidensintervall (CI).

b = Tre dödsfall och fyra konstaterade sjukdomsfall.

c = Obef., obefintlig exponering.

Tabell 6. INCO (Ontario, Kanada) nickelraffineri - genomsnittliga exponeringsnivåer för nickel och cancerrisker i arbetare som exponerats för första gången för 15 år sedan eller längre tillbaka i tiden^a (reproducerat ur ref. 85 med tillstånd).

Anläggning	Avdelning	Estimerad halt i luften (mg/m ³ Ni) ^b		Total nickel		Anställningstidens längd								
		Nickel-oxid	Nickel-sulfid	Löslig nickel	Någonsin			≥ 5 år						
					Lungcancer Obs	SMR (95% CI)	Nasalcancer Obs	SMR (95% CI)	Lungcancer Obs	SMR (95% CI)	Nasalcancer Obs	SMR (95% CI)		
Coniston	Sintring	Obef. ^b	0,1-0,5	1-5	Negl.	1-5	8	292 (126-576)	0	0	6	492 (181-1073)	0	-
Copper Cliff	Sintring	Obef.	25-60	15-35	<4	40-100	63	307 (238-396)	6	3617 (1327-7885)	33	789 (543-1109)	4	13146 (3576-33654)
1948-54		Obef.	5-25	3-15	<2	8-40								
1955-63		Obef.	20-40	10-20	<3	30-80	72	239 (187-302)	19	7776 (4681-12144)	38	366 (259-502)	15	18750 (10500-30537)
Port Colborne	Urfakning, kalcinerings, sintring	Obef.	3-15	2-10	<3	5-25								
1926-35		Obef.	5-25	3-15	<3	8-40								
1936-45		Obef.	<0,5	<0,2	<0,5	<1	19	88 ^d (53-137)	0 ^{c,d}	0	10 ^{d,e}	89	0 ^{c,d}	-
1946-58		Electrolys												

a = Ur Doll et al. (45); estimerade lufthalter av nickel och dödlighet av lungcancer och nasalcancer, standardiserade mortalitetskvoter (SMR) och 95% konfidensintervall (CI); b = Obef., obefintlig exponering; c = Två dödsfall av nasalcancer förekom hos män med >20 år inom elektrolys och endast kort exponering (tre månader och sju månader) inom urfakning, kalcinerings och sintring; d = Arbetare som aldrig arbetat med urfakning, kalcinerings och sintring; e = Arbetare med 10 års erfarenhet inom elektrolys.

att nickeln avlägsnas mycket långsamt från nässlemhinnan (85). Kraftigt ökade mängder av nickel i lungorna hos svetsare, plasmasprutare och speciellt arbetarna vid nickelraffineriet, kunde även konstateras i en obduktionsstudie (172). En del av obduktionerna hade gjorts flera år efter att exponeringen upphört.

Uppenbara toxiska effekter och ökade vävnadskoncentrationer av nickel efter inhalationsexponering för nickelkarbonyl tyder på effektiv absorption via lungorna, kvantitativa data saknas.

Nickelsalter absorberas långsamt vid hudexponering; klorid effektivare än sulfat. Mängderna som når systemisk spridning är tämligen låga.

7.1.2. Försöksdjur

LD₅₀-värdet vid oral tillförsel av nickelacetat (ett lösligt nickelsalt) var 360-420 mg/kg hos hanar och honor av råttor och mus, medan det intraperitoneala LD₅₀-värdet var 23-32 mg/kg; detta tyder på att cirka 1/10 av dosen absorberades från mag-tarmkanalen hos dessa gnagare. Liknande värden har rapporterats för nickelocen.

Intratrakeal instillation av nickelsulfat i råttor ledde till snabb utsöndring av nickel i urin, varvid halva dosen utsöndrades inom 4,6 till 23 timmar (ju högre dos, desto kortare halveringstid). Nickelklorid eliminerades snabbt ur lungorna hos råttor efter intratrakeal instillation. I likhet med dessa fynd, uppnådde nickelhalten i lungorna ett jämviktstillstånd inom 5 dagar i råttor exponerade för aerosoler av nickelklorid under 2 timmar/dag för 14 dagar (85). Efter inhalationsexponering för nickelsulfat, eller efter intratrakeal instillation, minskade nickelhalten i lunga monoexponentiellt med en halveringstid på cirka 30 timmar i råttor (79).

När råttor gavs en enkel intratrakeal instillation av svart nickeloxid, kunde höjda koncentrationer av nickel konstateras i mediastenala lymfkörtlar, hjärta, skelettet, mag-tarmkanalen, njurarna och andra vävnader. Eliminering av nickel var större i andra vävnader än lunga. Inom tre månader hade 60 % av dosen utsöndrats, hälften av den i urinen. Långsam eliminering av nickel från lungorna har även konstaterats efter inhalationsexponering för aerosoler av nickelmonoxid. Flera efterföljande halveringstider observerades för avlägsnande av nickel från lungorna hos möss som behandlats med intratrakeal instillation av trinickeldisulfid; 10 % av dosen var ännu kvar i lungorna 35 dagar efter behandlingen.

Efter inhalationsexponering (endast nosen exponerad) av Fischer 344/N-råttor för grön nickeloxid (kalcinerad vid 1200 °C, MMAD 1,3 µm, 9,9 mg/m³, 70 min) eller trinickeldisulfid (5,7 mg/m³, MMAD 1,3 µm, 120 min), var den i lungorna deponerade fraktionen cirka 5 % för båda typerna av aerosoler (15). Inhalerad nickeloxid försvann långsamt ur lungorna, med en halveringstid på cirka 120 dagar; substansen kunde inte konstateras i omkringliggande vävnader, vilket tydde på clearance endast via matsmältningskanalen. I motsats till detta försvann trinickeldisulfid ganska effektivt, med en halveringstid på 4 dagar. Trinickeldisulfid distribuerades också till de omkringliggande vävnaderna från lungor.

Skillnaden i clearance mellan grön nickeloxid och trinickeldisulfid var också tydlig i ett långtidsexperiment (51). När råttor exponerades via inhalation för nickelsulfat, trinickeldisulfid eller grön nickeloxid för 13 veckor (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka), nådde nickelhalterna i lungor en plåtå inom 4 veckor (tidigare tidpunkter undersöktes inte) i råttor som behandlats med nickelsulfat eller trinickeldisulfid, medan nickelhalterna hos råttor som behandlats med nickeloxid fortsatte att stiga ända till slutet av experimentet.

Efter exponering av råttor via inhalation under 6 månader för grön nickeloxid (som bildats vid 1030 °C), svart nickeloxid (bildats vid 550 °C), och trinickeldisulfid, uppnådde graden av clearance 82, 73 och 98 % av den deponerade mängden under de efterföljande 12 månaderna (117). Med tanke på trinickeldisulfid är detta fynd helt i linje med de tidigare undersökningarna (15, 51), och stämmer även väl med dess vattenlöslighet. För nickeloxider är graden av clearance betydligt effektivare än man kunde vänta från korttidsexperiment (15, 51). Det är dessutom svårt att förklara varför clearance av grön nickeloxid var snabbare än hos svart nickeloxid. Svart nickeloxid är 70 gånger bättre löslig i vatten, och 10 gånger mera löslig i saltlösning än grön nickeloxid.

7.2. Distribution

7.2.1. Människa

De högsta nickelhalterna i obduktionsprover har påträffats i lunga, och i mindre grad i ben, sköldkörteln, inresekreteriska körtlar, njurar, hjärta, lever, hjärna, mjälte och bukspottkörtel. Halveringstiden för försvinnandet av nickel från serum var 11 timmar i försökspersoner efter intag av nickelsulfat. Efter exponering via inhalation för nickelsalter var halveringstiden i plasma 20-34 timmar.

Halter av nickel i vävnaderna var av samma nivå hos både foster och mödrar, vilket tydde på att nickel trängde obehindrat genom moderkakan.

7.2.2. Försöksdjur

Nickelsalter distribueras snabbt i kroppen efter absorption. Anhopning av nickelsalter har konstaterats i lungor, mjälte och njurar efter parenteral tillförsel i råttor och mus². Efter intratrakeal instillation av svart nickeloxid i råttor konstaterades ackumulering av nickel i de mediastenala lymfkörtlarna och en vid distribuering i hela organismen. Efter intratrakeal instillation av trinickeldisulfid observerades de högsta halterna (utanför lungorna) i njurar. Efter subkutan eller intramuskulär tillförsel ackumulerades trinickeldisulfid i regionala lymfkörtlar.

Ökade halter av nickel upptäcktes hos foster efter intramuskulär tillförsel av trinickeldisulfid i råttor. Flera studier har visat att nickel når fram till fostret efter tillförsel av nickelklorid till mödrarna.

²Tillägg: Januari -96. Ytterligare en studie över distribution av nickelsulfat efter långtidstillförsel via dricksvatten till råttor finns rapporterad i: Severa J, Vyskocil A, Fiala Z, Cizkova M. Distribution of nickel in body fluids and organs of rats chronical exposed to nickel sulphate. *Human Exp Toxicol* 1995;14:955-958.

7.3. Biotransformation

Nickelkarbonyl metaboliseras till metallisk nickel och koldioxid.

7.4. Eliminering

7.4.1. Människa

Hos förnicklare (exponerade främst via inhalation av lösliga nickelsalter) visade utsöndringen via urinen genast efter exponeringen en halveringstid på 17-30 timmar. Halveringstiderna var synbarligen längre bland glasarbetare (30-50 timmar) och svetsare (53 timmar). Detta beror antagligen på att nickelarterna som förekommer i dessa yrken är mindre lösliga i vatten och absorberas därmed långsammare än de nickelföreningar som förekommer vid förnickling. Även vid exponering för lösliga nickelföreningar (elektrolytraffinerings och förnickling) förekom ökade nickelhalter i urinen efter 1-5 veckor långa semesterperioder, vilket tydde på en långsam utsöndringsfas efter den första korta halveringstiden (110, 111).

Små mängder nickel utsöndras även i bukspott, gallvätska och svett.

7.4.2. Försöksdjur

Efter intratrakeal injektion av svart nickeloxid i Wistar-råttor, utsöndrades cirka hälften av dosen i urin och hälften via avföringen. Inom tre dagar utsöndrades 1/6 och inom 90 dagar 3/5 av dosen.

Efter intratrakeal tillförsel av radioaktivt trinickeldisulfid i pulverform i möss, återfanns 100 % av dosen i urin och avföring inom 35 dagar. Andelen av utsöndring via urinen var 60 %. Efter intramuskulär injektion av trinickeldisulfid i råttor, utsöndrades 67 % av dosen i urinen inom 8 veckor och 7 % i avföringen.

Efter en intravenöst injicerad engångsdos av nickelklorid i råttor, utsöndrades 87 % av dosen i urinen inom 24 timmar, och 90 % inom fyra dagar. Den kumulativa utsöndringen via avföring inom fyra dagar var 3 %. Över 60 % av den intratrakealt instillerade nickelkloriden utsöndrades via urinen inom 6 dagar, medan utsöndringen via avföringen uppgick till 5 %. Under de därpåföljande tre månaderna ökade den kumulativa andelen av dosen som utsöndrades via urinen och avföringen till 64 och 6 %.

Efter intratrakeal instillation av nickelsulfat i råttor var utsöndringsrutterna beroende av dosen. Utsöndring via avföringen uppgick till 30 % efter en dos på 1 och 11 µg/råtta, men var 13 % efter en dos på 106 µg/råtta. Utsöndring via urinen var den huvudsakliga vägen. Halveringstiden för utsöndring via urinen var också dos-beroende: 23 timmar för de lägsta och 4,6 timmar för den högsta dosen. Urinen utgjorde den viktigaste utsöndringsvägen också efter intratrakeal tillförsel av nickelkarbonat till möss.

Efter intravenös tillförsel av nickelkarbonyl i råttor, utandades 38 % av dosen under de 6 första timmarna. Därefter var urinen den viktigaste utsöndringsvägen (23 % av dosen inom 12 timmar och 31 % inom fyra dagar). Den totala fecala utsöndringen var 2,4 %

7.5. Relevanta kinetiska interaktioner

Ingen data om kinetiska interaktioner finns till hands.

8. Biologisk monitorering

Analys av nickel i både plasma/serum och urin har använts vid biologisk monitorering av nickel exponering. På grund av de höga observerade halterna av nickel och lättheten av provtagning prefereras i allmänhet insamling av urin (4, 204, 205).

Analys av nickel i fingernaglar har även föreslagits för biologisk monitorering (160), men kontaminering utifrån minskar värdet av dylika bestämmningar.

En litteraturundersökning av referensvärden för nickelhalter i blod, serum och urin genomfördes inom ramen för TRACY-projektet år 1994 (211). Av de publicerade studierna ansågs sex vara lämpade för bestämning av referensvärden i urin, och fem av publikationerna gav underlag för bestämning av övre referensvärden. I fyra av dessa studier var det övre referensvärdet 6 µg/L (102 nmol/L) eller lägre. Omvärdering av det femte övre referensvärdet (genom att exkludera prover med en relativ densitet lägre än 1,010) gav ett övre referensvärde på 60 nmol/L (109). Med tanke på serum, kunde 6 studier användas, av vilka fem rapporterade övre referensvärden lika med eller lägre än 1,1 µg/L (18,7 nmol/L).

En god korrelation mellan nivågränsvärdet av nickel i luften och halten i urin observerades hos förnicklare som exponerats för lösliga nickelsalter (216). I ett urinprov från eftermiddagsskiftet ($r = 0,82$), motsvarades en exponering för 100 µg/m³ av en nickelkoncentration i urinen på 1,35 µmol/L. I ett morgonprov efter exponering ($r = 0,96$), var det motsvarande värdet i urin 1,0 µmol/L. Dessa uppgifter passar bra ihop med Norseths förutsägelse som baserade sig på ett sammandrag av tre studier av arbetare exponerade för lösliga nickelsalter (exponering för 100 µg/m³ motsvarades av en nickelkoncentration i urinen efter skiftet på 67,4 µg/L = 1,15 µmol/L) (152, 156). I en efterföljande studie bland förnicklare, i vilken korrelationen inte var lika god, var det motsvarande värdet 0,70 µmol/L i ett prov efter arbetsskiftet (226).

I studier av lägre exponeringsnivåer har högre nickelkoncentrationer i urin kalkylerats vid exponering för lösliga nickelsalter: Vid lineär intrapolering ($r = 0,74$) ansågs 24,2 µg/L representera värdet för nickelkoncentrationen i urin efter arbetsskiftet, vilket motsvarade ett 8-timmars nivågränsvärde på 20 µg/m³ (241). Ett ännu högre värde uppnåddes i en studie i vilken korrelationen mellan exponering och nickelkoncentrationerna i urin inte var lika god. Från en logaritmisk ekvation kalkylerades en exponering för 20 µg/m³ motsvara en nickelkoncentration i urin på 47 µg/L (0,80 µmol/L) i ett efterskiftsprov (62).

Korrelationen mellan nickel i luften och i urinen var sämre vid exponering för svagt lösliga nickelföreningar (4, 5, 7, 18, 84, 143, 201, 20, 246, 248).

I en nickel-kadmium batterifabrik, där exponering förekom för den praktiskt taget olösliga nickelhydroxiden, observerades en korrelation mellan en veckas

medelvärden för nickel i andningszonen, och motsvarande medelvärden för nickel i urin. Från de presenterade värdena kan man grovt uppskatta att en exponering för 100 µg/m³ skulle leda till koncentrationer av nickel mellan 15 och 60 µg/gram kreatinin (73).

Morgan och Rouge rapporterade, på gruppnivå, en korrelation på 0,86 mellan exponering för olösligt nickel och koncentrationen av nickel i urin i olika avdelningar av ett nickelraffineri (144). Ett luftnickelvärdet på 0,5 µg/m³ motsvarades av en nickelkoncentration i urin på 36,9 µg/L (0,64 µmol/L).

Angerer och Lehnert uppskattade att ett 8-timmars nivågränsvärde på 500 µg/m³ nickel (TRK i Tyskland) hos svetsare av rostfritt stål skulle leda till koncentrationer på 30-50 µg/L nickel i urinen (7). Statskommissionen i Tyskland har publicerat ett EKA-värde på 45 µg/L (0,77 µmol/L), vilket motsvarar det tyska TRK-värdet 500 µg/m³ vid exponering för svagt lösliga nickelföreningar; t.ex. metalliskt nickel, nickelkarbonat, nickeloxid, och nickelsulfider (41).

Data om förhållandet mellan exponering för nickelkarbonyl och koncentrationer av nickel i urin har inte publicerats. Familjen Sunderman har emellertid publicerat riktlinjer om föutsägbarheten av nickelhalter i urin (203). Om nickelhalten i urinen inte överstiger 100 µg/L 8 timmar efter exponering, är graden av förgiftning lindrig; när nivåerna ligger mellan 100 och 500 µg/L är graden av förgiftning lindrig till svår, och svår vid halter över 500 µg/L.

Tidiga effekter av nickel har även studerats som ett medel för biologisk monitorering. Arbeten av Torjussen och Boysen (85, 87) har visat att nickel inducerar dysplastisk särbildning i näsleminnan hos arbetare i smältningsrostningsavdelningen och elektrolysavdelningen av nickelraffineriet. Det har emellertid uppskattats att 30-50 % av de dysplastiska förändringarna förblev oupptäckta, främst på grund av den oansenliga storleken av biopsiprovet, och metoden kunde därför inte rekommenderas för bestämning av hälsoriskerna hos enskilda arbetare (23). Borstningsprover från näsan ökade inte känsligheten: Sannolikheten för att upptäcka förändringar var enligt uppskattning under 60 % (47). Med image-cytometri kunde 89 % av nondysplastiska fallen och 75 % av dysplastiska fallen identifieras (176).

Vid exponering för vattenlösliga nickelföreningar är det uppenbart att största delen utsöndras i urinen, och att nickelhalten i ett efterskifts urinprov återspeglar exponering under arbetsdagen. Mindre lösliga nickelsalter blir kvar i kroppen, och nickelhalterna i urin påverkas av både kroppsördan och den omedelbart föregående exponeringen.

9. Toxicitetsmekanismer

9.1. Upplösning och upptag i celler

Upplösning och upptag i celler av olika former av nickel har ivrigt studerats för att söka en förklaring till de omfattande skillnaderna i deras carcinogenicitet hos försöksdjur (se "Carcinogenicitet", kapitel 10.5). Man bör emellertid komma ihåg

att dessa studier har gjorts in vitro, eller givits parenteralt till försöksdjuren, varvid de berörda cellerna inte nödvändigtvis är de samma som vid människo-exponering, och de använda koncentrationerna är oftast oproportionerligt höga. Den rådande synen angående nickels carcinogenicitet i människa stöder inte tanken om att mindre lösliga former av nickel skulle vara mera carcinogena (se "Carcinogena effekter", kapitel 11.4). Därför borde validiteten av datan och modellererna som beskrivs i detta delkapitel tas med försiktighet vid extrapolering till exponeringssituationen hos människa.

Nickelföreningar som är praktiskt taget olösliga i vatten är inte nödvändigtvis olösliga i kroppsvätskor. Det har påvisats att halveringstiden för upplösning för sex nickeloxider som bildats vid olika temperaturer, samt fyra nickel-kopparoxider med olika proportioner av nickel och koppar, var över 11 år i vatten. Halveringstiden för nickeloxid som kalcinerats vid låg temperatur var emellertid under ett år, och 2,7-7,2 år för tre av nickel-kopparoxiderna i råttserum och njurcytosol. Oxiderna med kortare halveringstider i biologiska lösningar blev också lättare fagocyterade av C3H/10T1/2-celler. Samma oxider var också mera carcinogena i råtta efter intramuskulär injektion (207). Ett omvänt förhållande mellan carcinogenicitet efter intramuskulär injektion och hastigheten av upplösning i humanserum eller artificiell lungvätska observerades även för trinickeldisulfid, kristallint nickelhydroxid, lufttorkad nickelhydroxidgel, kolloid nickelhydroxid och nickelsulfat (103). Inget sådant förhållande existerade mellan halveringstiden för upplösning och fagocytos, och carcinogeniciteten av intramuskulärt injicerad nickelselenid, trinickeldiselenid, nickeltellurid, -sulfarsenid, -arsenid, -arsenidtetragonal, -arsenidhexagonal, -antimonid, -ferrosulfid, en ferronickellegering och nickeltitanat (85).

Carcinogena nickelsulfider i kristallform blev fagocyterade av embryoceller från Syrisk hamster och ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler), medan partiklar av amorfa (icke-carcinogena) sulfider inte upptogs. Mindre nickelklorid än olösliga nickelsulfider togs upp av CHO-celler. Behandling av CHO-celler med β -nickelsulfid (kristallin, carcinogen) resulterade i bindning av nickel till DNA, RNA och protein som var 300-2000 gånger effektivare än bindning av den lösliga nickelsulfaten.

Trinickeldisulfidpartiklar togs upp i trakeala epitelceller hos råtta i cellkulturer inom 24 timmar, medan nickeloxidpartiklar togs upp efter 5-7 veckor (158).

9.2. Genotoxikologiska mekanismer

Enligt studierna som citeras i IARC:s monografi om nickel, är nickeln oftast icke-mutagen i bakteriemutagenicitetstester, men inducerar kromosomaberrationer, systemkromatidutbyten, enkelsträngsbrott i DNA, och crosslinks mellan DNA och nukleära proteiner i däggdjursceller (85). Effekter av nickel observeras vanligen endast vid höga doser, och därför har mekanismer som inte inbegriper direkt kontakt med DNA sökts för att förklara carcinogeniciteten av nickel (71).

Enligt ett förslag skulle nickel inducera DNA-skador genom bildning av reaktiva former av syre (100, 114). Denna syn har fått stöd från upptäckten av det

faktum att nickeljonen, tillsammans med väteperoxid, inducerar flerdubbla CC \Rightarrow TT mutationer i enkelsträngat M13G1 DNA, vilket i allmänhet pekar på DNA-skador inducerade av syreradikaler (eller UV-ljus) (215). Mutationsfrekvensen förstärktes vidare vid tillsats av tripeptiden glycyl-glycyl-histidin (215), en stark stimulator av hydroxiradikaler från väteperoxid tillsammans med nickel (219). Denna aktionsmekanism av nickeljoner förstärktes vidare när man kom underfund med att väteperoxid och glycyl-glycyl-histidin ökade mutageniciteten av nickel i ett forward-mutationstest med M13mp2 enkelsträngs-DNA, och att scavengers av fria radikaler inhiberade mutagenesen (215). Glycyl-glycyl-histidin-komplexet av nickel förmedlade även crosslinks mellan proteiner i närvaro av oxidanter såsom ozon eller peroxiftalsyra (25). Nickelföreningar inducerar även stora DNA-addukter in vitro. Denna reaktion inhiberades av hydroxyl-firadikal scavengers och natriumazid som fungerar som scavenger av singlettsyre. DNA-addukter med liknande kromatografiska egenskaper i en postlabeling-studie kunde också konstateras i njurarna efter behandling av djuren med nickelacetat in vivo (28). Nickelklorid inducerade DNA-klyvning i human c-Ha-ras-1 proto-onkogen i närvaro av väteperoxid in vitro. Denna reaktion inhiberades av en del (natriumazid, dGMP, dimetylsulfid, natriumformat) men inte alla (1,4-bicyklo(2.2.2)oktan, dimetylfuran, etanol, mannitol) typer av scavengers av singlettsyre och hydroxylradikaler (105).

Nickel kan enligt rapporter inducera oxidation av deoxiguanosinbaser in vitro i närvaro av väteperoxid (104). Koncentrationen av 8-hydroxi-2'-deoxiguanosin ökade i DNA från njurarna av råttor behandlade med intraperitoneala engångsinjektioner av nickelacetat (101). Dessa uppgifter stämmer överens med upptäckten av GGT- och GTT-mutationer i kodon 12 av K-ras-onkogenen i sju av nio njurtumörer inducerade med trinickeldisulfid och järn (78). Oxidering av deoxiguanosin till 8-hydroxideoxiguanosin torde orsaka felaktig parning av dATP med den oxiderade guaninbasen. Denna mutation observerades emellertid i bara en av 12 tumörer inducerade av trinickeldisulfid allena.

I ett flertal experimentella system har nickeljoner visats kunna mångdubbla effekterna av andra mutagena kemikalier. Nickel ökade transformationen av embryoceller från Syrisk hamster med benzo(a)pyren (men inte med metylkolantren) (179), mutageniciteten av metylmetansulfonat i polymerasöverproducerande Escherichia coli-celler (49) och DNA-skadande effekten av UV-ljus (men inte av metylmetansulfonat) i CHO-celler (30, 70, 71, 129). Nickel potentierar också den SCE-inducerande kapaciteten av UV-ljus i V79 och CHO K1 celler (71, 129). Nickel inhiberar reparering av DNA-skador inducerade av UV-ljus och röntgenstrålning (30, 70, 122, 199) och inducerar deletioner i kromosomerna hos lymfocyter vid reparering efter gammastrålning (11). Mekanismen av inhibering av DNA-reparationen i HeLa-celler efter UV-bestrålning verkar att inbegripa både inhibering av uppklippning (eng. "incision") av DNA-strängen, avlägsnande av baser i den skadade sträckan och ligering av reparerad DNA (72, 199). Dessa fynd gjordes vid höga (>0,25 mmol/L) nickelhalter, som emellertid inte var toxiska för cellerna. Händelserna efter

uppklippning av DNA:t vid reparering liknade dom som observerades vid röntgenbestrålning av HeLa och CHO celler (30, 199). Lee-Chen och medarbetare (122) rapporterade att nickel (1 mmol/L) inhiberade ligation av DNA och postreplikativ reparation i CHO-K1 celler efter UV-strålning, men hade ingen effekt på uppklippningsskedet vid "excision-repair" av DNA.

Primära njurepitelceller från människa odödligjordes genom behandling med nickelsulfat, varvid de blev förmögna att växa i mjukagar, men undergick inte malign transformation (223). När de emellertid transfekterades med v-Ha-ras, blev cellerna tumörframkallande i möss utan sköldkörtel (75). De nickel-immortaliserade epitelcellerna innehåller en muterad p53-gen och en 17p deletion, som gör den tumorsuppressiva genen inaktiv, vilket stöder idén om mutagenicitet som grund för nickels carcinogenicitet (130). Nickelinducerad inaktivering av gpt-expression i transgena gpt+-CHO-celler var emellertid förknippad med ökad DNA-metylering, medan reversion till 6-tioguanin-känslighet inducerades via demetylering genom 5-azacytidin, vilket tyder på en epigenetisk mekanism för nickelinducerad mutagenes (120).

Humana osteoblastceller som transformerats genom behandling med NiS i kristallform kan odlas på mjukagar i motsats till den ursprungliga HOST-cellinjen. Retinoblastomproteinet hos de transformerade cellerna var hypofosforylerat, men bildade inte komplex med SV 40-virus "large antigen" - ett fenomen som anses tyda på bristande funktionell aktivitet. När cellerna transfekterades med en plasmid innehållande en normal retinoblastomgen, återställdes det normala fosforyleringsmönstret av Rb-proteinet och cellerna tappade förmågan att växa utan att fästa sig vid underlaget (127).

Behandling med nickelsulfat (36 µmol/L) transformerade den humana osteoblastcellinjen HOST TE-85 som är immortaliserad, men inte tumorigen, till en fenotyp som var tumörframkallande hos nude-möss (174).

Behandling av CHO-celler med nickel inducerade transformerade celler som var immortaliserade, oberoende av förankring och tumörframkallande i nude-möss (35). De uppvisade även icke-slumpmässiga deletioner i heterokromatinet av den långa (q) armen av X-kromosomen. När en intakt X-kromosom infördes i dessa celler, visade en stor del av cellerna tecken på att föråldras (113).

Vid höga nickelkoncentrationer kan nickel ersätta magnesium, jonen som balanserar strukturen av DNA, vilket leder till distorsion av DNA:ts tredimensionella struktur, dvs. övergång från B- till Z-struktur (128). I likhet med detta fynd har det konstaterats att samtidig behandling med nickel och magnesium inhiberar nickel-inducerad carcinogenes i råttnjure (102). Nickel minskar på DNA:ts exakthet av replikation, vilket förklaras av dess inverkan på DNA-polymeraser. I frånvaro av magnesium kan nickel ersätta denna (på ett ineffektivt sätt) som kofaktor till DNA-polymeraser, men i närvaro av magnesium inhiberar den dessa enzymer och orsakar felinkorporering av baser. Låga doser av nickel kan emellertid öka ofelbarheten av DNA:ts replication med en del DNA-polymeraser. Olika DNA-polymeraser uppvisar betydande skillnader i sin känslighet för nickel (198).

10. Effekter i djur och in vitro-studier

10.1. Irritation och sensibilisering

Engångsapplicering av 50 % nickelsulfat orsakade inte irritation i huden hos kaniner, medan upprepad applicering inducerade rodnad, eskar, akantos, förtjockning av hudens hornlager och atrofi hos råttor. Inga uppgifter finns tillhands om irritation av ögonen eller huden orsakat av olösliga nickelföreningar eller nickelkarbonyl (58).

Nickelsulfat och -klorid var svagt positiva i maximiseringstestet med hamster (58).

10.2. Effekter av engångsexponering

Ett urval av numeriska data om den akuta toxiciteten av olika nickelföreningar presenteras i tabell 7 (123). Beskrivningen av den akuta toxiciteten av nickelföreningar har extraherats ur två olika källor (58, 87).

Målet för den akuta toxiciteten av nickelkarbonyl är lungorna där den inducerar hyperemi, ödem och blödningar. Vid höga exponeringsnivåer kan ödem bildas inom en timme. Vid lägre halter kan ödem bildas efter flere dagar. Histopatologiska fynd efter exponering för nickelkarbonyl inkluderar centrilobulär nekros av levern, degeneration av njurgångarna, blödningar och degeneration av acini och de Langerhanska cellerna i bukspottskörteln och binjuremärgen.

Diffus lungfibros observerades i råttor som dödades 1-4 månader efter en enkel subletal dos av nickelkarbonyl; denna effekt avmattades betydligt i senare skeden. Inga skador observerades i lever, njurar, hjärnan eller mjälten.

Efter tillförsel via munnen av letala eller subletala doser av lösliga nickelsalter har effekter i det centrala nervsystemet observerats (upphetsning, ataxi, depression, kramper). I en del, men inte alla studier, har histologiska skador i lever och njurar rapporterats. Efter parenteral tillförsel observerades skador i lever och njurar, samt effekter i immunsystemet (nedsatt tymusvikt, minskad respons av T-lymfocyter till mitogener in vitro, minskad respons för injicerade färytrocyter och clearance av injicerade tumörceller från lungor, samt minskad aktivitet av "Natural Killer" (NK)-celler in vitro).

Efter intratrakeal instillation av trinickeldisulfid i råttor observerades inga histopatologiska förändringar efter 24 timmar, men efter 7 dagar utvecklades multifokal alveolit, med hyperplasi-celler av typ II och interstitiell fibroplasi. Nickeloxid producerade hyperplastiska förändringar vid en 10 gånger högre dosnivå.

Tabell 7. Värden för akut toxicitet av nickelföreningar (123).

Förening	Djurart	Exponeringsväg	Parameter	Numeriskt värde
Nickel	Råtta	Oral	LD _{Lo}	5 g/kg
		Intratrakeal	LD _{Lo}	12 mg/kg
Nickelkarbonyl	Människa	Inhalation	LC _{Lo}	30 cm ³ /m ³ , 30 min
	Råtta	Inhalation	LC ₅₀	35 cm ³ /m ³ , 30 min
	Mus	Inhalation	LC ₅₀	67 mg/m ³ , 30 min
Nickelmonoxider	Råtta	Intratrakeal	LD _{Lo}	20 mg/kg
Nickelhydroxid	Råtta	Oral	LD ₅₀	1500 mg/kg
Nickelacetat	Råtta	Oral	LD ₅₀	350 mg/kg
		Intraperitoneal	LD ₅₀	23 mg/kg
Nickelkloridhexahydrat	Mus	Intraperitoneal	LD ₅₀	48 mg/kg
Nickelsulfat	Mus	Intraperitoneal	LD ₅₀	55 mg/kg
Trinickeldisulfid	Marsvin	Intraperitoneal	LD _{Lo}	102 µg/kg

LD_{Lo} = lägsta letaldosen; LC₅₀ = halten i inhaled luft som orsakar 50% dödlighet inom en viss tid; LD₅₀ = dos som orsakar 50% dödlighet.

10.3. Effekter av upprepad exponering

10.3.1. Systemiska effekter och effekter i organ (85, 87)

Samtliga möss dog efter inhalationsexponering (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 12 dagar, dvs. för 2 veckor + 2 dagar) för nickelsulfat när halten var 1,6 mg/m³ eller högre; en del råttor dog efter exponering för 13 mg/m³. Ingen mortalitet observerades i råttor eller möss efter motsvarande exponering för grön nickeloxid vid den högsta testade dosen, 24 mg/m³. Alla möss dog efter liknande exponering för trinickeldisulfid vid en koncentration på 7,3 mg/m³, men inga dödsfall förekom vid 3,6 mg/m³ (50). Ingen exponeringsrelaterad mortalitet, och endast smärre effekter på ökningen av kroppsvikten observerades i möss eller råttor efter en inhalationsperiod på 13 veckor (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 13 veckor) för nickelsulfathexahydrat (0,04 mg/m³), trinickeldisulfid (1,8 mg/m³) eller grön nickeloxid (7,9 mg/m³) (16, 51). Livstids inhalationsexponering för 5 mg/m³ nickelmonoxid (ospecificerad) inducerade mortalitet i Syrisk guldhamster.

Tillförsel via munnen av 22 mg/kg nickelsulfat under tre veckor gav upphov till skador i lever och njure i råttor; skador i testiklarna observerades vid en dosnivå på 5,6 mg/kg. Skador i lever och njure observerades i råttor även efter 90 dagliga i.p. injektioner av nickelsulfat (3 mg/kg).

Utsöndringen av albumin i urin ökade, och njurvikterna minskade i råttor efter 6 månader av exponering för nickelsulfat i dricksvatten (100 mg/L). Den totala

halten protein i urin, laktatdehydrogenas, N-acetyl-β-glukosaminidas eller 2-mikroglobulin ändrades inte (234).

10.3.2. Respiratoriska effekter

Effekterna av nickel och nickelföreningar i lungor efter olika typer av tillförsel har studerats omfattande i olika arter av gnagare. Nedan ges en sammanställning av studier där inhalationsexponering har brukats. Om inte annat nämns, härstammar beskrivningarna från (85 och 87).

Exponering för metallisk nickeldamm (1 mg/m³, 4 veckor till 6 månader) inducerade alveolär proteinos i kanin. Samma effekt observerades i råttor efter exponering för svart nickeloxid. Svart nickeloxid förhindrade clearance av järnoxidpartiklar från lunga efter 7 dagar av exponering för 50 µg/m³.

Effekter av inhalationsexponering i lunga och andra organ vid exponering för nickelsulfat, trinickeldisulfid och grön nickeloxid studerades i ett 12-dagars försök och i en 13-veckors studie (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) (16, 17, 50, 51). I 12-dagarsstudien var de inhälvade koncentrationerna (uttryckt som mg nickel/m³): nickelsulfat (0,8, 1,6, 3,3, 6,7 och 13,3); trinickeldisulfid (0,4, 0,9, 1,8, 3,6 och 7,3); nickeloxid (0,9, 2,0, 3,9, 7,9 och 23,6). I 13-veckorsstudien var koncentrationerna för nickelsulfat (0,02, 0,05, 0,1, 0,2 och 0,4); trinickeldisulfid (0,11, 0,2, 0,4, 0,9 och 1,8) och för nickeloxid (0,4, 0,9, 2,0, 3,9 och 7,9).

I 12-dagarsstudien orsakade nickelsulfat lunginflammation och atrofiering av epitelcellerna i näsans luktorgan hos råttor vid alla dosnivåer. Alla möss dog av lunginflammation vid 1,6 mg/m³ och högre doser, och även de lägre doserna orsakade lindrigare fall av lunginflammation, samt atrofiering av lukt epitelceller. I 13-veckorsstudien observerades kroniskt aktiv inflammation av lungorna och atrofiering av lukt epitelceller i råttor vid de två högsta doserna. Hos möss var inflammationen lindrigare men atrofiering av lukt epitelceller konstaterades vid den högsta dosnivån. Vid sidan av detta observerades även lungfibros i möss vid denna dosnivå.

Trinickeldisulfid inducerade inflammation (≥0,4 mg/m³), atrofiering av lukt epitelceller (≥0,9 mg/m³) men också lungemfysem (≥3,6 mg/m³) i råttor i 12-dagarsstudien. I möss observerades lunginflammation och atrofi av lukt epitelceller (≥0,9 mg/m³), och tidvis, lungfibros. Kvalitativt liknande fynd erhöles även i 13-veckorsstudien: Kroniskt aktiv inflammation och atrofiering av lukt epitelceller hos både råttor och möss, fibros hos möss³.

Nickeloxid inducerade lunginflammation hos råttor (≥7,9 mg/m³) och hos möss (23,6 mg/m³) i 12-dagarsstudien. Kroniskt aktiv inflammation observerades också i 13-veckorsstudien hos råttor (≥3,9 mg/m³).

Livstidsexponering av Syrisk guldhamster för en ospecificerad nickeloxid (53 mg/m³) resulterade i emfysem hos djuren som dog i ett tidigt skede av studien.

³Tillägg: Januari -96. Effekten av 2-6 månaders exponering för nickeloxid och nickelsulfat på lunghistopatologi och clearancemekanismer finns rapporterad i: Benson JM, Chang I-Y, Cheng YS, et al. Particle clearance and histopathology in lungs of F344/N rats and B6C3F1 mice inhaling nickel oxide or nickel sulfate. *Fundam Appl Toxicol* 1995;28:232-244.

Inhaleringsexponering för nickelkarbonyl (30-60 mg/m³, 90 minuter, tre gånger per vecka, under 52 veckor) inducerade omfattande inflammatoriska skador i lungor, samt närliggande perikardit och suppurativa skador i väggen av bröstskorgen.

10.3.3. Immunologiska effekter

Tillförsel av nickelsalter inducerade suppression av antikroppsproduktion emot T1-fagen i råttor, bildningen av antikroppar mot fårerythrocyter, produktionen av interferon *in vitro* och *in vivo* hos möss, och ökade känsligheten för infektioner i lungor hos möss (87).

En enda hög intramuskulär dos (18,3 mg/kg) orsakade en signifikant reduktion av NK-cellaktiviteten i mjälten hos gnagare. Samma fenomen observerades när dosen fördelades över en period på 14 dagar. Minskningen av NK-cellaktiviteten medföljdes av reducerad clearance av YAC-1 tumörceller från lungorna hos mössen, samt ökad induktion av lungtumörer efter injektion av B16-F10 melanomceller (195). Minskad NK-cellaktivitet observerades även hos råttor som behandlats med 10 mg/kg eller högre halter av nickelklorid. Detta förekom tillsammans med ökad mortalitet efter injektioner med MADB106 tumörceller (196).

Minskad lymfoproliferativ respons för lipopolysackarid-antigen var den enda indikationen på systemisk immunotoxicitet hos möss som givits nickelsulfat i dricksvatten (5 g/L) under 180 dagar. Vid denna dosnivå uppvisade djuren även nefros och atrofi i thymus och mjälte (43).

När möss exponerades via inhalation för nickelsulfat (0,027-0,45 mg/m³), trinickeldisulfid (0,11-1,8 mg/m³), eller grön nickeloxid (kalcinerat vid 1350 °C, 0,47-7,9 mg/m³) för 65 dagar, minskade NK-cellaktiviteten i mjälte endast vid höga doser av trinickeldisulfid. Trinickeldisulfid eller nickeloxid hade ingen effekt på förekomsten av lungtumörer efter intravenös injicering av B16F10 tumörceller, medan den högsta koncentrationen av nickelsulfat orsakade en måttlig tumörframkallande effekt (68).

Trinickeldisulfid, och i en mindre utsträckning även nickelsulfat, minskade cytotoxiciteten av odlade humana monocytter och antalet CD4- och NK-celler *in vitro* (245). Trinickeldisulfid, nickelsulfat och nickelacetat minskade även på produktionen av väteperoxid i humana monocytter *in vitro* (244).

10.4. Mutagenicitet och genotoxicitet

En sammanställning av studier om mutageniciteten och genotoxiciteten av nickel och nickelföreningar, skrivet av IARC:s arbetsgrupp (85), presenteras nedan.

I en studie inducerade metallisk nickel inte kromosomaberrationer i odlingar av humana celler, men transformerade djurceller *in vitro*. Nickeloxider inducerade tillväxt som var oberoende av förankring i humana celler *in vitro* och transformerade odlade gnagarceller, men inducerade inte kromosomaberrationer i humancellodlingar i en studie.

Trinickeldisulfid i kristallform inducerade tillväxt som var oberoende av förankring och ökade frekvensen av systerkromatidutbyten, men orsakade inte genmutationer i däggdjursceller i humana celler *in vitro*. Kristallin nickelsulfid och trinickeldisulfid inducerade celltransformering, genmutationer och DNA-skador i odlade däggdjursceller; nickelsulfid inducerade även kromosomaberrationer och systerkromatidutbyten. Amorf nickelsulfid varken transformerade däggdjursceller eller orsakade DNA-skador i cellodlingar. I en annan studie orsakade kristallint nickelsulfid och trinickeldisulfid DNA-skador i infusoriedjur (*Paramecium*).

Nickelklorid och nickelnitrat var inaktiva i *in vivo*-studier för induktion av dominant letala mutationer och mikrokärnor. Nickelsulfat inducerade inte kromosomaberrationer i benmärgsceller; nickelklorid däremot orsakade kromosomaberrationer i benmärgsceller av kinesisk hamster och mus.

Lösliga nickelföreningar var i allmänhet aktiva i tester med humana celler och djurceller *in vitro*.

Nickelsulfat och nickelacetat inducerade förankringsberoende tillväxt i humana celler *in vitro*. Nickelsulfat ökade frekvensen av kromosomaberrationer i humanceller, och nickelsulfat och nickelklorid ökade frekvensen av systerkromatidutbyten. Nickelsulfat inducerade inte enkelsträngsbrott i DNA:t av humanceller. Nickelklorid och nickelacetat inducerade kromosomaberrationer i däggdjursceller, medan systerkromatidutbyten orsakades av nickelklorid och -sulfat. Nickelklorid och -sulfat inducerade även genmutationer, och nickelsulfat förhindrade även kommunikationen mellan odlade däggdjursceller.

Nickelsulfat inducerade aneuploidi och genmutationer i en studie med bananflugan (*Drosophila*). Nickelklorid och nickelnitrat orsakade däremot inte genmutationer. Nickelklorid inducerade genmutationer och DNA-rekombination i jästceller.

Nickelacetat orsakade DNA-skador i bakterier i några enskilda studier, i motsats till nickelnitrat; resultaten med nickelklorid var osäkra. Varken nickelklorid, -acetat, -sulfat eller -nitrat orsakade genmutationer i bakterier.

Nickelkarbonat inducerade DNA-skador i råttjur *in vivo*. Kristallint trinickeldiselenid transformerade odlade däggdjursceller, och nickelkalium-cyanid ökade frekvensen av kromosomaberrationer. Nickelocen inducerade inte genmutationer i bakterier. DNA-skador inducerades av nickel(III)-tetraglysinkomplex i nukleohistoner från kalvtymus.

Olösliga partiklar av kristallint nickelsulfid inducerade, i motsats till lösligt nickelsulfat, effektivt mutationer i en *gpt*-gen från *E. coli* inserterad i en V79-cellinje där den normalt förekommande *hprt*-genen fattas (121). Nickelsulfat inducerade DNA-skador i celler isolerade från magslemhinnan i råttor, men endast vid cytotoxiska halter (164).

Nickelklorid, nickelacetat och ett nickelkomplex ((C₂H₅)₄N₂)(NiCl₄) orsakade en ökning på 2-6 gånger i antalet 6-tioguaninresistenta kolonier av FM3A-celler i suspensionsodlingar, jämfört med kontrollen (145).

Nickelklorid inducerade kromosomaberrationer i odlade CHO-celler (81); nickelsulfat inducerade kromosomaberrationer och mikrokärnor i odlade humana lymfocyter (22).

Embryoceller av kinesisk hamster transformerades med höga halter av β -kristallin nickelsulfid eller nickelklorid så att de blev oberoende av förankring. Icke-slumpmässiga kromosomaberrationer förekom tätt i den långa (heterokromatiska) armen av X-kromosomen (35).

Kristallint nickelsulfid, trinickeldisulfid samt svart och grön nickeloxid var starkt mutagena i gpt-genen i två transgena V79 cellinjer, medan responsen till nickelklorid var svag. Nickelsulfid, svart nickeloxid och nickelklorid var inte mutagena i hprt-genen i den ursprungliga cellinjen (98).

Trinickeldisulfid inducerade främst punktmutationer, frameshift-mutationer eller små deletioner, medan löslig nickelsulfat inducerade främst större deletioner i den transfekterade gpt-genen i en CHO-cellinje (183). Nickelhydroxid, vars löslighet är relativt begränsad, uppvisade en intermediär effekt.

Nickelnitrat inducerade inte mutationer i Salmonella typhimurium i Ames test med eller utan S9-mix vid koncentrationer upp till 10 $\mu\text{mol/L}$; den var inte heller positiv i en rec-assay med Bacillus subtilis (212).

Trinickeldisulfid, nickeloxid och nickelsulfat inducerade transformation av celler i trakealt endotelium hos råtta till snabbt växande varianter. Trinickeldisulfid var mera effektiv än nickeloxid och -sulfat. Vidare transformering till odödliga cellvarianter förekom efter behandling med trinickeldisulfid eller nickelsulfat, men oftast inte efter behandling med nickeloxid (158).

Nickelsulfat inducerade en ökning av systerkromatidutbyten i odlade humana lymfocyter, men endast vid halter (0,25 $\mu\text{mol/L}$) som även orsakade fördröjningar i cellcykeln (184).

Övriga studier av nickels mutagenicitet och genotoxicitet beskrivs i kapitel 9.2 "Genotoxikologiska mekanismer".

10.5. Carcinogenicitet

Ett stort antal carcinogenicitetsstudier har utförts i olika djurarter med olika former av nickel och med olika rutter av tillförsel. Nedan ges ett sammandrag, publicerat av IARC (85), av dessa studier.

Metallisk nickel testades genom inhalationsexponering i mus, råtta och hamster, genom intratrakeal instillation i råtta, genom intramuskulär injektion i råtta och hamster, och genom intrapleuralt, subkutan, intraperitoneal injektion, och injektion i njure hos råtta. Studierna med inhalationsexponering var otillräckliga för bestämning av carcinogenicitet. Efter intratrakeal instillation orsakade metalliskt nickel signifikant ökning av skivepitelcellcarcinom och adenocarcinom i lunga. Intrapleuralt injektion orsakade sarkom. Subkutan injicering av metalliska nickelpelletter inducerade sarkom i råtta, intramuskulär injektion av nickelpulver orsakade sarkom i råtta och hamster, och intraperitoneal injektion inducerade carcinom och sarkom. Inga signifikanta ökningarna i förekomsten av lokala njurtumörer konstaterades efter injektion i njure.

Nickellegeringar testades med intramuskulär, intraperitoneal och intrarenal injektion och med subkutan implantation av pelletter i råtta. En järnnickellegering inducerade inte lokala tumörer efter intramuskulär eller intrarenal injektion. Två nickellegeringar i pulverform inducerade elakartade tumörer efter intraperitoneal injektion, och en nickellegering inducerade sarkom efter subkutan tillförsel i pelletter.

Nickelmonoxid testades genom inhalationsexponering i råtta och hamster, genom intratrakeal instillation i råtta, genom intramuskulär tillförsel i två musstammar och två råttstammar, och genom intrapleuralt, intraperitoneal och intrarenal injektion i råtta. De två inhalationsstudierna i råtta var otillräckliga för bestämning av carcinogen effekt; lungtumörer inducerades inte i studien med hamster. Intratrakeal instillation resulterade i en signifikant ökning av lungcarcinom. Ökad förekomst av lokala sarkom konstaterades efter intrapleuralt, intramuskulär och intraperitoneal injektion. Inga njurtumörer förekom efter intrarenal injektion.

Två studier i råtta med intramuskulärt eller intracerebralt injicerat nickeltrioxid var otillräckliga för evaluering.

I en studie där nickelhydroxid testades i tre olika fysikaliska tillstånd genom intramuskulär injektion i råtta, inducerades lokala sarkom av preparatet som torr gel och i kristallform. Lokala sarkom inducerades i en studie med intramuskulärt injicerad nickelhydroxid i råtta.

Trinickeldisulfid testades genom inhalationsexponering och genom intratrakeal instillation i råtta, subkutan injektion i mus och råtta, intramuskulär tillförsel i mus, råtta, hamster och kanin, genom intrapleuralt, intraperitoneal, intrarenal, intratestikulär, intraokulär och intra-artikulär tillförsel i råtta, genom injektion i retroperitonealt fett i råtta, genom implantation i heterotropa trakeala transplantat i råtta och genom tillförsel till dräktiga råttor.

Efter inhalationsexponering konstaterades en signifikant ökning i incidensen av godartade och elakartade lungtumörer (adenocarcinom, skivepitelcellcarcinom och andra tumörer av olika slag).

En hög incidens av lokala sarkom observerades i råtta efter intrapleuralt tillförsel. Subkutana injektioner inducerade sarkom i möss och rhabdomyosarkom och fibrös histiocytom i råtta. Trinickeldisulfid har stadigt visat sig kunna inducera lokala sarkom efter intramuskulär tillförsel; dosrelaterade effekter påvisades hos råtta och hamster. Majoriteten av de inducerade fallen av sarkom var av myogent ursprung och incidensen av metastaser var i allmänhet stor. Tydliga skillnader i förekomsten av tumörer och lokala vävnadsreaktioner konstaterades mellan olika stammar av råtta. Efter intramuskulär implantation av diffusionskammare (Millipore) innehållande trinickeldisulfid, inducerades en hög incidens av lokala sarkom.

De elakartade förändringarna som inducerades av intraperitoneal tillförsel inkluderade även mesoteliom. Intrarenala injektioner resulterade i dosrelaterade ökningarna i incidensen av neoplasier i njurceller. En hög incidens av sarkom (inkluderande rhabdomyosarkom) konstaterades efter intratestikulär injektion, och

en hög incidens av neoplas i ögat (inkluderande retinoblastom, melanom och gliom) efter intraokulär injektion. Intra-artikulär injektion inducerade sarkom (inkluderande rhabdysarkom och fibrös histiocytom), medan injektion i det retroperitoneala fettet inducerade främst fibrös histiocytom. Implantation av pelletter med trinickeldisulfid i heterotropiska trakeala transplanter inducerade både carcinom och sarkom; i den högsta dosgruppen förekom mest sarkom. Studien där dräktiga råttor injicerades med trinickeldisulfid under ett tidigt skede av graviditeten var otillräcklig för evaluering.

Nickeldisulfid testades med intramuskulär och intrarenal injektion i råtta. En hög incidens av lokala tumörer inducerades.

Nickel monosulfid testades genom intramuskulär och intrarenal injektion i råtta. Den kristallina formen inducerade lokala tumörer, i motsats till den amorfa formen.

Oren nickelferrosulfid inducerade lokala sarkom efter tillförsel genom intramuskulär injektion i råtta.

Nickelsulfat testades för carcinogenicitet genom intramuskulär och intraperitoneal injektion i råtta. Upprepade intramuskulära injektioner inducerade inte lokala tumörer, medan intraperitoneala injektioner inducerade elakartade tumörer i peritoneum.

Nickelklorid testades med upprepade intraperitoneala injektioner i råtta, vilket resulterade i bildning av elakartade tumörer i peritoneum.

Nickelacetat testades genom intraperitoneal injektion i råtta och mus. Efter upprepade intraperitoneala injektioner i råtta inducerades elakartade tumörer i peritoneum. I möss av Stam A inducerades adenocarcinom i lunga i en studie och en ökad incidens av lungadenom i två studier.

Studier i råtta med carcinogenicitetstester av nickelkarbonyl genom intraperitoneala injektioner och nickelfluorid och nickelkromat genom intramuskulära injektioner kunde inte evalueras.

Nickelkarbonyl testades för carcinogenicitet genom inhalationsexponering och intravenös injektion i råtta. Efter inhalationsexponering observerades ett fåtal lungcarcinom två år efter behandlingen. Intravenös injektion inducerade en ökning i den allmänna incidensen av neoplas i ett flertal organ.

Nickelocen inducerade en del lokala tumörer i råtta och hamster efter intramuskulär injektion.

Ett prov av damm som insamlats i nickelraffinaderier, innehållande trinickeldisulfid och nickelmonoxid och nickelsulfat i olika proportioner, inducerade sarkom i möss och råttor efter intramuskulär injektion. Intraperitoneal tillförsel av två dammprov, med ospecificerade nickelsulfider och nickeloxid, löslig nickel och metalliskt nickel i olika proportioner, inducerade sarkom i råtta. I en studie med hamster som underkastats förlängd exponering för nickelrik flygaska genom inhalation konstaterades ingen ökning av tumörer.

Intramuskulär tillförsel av nickelsulfarsenid, två nickelarsenider, nickleantimonid, nickeltellurid och två nickelselenider i råtta inducerade signifikanta ökning i förekomsten av lokala sarkom, medan tillförsel av nickelmonoarsenid

och nickeltitanat inte hade någon inverkan. Ingen av dessa föreningar ökade incidensen av njurtumörer i råtta efter intrarenal injektion.

Efter IARC:s evaluering har följande studier av nickelföreningars carcinogenicitet i försöksdjur blivit tillgängliga.

I 1992 exponerade Haratake och medarbetare (69) Wistarråttor av hankön för grön nickeloxid (median av massans aerodynamisk diameter \pm geometrisk standardavvikelse $4,1 \pm 2,2 \mu\text{m}$), svart nickeloxid ($3,6 \pm 2,3$) eller trinickeldisulfid ($2,6 \pm 1,9$) vid luftkoncentrationer på respektive 1,1, 1,3 eller 0,5 mg/m³, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under sex månader. Efter en uppföljningsperiod på 12 månader avlivades djuren med påföljande dissektion och histopatologisk undersökning av lungor, lever, bukspottkörtel, njurar och mjälte, samt en totalanalys av organen i huvudet och nacken. Ingen skillnad kunde konstateras i överlevnaden av djuren. Ökning av tumörfrekvensen bland de behandlade djuren eller kontrollerna kunde inte heller konstateras. Kortheten av exponerings- och uppföljningsperioden, tillsammans med den låga dosnivån, försvårar tolkningen av denna studie.

En ospecificerad nickeloxid inkluderades i en omfattande studie av carcinogeniciteten av partiklar och fibrösa material, i vilken tillförsel av material i honor av Wistar-råttor skedde genom intratrakeal instillation (167). Nickeloxid (10 x 3 mg) inducerade en låg frekvens av adenocarcinom och skivepitelcellcarcinom, tillsammans med en hög frekvens av "cystiska keratiniserade skivepitelcelltumörer (godartade)".

Då Fischer 344-råttor behandlades intramuskulärt med olika nickeloxider och nickel-kopparoxid, observerades följande incidenser av tumörer: 6/15 för svart nickeloxid, kalcinerat vid $<650^\circ\text{C}$; 0/15 för grön nickeloxid, kalcinerat vid 735°C ; 0/15 för grön nickeloxid, kalcinerat vid 1045°C ; 13/15 för nickel-kopparoxid med proportionen 2,5:1 och 15/15 för nickel-kopparoxid med proportionen 5:1. Trinickeldisulfid användes som positiv kontroll, varvid den orsakade tumörer i samtliga (15/15) råttor (207).

Efter intramuskulär implantation av små stänger av olika material, inducerade legeringar med höga nickelhalter (96,2 % Ni) en hög frekvens av sarkom i implantationsområdet hos möss, medan de andra testade materialen, inkluderande rostfritt stål (17,8 % Cr, 12,51 % Ni), inducerade inga tumörer i implantationsområdet. (209).

I en kortidsstudie av carcinogenicitet i möss av A-stammen konstaterades ingen ökning av antalet djur med adenom i lunga eller i antalet lungadenom per djur efter intraperitoneal eller intratrakeal behandling med trinickeldisulfid (137).

Fem utav 16 råttor utvecklade sarkom i injektionsområdet efter subkutan injektion av nickelacetat 22-66 veckor efter behandling (212).

I ett initiativ-promotor-experiment injicerades nickel(II)acetat intraperitonealt i råtta som initiativ, följt av en promotionsfas med fenobarbital, vilket resulterade i induktion av kortikala adenom och/eller carcinom i njurarna hos 16/24 djur (101).

US National Toxicology Program har gjort en 104-veckors carcinogenicitetsstudie med inhalationsexponering för nickel(II)oxid, nickelsulfathexahydrat och

trinickeldisulfid i hanar och honor av Fischer 344-råttor och B6C3F1-möss. När denna översikt var under arbete var dessa fynd i ett stadium av "post peer review, final technical report in progress", dvs. i färd att komma ut i tryck, och endast slutsatserna av undersökningen, rapporterade nedan, var tillgängliga (Internet: <http://ntp-server.niehs.gov/>)⁴.

För nickel(II)oxid var lufthalterna 0, 0,62, 1,25 eller 2,5 mg/m³ i experiment med råttor och 0, 1,25, 2,5 eller 5,0 mg/m³ för möss. Slutsatsen var att det fanns "en del bevis" för carcinogenicitet i råttor av båda könen, "inga bevis" hos hanar och "tvetydiga bevis" för carcinogenicitet hos honmöss (Internet: http://ntp-server.niehs.gov/htdocs/Results_status/ResstatN/1198-D.ht).

De använda halterna av nickelsulfat-hexahydrat var 0,125, 0,25 eller 0,5 mg/m³ för råttor och 0, 0,25, 0,5 eller 1,0 mg/m³ för möss; inga "tydliga bevis" för carcinogenicitet hos hanar och honor av råttor eller mus kunde konstateras (Internet: http://ntp-server.niehs.gov/htdocs/Results_status/ResstatN/1027-X.ht).

De använda halterna av trinickeldisulfid var 0, 0,075 eller 0,15 mg/m³ för råttor och 0, 0,6 eller 1,2 mg/m³ för mus; "tydliga bevis" för carcinogenicitet hos hon- och hanmöss, och "inga bevis" hos möss av båda könen kunde konstateras (Internet: http://ntp-server.niehs.gov/htdocs/Results_status/ResstatN/11234-V.ht).

10.6. Reproduktions- och utvecklingstoxikologi (85, 87)

Intraperitoneal behandling med nickelklorid (1,2-6,9 mg/kg) orsakade ökad resorption, minskad fetalvikt, fördröjd benbildning i skelettet och missbildningar främst i hjärnan och skelettet hos ICR-möss. Ökad dödlighet hos mödrar observerades vid 4,6 mg/kg eller högre dosnivåer. Hos Wistar-råttor inducerade nickelklorid vattenskalle (hydrocephalus), blödningar, hydronefros och retardation av skelettet vid intraperitoneal tillförsel. Förekomsten av missbildningar var högst vid doser som var toxiska hos mödrarna. Inga missbildningar förekom hos Fischer-råttor efter intramuskulär behandling med de ovannämnda doserna av nickelklorid.

I tre olika studier har ökad embryonal mortalitet i råttor rapporterats efter tillförsel av lösliga nickelsalter i dricksvatten (0,1 mg/L eller mera).

Nickelkarbonyl inducerade missbildningar, ökade dödligheten hos foster och minskade vikten av ungar hos råttor efter intravenös tillförsel och inhalationsexponering, och orsakade liknande effekter hos hamster (med undantag av modertoxicitet) efter inhalationsexponering. Hos råttor inkluderade missbildningarna anoftalmi, mikroftalmi, cystiska lungor och hydronefros. Hos hamster konstaterades cystit i lunga, exenkefalit, sammansvetsade revben, anoftalmi, harmynthet (inkluderande gommen), hydronefros och blödningar i serumbildande kroppshålor.

⁴Tillägg: Januari -96. Denna studie finns publicerad: Dunnick JK, Elwell MR, Radovsky AE, et al. Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate exposures in the lung. *Cancer Res* 1995;55:5251-5256.

Trinickeldisulfid reducerade antalet levande födda ungar hos råttor efter intramuskulär tillförsel. Inga missbildningar observerades.

Tillförsel av nickelklorid i dricksvatten (10, 50 eller 250 ppm) genom hela dräktighetsperioden inducerade en ökning i proportionen av döda ungar hos råttor, medan inga observerbara toxiska effekter kunde konstateras hos mödrarna (med undantag av en minskning av tillväxtökningen vid den högsta dosnivån) (197).

Nickelklorid var teratogen och embryotoxisk hos grodan *Xenopus laevis*, varvid missbildningar förekom närmast i ögonen, skelettet och matsmältningsorganen. Missbildningar förekom i >95 % av embryona vid koncentrationer som översteg 5,6 µmol/L (76, 80). Missbildningar förekom även hos grodyngel efter behandling av embryo med nickel (162).

11. Observationer hos människa

11.1. Akuta effekter vid kontakt samt systemisk distribution

Nickelkarbonyl orsakar kemisk pneumonit som kan vara fatal. De omedelbara symptomen efter exponering inkluderar huvudvärk, yrsel, illamående, sömnlöshet och retlighet. De första verkningarna följs av en symptomfri intervall, varefter symptom som liknar lunginflammation utvecklas: värk i bröstet, hosta, dyspné, cyanos, tachykardi, svettning och svaghet. Döden orsakas av lungödem och blödningar (87).

Ett fall av nickelförgiftning, efter intag genom munnen, med dödlig utgång har beskrivits. En flicka på två år dog efter att ha ätit en dos på cirka 15 g nickelsulfat (40). Illamående, uppkastningar, buksmärter, diarré, yrsel, likgiltighet, huvudvärk, hosta och andnöd rapporterades av en grupp arbetare som av misstag drack vatten som kontaminerats med nickelsulfat och nickelklorid. Den uppskattade dosen av nickel var 0,5 till 2,5 g. Alla repade sig utan vidare komplikationer inom 1-2 dagar (206). Ett liknande spektrum av symptom rapporterades hos dialyspatienter när fällningar från en förnicklad tank kontaminerade dialysvätskan. Koncentrationen av nickel i serum hos patienter med akuta symptom var cirka 3 mg/L (240).

Ett fall av respiratoriskt stressyndrom hos en vuxen med dödlig utgång, orsakat av inhalering av nickelångor i höga koncentrationer, har beskrivits (177). Simulering av exponeringssituationen pekade på en koncentrationstopp av nickel i luften på 382 mg/m³. Ett olyckstillfälle där 13 arbetare led av ovannämnda symptom - med ett dödsfall - efter exponering för finfördelat nickeldamm i 1943 har även beskrivits (185).

11.2. Effekter i organsystem av upprepad exponering

11.2.1. Sjukdomar i hjärta och blodkärl

Dödligheten i blodkärlssjukdomar ökade inte i en kohort från raffinaderiet i Falconbridge (191, 192) eller i INCO:s kohort i Ontario (181). En ökad dödlighet i blodkärlssjukdomar (SMR = 115) i Clydach-kohorten observerades. Effekten

försvann emellertid vid jämförelse med lokala, men inte nationella värden, och ökningen var störst bland de minst exponerade (161). SMR-värdet för blodkärlsjukdomar var 0,78 bland arbetarna i gasdiffusionsverket (39), 0,93 ($p < 0,01$) bland vita och 0,82 ($p < 0,01$) bland färgade män som arbetade med legeringar av hög nickelhalt (175), 0,99 (SPMR) bland dem som arbetade med nickel/kromlegeringar i gjuterier (36), 0,74 ($p < 0,05$) bland svetsare av nickellegeringar (163), men 1,16 ($p < 0,01$) bland arbetare inom produktionsenheter för rostfritt stål och nickelstål (36) och 1,25 (NS) bland arbetare som producerade nickellegeringar i Hereford, UK (38).

11.2.2. Hudsjukdomar

Nickel-inducerad arbetsrelaterad dermatit observerades redan 1889 när Blaschko beskrev sjukdomen bland "metallgalvaniserare", varvid han noterade att bland metallerna som användes vid galvanisering, verkade nickel vara den mest effektiva orsakaren av hudsjukdomar (20).

Nickelallergi är den mest allmänna formen av kontaktallergi bland kvinnor i allmänhet och speciellt kvinnliga patienter som utvärderats av hudläkare för exempliknande hudsjukdomar. Den drabbar 8-30 % av kvinnorna och 0,8-3 % av männen (45, 59, 106, 139, 153, 159). Primär sensibilisering för nickel t.ex. via konsumentprodukter såsom örhängen, metallknappar o. dyl. är vanligen av ringa betydelse och föranleder sällan läkarbesök. Nickelallergi ökar emellertid risken för handexem (139, 155, 242).

Legeringar som frigör mera än 1 μg nickel/ cm^2 /vecka i syntetiskt svett gav en stark "patch"-testreaktion i nickelsensitiva personer, medan legeringar som frigör mindre än 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ /vecka vanligen gav endast en svag reaktion (140). En tillräcklig mängd nickel för att inducera allergiska reaktioner kan tidvis fällas ut från rostfritt stål; nickel frigörs effektivare från rostfritt stål med hög svavelhalt (74, 96, 97).

En del studier har antytt att människor med atopisk dermatit var mera känsliga för nickel i "patch"-test (46, 82) medan ett antal andra studier (55, 59, 136, 154, 238) inte stöder denna observation. Känslighet för nickel tycks inte vara förknippad med specifik HLA-typ (56).

Nickelöverkänsliga patienter är ofta även överkänsliga för kobolt. Faktum är att "patch"-tester positiva för kobolt och negativa för nickel är tämligen ovanliga (133). På basen av experiment med marsvin förklaras detta fenomen hellre med samtidig exponering än korsreaktion (126). Nickel och palladium uppvisar å andra sidan en "äkta" korsreaktion (95, 235).

Patienter med psoriasis uppvisade en lägre frekvens av allergiska "patch"-testreaktioner gentemot nickel än friska kontroller (59).

I en studie av 1.140 efter varandra registrerade patienter vid en avdelning för arbetsrelaterad dermatologi i Danmark var 8 % av männen och 30 % av de kvinnliga patienterna positiva för nickel i "patch"-test. Vid närmare undersökning av arbetsmässig exponering användes dimetylglyoxim-testet för att identifiera källor av nickel-exponering. Positiva saker inkluderade ett brett urval av olika verktyg (t.ex. skruvmejslar, tänger, bormaskiner och bormaskinsbett, skruvar,

bultar, skiftnycklar, skruvstäd och nycklar av olika slag), men också insidan av skyddshandskar, tabletter, handtag och ledstänger utanför förmicklingshallen. DMG-positiva objekt inkluderade även instrument överdragna med svart nickel, samt aluminiumfolier förseglade med nickel (124, 125). Nickel inducerar även dermatit vid exponering för slantar (64). Nickel var den mest allmänna kemikalien för vilken keramikarbetare med handexem var sensibiliserade för (190).

För en del nickelallergiska patienter med handexem är det fördelaktigt att minska på halten av nickel i dieten (60, 93, 229, 230), medan åtminstone en del av nickelöverkänsliga patienter med hand- eller annan form av exem tolererar väl långvarig behandling med nickelsulfat via munnen (187, 188).

Att låta taga håll i öronen utgör en signifikant risk vid sensibilisering för nickel (46, 106, 136, 138, 154, 168).

Nickel är en mycket ovanlig orsak för akut allergi (57). Enstaka fall av kronisk nässelfeber orsakat av nickel som inmundigats har även beskrivits (1, 242).

11.2.3. Lungsjukdomar

I tidiga studier utförda i Ryssland har kronisk rhinit, frätning av näsans septum, sårbildning och hålbildning beskrivits bland arbetare som exponerats för höga halter nickelångor (tillsammans med andra kemikalier, t.ex. svavelsyra). Hypo- och anosmi har även beskrivits bland dessa arbetare. Arbeten av Torjussen uppvisade allmänt förekommande epitelisk dysplasi i nasala biopsiprover från människor som arbetade med rostning/smältning eller elektrolys vid ett nickelraffinaderi i Norge (87).

Ökad dödlighet (20 observerade fall gentemot 11,1 väntade) i godartade lungsjukdomar rapporterades bland de mest exponerade arbetarna i nickelraffinaderiet i Wales som anställdes före 1925; bland mindre utsatta arbetare konstaterades ingen ökning (43 observerade fall, 51,2 väntade) (161). En likadan statistiskt signifikant mortalitetsökning (proportionell SMR, 1,40, $p < 0,01$) av icke-karsinogena lungsjukdomar observerades bland nickel/krom-gjuteriarbetare; ökningen var relaterad med längden av anställningstiden i gjuteriet. Inga fall av nasal cancer observerades i denna kohort (0,8 väntade fall), och dödligheten i lungcancer ökade inte (36).

Ingen ökning i dödligheten av icke-carcinogena lungsjukdomar observerades bland arbetare vid INCO raffinaderi i Ontario (181), raffinaderiet vid Falconbridge i Ontario (191, 192), eller bland arbetarna vid en produktionsanläggning för nickellegeringar där den uppskattade exponeringen för metalliskt nickel och nickeloxid var 0,5 - 0,9 mg/m^3 (38). Ingen ökad dödligheten i icke-karsinogena lungsjukdomar bland arbetarna vid gasdiffusionsverket i Oak Ridge, som exponerats för låga nivåer (se "Långtidsexponering", kapitel 12.2) av metalliskt nickel (39), bland svetsare i dessa utrymmen som exponerats för nickeloxider (svetsare av rör tillverkade av nickellegeringar) (163), eller bland nickellegeringsarbetare i U.S.A. (175).

Fall av lungfibros och pneumokonios har beskrivits bland arbetare som exponerats för nickeldamm och nickelångor (87). I Falconbridge-kohorten från Ontario konstaterades en kraftig ökning av dödligheten i pneumokonios (SMR =

877, $p < 0,001$), men kohorten inkluderade gruvarbetare som exponerats för kiseldamm (192). Inga radiologiska bevis för fibros observerades i en studie av 745 arbetare vid sintringsverk. Bland 80 % av arbetarna var längden av exponering under 5 år, medan 65 % av arbetarna var uppföljda under 30 år eller längre (148).

Nickel kan orsaka astma, men detta verkar vara ganska sällsynt (21, 31, 57, 132, 135). Alla hittills rapporterade fall har orsakats av arbetsmässig exponering för nickel. Sju utav åtta patienter med hårdmetall-astma reagerade också för inhalation av nickelsulfat med en sänkning av FEV (193).

Beskrivningar av ett fåtal fall av eosinofilisk lunginflammation, som anses ha orsakats av nickel, har publicerats (87, 221).

11.2.4. Njursjukdomar

En övergående ökning i utsöndringen av albumin i urin observerades i tre arbetare (utav 32 exponerade) som i misstag inmundigat en estimerad dos på 0,5 till 2,5 g nickelsulfat (206). Proteinuri kunde inte observeras bland 17 arbetare vid ett verk för nickelelektrolys där fall av nickeldermit hade konstaterats (238).

Ökad exponeringsrelaterad utsöndring av β_2 -mikroglobulin via urinen konstaterades hos arbetare i nickelraffinaderi med en genomsnittlig nickelkoncentration på 231 (SD 490) $\mu\text{g/L}$. Ingen ökning i utsöndringen av β_2 -mikroglobulin kunde konstateras bland elektrolysarbetare som visade en genomsnittlig nickelutsöndring på 6,1 (SD 6,0) $\mu\text{g/L}$ (208).

Kreatinin i serum, totala mängden protein i urin och halter av β_2 -mikroglobulin var inom normala gränser hos arbetare i två elektrolysarfineringsverk. Den genomsnittliga halten av nickel i urin var 28 (SD 6) och 60 (SD 30) $\mu\text{g/L}$ (186).

Inga skillnader i utsöndringen av laktatdehydrogenas, albumin eller transferrin i urin konstaterades bland arbetare i en kemikaliefabrik där exponering för lösliga nickelsalter vid halter som överskred 4 - 26 gånger takgränsvärdet på 50 $\mu\text{g/m}^3$ förekom. Utsöndringen av nickel i urin (5 - 10,3 $\mu\text{g/g}$ kreatinin) korrelerade med utsöndringen av β_2 -mikroglobulin i både män och kvinnor, och med N-acetyl- β -D-glukosaminidas hos män (232).

Inga skillnader i nivåerna av olika marksubstanser för njurskador (såsom total proteinhalt, albumin, protein 1, transferrin, retinolbindande globulin, laktatdehydrogenas, lysozym, N-acetylglukosamin och β -aminoisosmörtsyra) i urin konstaterades mellan svetsare av rostfritt stål och kontrollpersoner (217, 233). En mindre ökning av β_2 -mikroglobulin konstaterades bland svetsare med de högsta halterna av krom (233).

11.3. Genotoxiska effekter

IARC har summerat genotoxicitetsdatan om nickel/nickelföreningar i människa in vivo enligt följande:

I fyra olika studier verkade inte frekvensen av systerkromatidutbyten öka i perifera blodlymfocyter hos arbetare som exponerats för nickel under olika skeden av processen. Ökade frekvenser av kromosomala aberrationer av "gap"-typ

och/eller anomalier observerades i några enstaka studier med perifera lymfocyter från anställda som arbetade med: (i) krossning, rostning och smältning (exponering främst för nickeloxid och trinickeldisulfid); (ii) elektrolys (exponering främst för nickelklorid och nickelsulfat); och (iii) elektrolysoverdragning (exponering för nickel- och kromföreningar). Ökade frekvenser observerades även i lymfocyter från pensionerade arbetare som tidigare exponerats vid arbetskedan som krossning, rostning och smältning och/eller elektrolys.

Ökade frekvenser av systerkromatidutbyten observerades i lymfocyter från arbetare exponerade för metalliskt krom-, kobolt-, järn- och kiseldamm i en fabrik som producerade metallpulver, jämfört med kontrollpersoner som matchats med avseende på ålder och rökvanor. Exponeringen för nickel varierade mellan 31 och 336 $\mu\text{g/m}^3$ (medianerna från två fabriker vid två olika tidpunkter med 3 års mellanrum), för krom mellan 32 och 3818 $\mu\text{g/m}^3$, och för kobolt mellan 10 och 164 $\mu\text{g/m}^3$ (61).

En ökning i frekvensen av mikrokärnor i munslemhinnans epitelceller observerades hos arbetare från elektrolysavdelningen vid ett nickelraffinaderi (111).

IARC summerade datan om genotoxiska effekter som observerats bland svetsare av rostfritt stål som exponerats för både krom och nickel:

En utav tre studier visade ökade nivåer av systerkromatidutbyten och kromosomaberrationer i perifera blodlymfocyter hos arbetare exponerade under svetsning av rostfritt stål. De mest ökade frekvenserna av systerkromatidutbyten fanns hos exponerade arbetare som rökte.

Frekvensen av kromosomaberrationer ökade bland svetsare som använde metall-aktivgas-tekniken; dessa svetsare hade även ökade halter av nickel och mangan både i serum och urin. Ingen korrelation mellan frekvensen av kromosomaberrationer och nickelhalter i blod/urin kunde emellertid konstateras. Andra svetsare av antingen rostfritt stål eller mjukt stål visade varken ökade frekvenser av kromosomaberrationer eller högre halter av nickel och mangan (53).

I en tysk studie (165, 166), var frekvensen av SCE lägre i lymfocyter från svetsare än från kontroller, men deras förekomst visade en statistiskt signifikant positivt korrelation med koncentrationen av kadmium i urin. Långsammare alkalisk elution av DNA bland svetsare tolkades som ett tecken på ökade DNA-protein "cross-links". Ökningar i SCE-frekvenser kunde heller inte ses i en dansk studie, där "tungsten inert gas" TIG, "metal inert gas" MIG och "manual metal arc" MMA+TIG svetsare studerades separat. På samma sätt var det ingen skillnad i "unscheduled" DNA syntes i lymfocyter mellan svetsare och kontroller. "Stainless steel" SS- och MMA+TIG-svetsare hade, å andra sidan, ökade frekvenser av kromosomaberrationer i lymfocyter, medan en dylik ökning hos TIG- och MIG-svetsare inte kunde konstateras (116).

En norsk studie rapporterade om ökade frekvenser av kromatidbrott i DNA:t hos MMA-svetsare av rostfritt stål, jämfört med icke-exponerade kontroller. Skillnaden var mest markant hos icke-rökare (90). Inga dylika förändringar unde

konstateras hos svetsare som använde MIG-, TIG- eller "metal active gas" MAG-tekniker (91).

11.4. Carcinogena effekter

Carcinogeniteten av nickel misstänktes för första gången på 1920-talet, då en förfrågning angående den höga frekvensen av nasalcancer bland arbetarna vid nickelraffinaderiet i Clydach, Wales, gjordes i det brittiska parlamentet. År 1933 publicerades en rapport i vilken den höga nasalcancerfrekvensen bekräftades. År 1939 gjordes en epidemiologisk studie, som ytterligare bekräftade de tidigare uppgifterna, och upptäckte dessutom en ökad förekomst av lungcancer bland nickelarbetare; studien publicerades inte. Från och med år 1949 ansågs lungcancer och nasalcancer vara yrkessjukdomar bland arbetare i nickelraffinaderier i UK, och år 1958 publicerades två epidemiologiska undersökningar som otvetydigt visade att risken för nasalcancer och lungcancer var ökad bland arbetare i nickelraffinaderier (44, 142).

Liknande fynd har även gjorts i Norge, Kanada (Ontario) och i Oregon, USA. Ett flertal av dessa kohortstudier uppdaterades börjande från år 1984, och publicerades år 1990 (45). Förutom den kombinerade rapporten (45), har rapporter om en del individuella kohorter publicerats (180, 181, 192). Denna omanalys ändrade grundligt på det hälskande synsättet angående vilka nickelformer som var carcinogena i människa. Tidigare trodde man att endast olösliga nickelföreningar, främst nickelsulfider som med hög sannolikhet förekommer vid nickelraffinaderier där de högsta exponeringsnivåerna och den högsta cancerrisken förekommer, var carcinogena. Evalueringarna av carcinogeniteten av nickel och nickelföreningar av IARC och IPCS baserade sig i hög grad på den ovan nämnda studien. Sammanfattningen av IARC ges nedan, efterföljt av en beskrivning av senare relevanta studier. Datan presenteras även i tabellerna 4-6, vilka reproducerats från IARC:s sammanfattning (85).

Ökad risk för lungcancer och nasalcancer kunde associeras med exponering under högtemperaturoidering av oren nickel och nickel-koppar (rostning, sintring, kalcinering) i kohortstudier i Kanada, Norge (Kristiansand) och UK (Clydach), med exponering för elektrolytisk raffinering i en studie i Norge, och exponering vid urlakning av nickel-kopparoxider i sur lösning (kopparverk) och extraktion av nickelsalter från koncentrerade lösningar (hydrometallurgi) i UK (se tabell 26 i referens 85).

Den egentliga ökningen i risken för lungcancer och nasalcancer hos arbetarna vid hydrometallurgiverket i Clydach orsakades sannolikt delvis av deras exponering för "lösligt nickel". Deras uppskattade exponering för andra typer av nickel (metalliskt, sulfider och oxider) var upptill tio gånger lägre än motsvarande värden i andra delar av raffinaderiet, inkluderande sådana där cancerrisken var av samma klass som vid hydrometallurgiavdelningen. På samma sätt observerades höga risker för lungcancer och nasalcancer bland elektrolysarbetare vid Kristiansand. Dessa män exponerades för höga estimerade nivåer av lösligt nickel

och i mindre grad för andra former av nickel. Nickelsulfat var den enda eller den mest förekommande lösliga formen av nickel i dessa utrymmen.

De högsta riskerna för lungcancer och nasalcancer observerades bland kalcineringsarbetare som var kraftigt exponerade för både nickelsulfider och -oxider. En hög incidens av lungcancer förekom också bland städare vid nickelraffinaderiet i Clydach, som var kraftigt exponerade för dessa olösliga nickelföreningar, med föga eller ingen exponering för lösligt nickel. Arbetare vid kalcineringsugnar och städare i nickelverk exponerades också för höga nivåer av metalliskt nickel.

Bland gruvarbetare som bröt nickelmalm i Kanada konstaterades en liten ökning i lungcancerrisken, men exponering för andra substanser kunde inte uteslutas. I studier av gruvarbetare vid dagbrott för silikat-oxidnickelmalm i USA och Nya Kaledonien konstaterades ingen statistiskt signifikant riskökning, men antalet människor i studien var liten och exponeringsnivåerna uppgavs vara låga.

Ingen signifikant ökning av cancer i luftvägarna observerades i tre olika studier av arbetare sysselsatta med tillverkning av legeringar innehållande höga nickelhalter, eller i en mindre studie av människor som arbetade med metalliskt nickelpulver. Ingen ökning i risken av lungcancer observerades i en liten grupp av nickelelektrolysarbetare i UK som inte exponerades för krom.

I en "case-control" studie upptäcktes en ökad risk för lungcancer bland personer exponerade för nickel och krominnehållande material.

Resultaten av de epidemiologiska studierna av svetsare av rostfritt stål är i överensstämmelse med fyndet av ökad dödlighet i lungcancer bland andra arbetare exponerade för nickelföreningar, men de ger inte ett oberoende bidrag till evalueringen av nickel eftersom svetsare exponeras även för andra föreningar.

Ökad risk för lungcancer eller nasalcancer kunde inte påvisas i en kohortstudie av hydrometallurgiarbetare vid nickelraffinaderier i Kanada. Kohortstorleken var emellertid tämligen liten (716 arbetare), medellängden för uppföljningsstudien var endast 18 år, och den totala dödligheten i kohorten endast 57 % av det väntade (vilket tydde på ofullständig uppföljning) (52).

Risken för nasalcancer och lungcancer hos arbetare med mer än 5 år av exponering i sintringsarbeten vid Copper Cliff eller i sintring, urlakning, kalcinering och sintring i Port Colborne förblev densamma under åren efter upphörande av exponering: endast små förändringar kunde konstateras upp till 30 år efteråt (147). Detta understryker betydelsen av långtidsuppföljning för att uppskatta den totala omfattningen av cancerrisken.

I Port Colborne förekom också lokala ökningsområden av lungcancer i områden med låg nickel-exponering, t.ex. i kopparraffinaderiet (SMR = 137). Vid detta ställe var dödligheten i lungcancer högst bland blysvetsare, lyftkranförare, och ungsarbetare. Exponeringen för svaveldioxid och arsenik ansågs vara lågt, och den mest sannolika orsaken för de ökade lungcancerfallen ansågs vara exponering för polyaromatiska kolväten (231).

En studie utförd i Finland avslöjade ett fall av nasalcancer (gentemot 0,02 väntade) bland arbetarna i ett nickelraffinaderi där exponering skedde främst för

nivåer av lösliga nickelsalter på 0,1 - 0,5 mg/m³. En kort tid efter slutet av studien diagnosticerades ytterligare två fall av sinonasalcancer; även om antalet väntade fall aldrig kalkylerades, är det helt klart att detta resulterade i en kraftig ökning av SIR-värdet (99).

Ingen ökning i lungcancer eller nasalcancer kunde observeras i en kohortstudie bland arbetare i nickelgruvor och raffinaderier i Nya Kaledonien (63). Incidensen av cancer i luftvägarna hos populationen i Nya Kaledonien är emellertid mycket högre än bland människorna i de omgivande stillahavsöarna; dessutom har cirka 1/4 av männen arbetat eller arbetar fortfarande med nickelbrytning eller -raffinering. Förekomsten av nasalcancer i Nya Kaledonien är t.o.m. högre än i västeuropa. Dessa studier är därför icke-positiva snarare än negativa. Någon nickelrelaterad ökning av lungcancer kunde emellertid inte heller konstateras i en "case-referent" studie inom kohorten. En sannolik förklaring är att exponering är och har antagligen alltid varit låg. De högsta exponeringsnivåerna ha antagligen varit under 2 mg/m³, och de motsvarande nivåerna för nickelsulfider eller lösligt nickel har tydligen varit under 0,1 mg/m³ (63).

En mindre studie pekade på en interaktion mellan tobaksrökning och nickelexponering som kunde leda till en ökad carcinogen effekt (118). En ytterligare rapport till med samma kohort visade att interaktionen är additiv snarare än multiplikativ (131).

Svetsare av rostfritt stål exponeras för nickel, och epidemiologiska studier bland svetsare kan därför användas vid uppskattning av cancerrisken som orsakas av nickel. IARC evaluerade cancerriskerna förknippade med svetsning (86); sammanfattningen av de inkluderade studierna av IARC presenteras nedan, efterföljt av studier som publicerats efteråt.

Två kohortstudier av lungcancerdödligheten bland personer inom olika yrkesområden visade inga signifikanta ökning av risken bland svetsare. Totalt tre pleurala mesoteliom rapporterades i en av dessa studier. En stor kohortstudie utförd i UK visade en nästan dubbelt högre risk för lungcancer bland svetsare vid skeppsvarv, vilket inte kunde bekräftas vid en jämförelse med en lokal referensgrupp. En måttligt ökad incidens av lungcancer konstaterades i en omfattande studie av skeppsvarvsvetsare i Finland. Fem studier utförda i USA och Europa pekade på en ökad risk för lungcancer på cirka 30 %.

En större kohortstudie i Europa som inkluderade de tre ovannämnda kohorterna upptäckte statistiskt signifikanta ökning både i incidensen av och dödligheten i lungcancer, men konstaterade ingen följdriktig skillnad i cancerrisken bland svetsare av rostfritt stål jämfört med svetsare av lågkolhaltigt stål eller skeppsvarvsvetsare. Dessutom orsakades fem dödsfall av mesoteliom.

Endast i två av de 12 "case-control"-studierna om associationen mellan lungcancer och exponering eller anställning som svetsare kunde ingen ökad risk konstateras. Av de 10 återstående studierna visade fyra en svag ökning som var statistiskt signifikant i den största av dessa studier (utförd i USA). De återstående 6 studierna av svetsare inom olika branscher gav riskestimat som översteg en

fördubblad ökning; fyra av dessa studier gav statistiskt signifikanta ökning i risken.

Fyra "case-control"-studier av urinblåscancer - två i Kanada, en i USA och en i Tyska Förbundsrepubliken - gjordes för att undersöka omfattningen av exponering vid svetsning. Endast en av de två från Kanada rapporterade om en signifikant ökad risk.

Två "case-control"-studier av leukemi från USA rapporterade en ökad relativ risk för myeloisk leukemi. Ingen allmän ökning i risken för varken akut leukemi eller alla leukemier observerades i ett kombinerat material från ett flertal studier av svetsare.

Av alla "case-control"-studier av cancer i övriga organ rapporterades ökad risk av nasalcancer bland svetsare i en Nordisk studie, och av cancer i bukspottkörteln i en studie gjord i Sverige.

I en "case-referent"-studie av lungcancer bland svetsare i Los Angeles var "odds ratio"-värdet för svetsning av rostfritt stål 0,9 (95 % CI 0,5-1,8), 1,3 (0,6-2,3) för manuell metallbågs svetsning av rostfritt stål, och 1,6 (0,8-3,1) för svetsning av lågkolhaltigt stål (83).

Den tyska studien av svetsare (som utgjorde en del av IARC:s kohortstudie (194), ovan refererad till som en "stor Europeisk studie") uppdaterades senare (14); dödligheten i lungcancer ökade inte (SMR = 113, 95 % CI 67-191). I Frankrike utvidgades kohorten vidare och rökvanor inkluderades i analysen (146). I denna studie observerades en ökning av dödligheten i lungcancer, förknippad med längden av exponering, bland svetsare av lågkolhaltigt stål (inte skeppsvarvsarbetare). Bland svetsare av rostfritt stål observerades ingen dylik ökning.

11.5. Reproduktions- och utvecklingstoxikologiska effekter

I en kort rapport över förekomsten av olika sjukdomar bland nickelexponerade människor i ett elektrolytiskt nickelraffinaderi i Ryssland fanns uppgifter om en ökad frekvens av spontana och hotande aborter, tillsammans med en ökad frekvens av strukturella missbildningar, hos de exponerade jämfört med icke-exponerade kontrollpersoner (byggnadsarbetare). Författarna konstaterade att det fanns betydande brister både vid sampling av graviditeter och nyfödda barn, och i de statistiska analyserna (26).

Ingen skillnad observerades i spermiekvaliteten mellan svetsare av rostfritt stål och icke-svetsare i samma fabrik, jämfört med icke-exponerade kontroller (92).

12. Dos-effekt och dos-respons-förhållanden

12.1. Engångs- och korttidsexponering

Det har beräknats (även om inga stödjande data förekommer) att en 30 minuters exponering för 30 cm³/m³ nickelkarbonyl kan vara fatalt för en människa (24, 123, 134). Angående förhållandet mellan koncentrationer av nickel i urin, och den

företspådda svårhetsgraden av förgiftning i nickelkarbonyl (se "Biologisk monitorering", kapitel 8).

12.2. Långtidsexponering

"International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man" som utförde uppdateringen av de mest betydande nickelraffinaderikohorterna för att utreda carcinogeniciteten av nickel (45) nyvärderade exponeringen i olika raffinaderier. Data från detta återges i tabellerna 4-6, vilka kan användas för bestämning av dos-respons-förhållanden i samband med carcinogeniciteten av nickel. Dessa estimat för exponering innehåller emellertid en del osäkerhetsfaktorer: Det finns för närvarande inga mätningar av koncentrationer i luften av nickel. Konimetervärden var det ända sättet att uppskatta exponering för damm till och med en lång tid efter tidpunkten för den relevanta exponeringen; konvertering av dessa värden till värden för totala luftkoncentrationer ger även i bästa fall endast en god approximation av situationen. Inga egentliga mätningar av olika nickelarter finns tillgängliga; värdena i tabellerna 4-6 är estimat som baserar sig på information om den kemiska processen i fråga. Koncentrationerna måste följaktligen betraktas som indikationer på storleken av olika exponeringar (85).

Med tanke på alla dessa reservationer verkar det som om förhöjda risker av cancer skulle förekomma vid arbetsplatser med en exponeringsnivå på cirka 1 mg/m^3 för lösligt nickel, oberoende av exponering för andra nickelarter. På samma sätt observerades märkbart ökade cancerrisker, i brist på exponering för lösligt nickel, när exponering för $1-10 \text{ mg/m}^3$ nickelsulfid eller oxid förekom. Nickel i sulfid- eller oxidform kan inte mätas separat eftersom de alltid förekom tillsammans. Exponering för metalliskt nickel förekom inte i brist på klart carcinogena exponeringssituationer för antingen lösligt nickel eller nickel i sulfid- eller oxidform; dess carcinogenicitet kan därför inte estimeras från raffinaderistudier.

I en liten kohort av människor, som exponerats för ren metallisk nickelpulver i en gasdiffusionsanläggning, observerades ingen ökning i lung- eller nasalcancer (45). Mediankoncentrationen av nickel i luften var $0,13 \text{ mg/m}^3$, med tillfälliga höga koncentrationer i en del områden, vilket ledde till en estimerad medelkoncentration på $0,5 \text{ mg/m}^3$ (85).

I studien från Nya Kaledonien (63), där exponering för nickeloxid och metalliskt nickel förekom, sällan eller aldrig överstigande 2 mg/m^3 , observerades ingen ökning av lungcancer.

I studien av det elektrolytiska nickelraffinaderiet i Finland, observerades en förhöjd risk för nasalcancer i samband med exponering för lösligt nickel vid nivåer mellan $0,1$ och $0,5 \text{ mg/m}^3$ (99).

Sammanställning av alla dessa data pekar på att lösliga nickelsalter ökar cancerrisken vid halter som överstiger $0,1 \text{ mg/m}^3$; för andra nickelarter har en dylik höjning påvisats vid cirka 1 mg/m^3 . För metalliskt nickel eller nickellegerings del kan inga tillförlitliga estimeringar av cancerrisken göras,

eftersom dessa inte har påvisats kunna inducera cancer i människa i frånvaro av andra nickelarter.

13. Tidigare evalueringar av internationella och nationella organisationer

13.1. IARC och IPCS

IARC har evaluerat carcinogeniciteten av nickel och nickelföreningar i 1989 (85). Evalueringen hade följande ordalydelse:

Det finns tillräckliga belegg ("sufficient evidence") för carcinogenicitet hos människa av nickelsulfat samt de kombinationer av nickelsulfider och -oxider som förekommer inom nickelraffineringsindustrin.

Det finns otillräckliga belegg ("inadequate evidence") för carcinogeniciteten av metalliskt nickel och nickellegeringar i människa.

Det finns tillräckliga belegg från djurexperiment för carcinogeniciteten av metalliskt nickel, nickelmonoxid, nickelhydroxider och kristallina nickelsulfider.

Det finns begränsade belegg ("limited evidence") från djurexperiment för carcinogeniciteten av nickellegeringar, nickelocen, nickelkarbonyl, nickelsalter, nickelarsenider, nickelantimonid, nickelselenider och nickeltellurid.

Det finns otillräckliga belegg från djurexperiment för att bedöma carcinogeniciteten av nickeltrioxid, amorft nickelsulfid och nickeltitanat.

Arbetsgruppen gjorde den allmänna evalueringen av nickelföreningar som helhet på basen av de kombinerade resultaten av epidemiologiska studier, carcinogenicitetsstudier i försöksdjur, och olika typer av annan relevant data, stött av den underförstådda uppfattningen att nickelföreningar kan bilda nickeljoner i kritiska delar av målceller.

Totalevaluering

Nickelföreningar är carcinogena i människa (Grupp 1)

Metalliskt nickel är möjligen carcinogen i människa (Grupp 2B)

Slutsatsen angående carcinogeniciteten av nickel och nickelföreningar av "International Programme on Chemical Safety" (IPCS) från 1989 lyder (87):

Även om en del, och kanske alla, former av nickel kan vara carcinogena, finns det endast en liten eller obetydande risk inom de flesta sektorerna av nickelindustrin vid de nuvarande exponeringsnivåerna; detta inkluderar en del processer som tidigare har associerats med mycket höga risker för lung- och nasalcancer. Långtidsexponering för lösligt nickel vid koncentrationer på cirka 1 mg/m^3 kan orsaka en märkbar ökning i den relativa risken av lungcancer, medan den relativa risken bland arbetare som exponerats för en medelnivå av metalliskt nickel på cirka $0,5 \text{ mg/m}^3$ är cirka 1. Cancerrisken vid en given exponeringsnivå kan vara högre för lösliga nickelföreningar än för metalliskt nickel, och eventuellt högre än för andra former av nickel. Frånvaron av en märkbar lungcancerisk bland

förnicklare är inte överraskande, eftersom de genomsnittliga exponeringsnivåerna för löslig nickel är mycket lägre än motsvarande nivåer vid elektrolytisk raffinering och processering av nickelsalter.

13.2. Andra instanser

Nickelmonoxid, -dioxid, -trioxid, -sulfid och -trinickeldiulfid finns listade som carcinogener av kategori 1, medan nickel, nickelkarbonyl, -hydroxid, -sulfat och -karbonat är i kategori 3 i Europeiska Unionen (33, 34). Med tanke på skyddande av arbetare från risker associerade med exponering för carcinogener i arbete, anses carcinogener i kategori 1 (32), tillsammans med arbete som medför exponering för damm, dunst och sprayer som producerats under rostning och elektroraffinering av ren koppar-nickel medföra risk för cancer enligt Europeiska Unionen (37). I lagstiftningen om arbetsrelaterad exponering för kemikalier är nickel och nickelföreningar listade som carcinogener i Danmark, Finland och Norge (8, 9, 224). I Sverige är nickelföreningar, men inte nickel, listade på samma sätt (10). I Tyskland listas nickel i form av andningsbart damm/aerosol från metallisk nickel, nickelsulfid och sulfidmalmer, nickeloxid och nickelkarbonat från nickelproduktion och -processering som carcinogener i grupp A1 och nickelkarbonyl i grupp A2 (41).

I 1989 begränsades mängden av nickel som urlakades från konsumentprodukter till 0,5 µg/cm²/vecka i Danmark (141). I Sverige har användningen av instrument som innehåller mera än 0,05 % nickel (eller överdragna av ett 0,01 µm eller tjockare lager av nickel) för genomborring av örsnibben förbjudits sedan 1989 (200). Ett Europeiskt Direktiv som trädde i kraft 1 januari 1995 (213) begränsar mängden av urlakad nickel till 0,5 µg/cm² per vecka i produkter som är i direkt eller förlängd kontakt med huden, och förbjuder användningen av instrument som innehåller mer än 0,05 % nickel vid genomborring av örsnibben.

Gränsvärden för nickel och nickelföreningar har sammanställts i Appendix.

14. Evaluering av hälsorisker hos människa

14.1. Högriskgrupper

Det finns ingen information om faktorer som kan inverka på den individuella känsligheten för nickelinducerad lung- eller nasalcancer. Frågan om rökning inverkar på risken att insjukna i cancer vid nicklexponering står fortfarande obesvarad. Människor med atopiska egenskaper tycks inte ha en större risk att få nickelinducerade exem. Genomborring av öronsribben med instrument av rostfritt stål ökar risken för nickelöverkänslighet.

14.2. Uppskattning av hälsorisker

Alla nickelföreningar som levererar nickeljoner till känsliga celler i organismen ökar sannolikt risken för lung- och nasalcancer. Det finns för närvarande ingen information som skulle peka på att exponering via andra vägar än andningsorganen skulle medföra en ökad risk för cancer.

Ett flertal mekanismer har föreslagits på basen av nickelcarcinogenicitet, och det finns alternativ till den genotoxiska mekanismen. Nickel orsakar emellertid mutationer i relevanta målgener och man bör därför, av praktiska och preventiva skäl, utgå ifrån att det inte finns något tröskelvärde för de carcinogena effekterna av nickel.

Den relativa potensen av olika nickelarter i deras cancerframkallande effekt varierar tydligen en hel del. De lösliga nickelsalterna tycks vara mest aktiva. Exponering för lösliga nickelföreningar vid nivåer av cirka 0,1 mg/m³ och över har lett till ökad incidens av nasalcancer. För olösliga nickelföreningar har ökning i cancerriksen observerats vid 1 mg/m³ och högre nivåer. Ingen ökad lungcancerriksk har påvisats vid exponering för metalliskt nickel. Lungcancerriksen bland svetsare av rostfritt stål verkar inte överstiga risken hos svetsare av lågkolhaltigt stål.

Luftburen nickel kan i vissa sällsynta fall inducera astma. Hudkontakt är den mest allmänna orsaken till allergiska hudreaktioner, och leder ofta till allvarliga exem. Även om det är klart att arbetsmässig exponering för nickel orsakar överkänslighet, orsakas de flesta fallen av nickelallergi av urlakad nickel från konsumentvaror.

Nickel är embryotoxiskt i gnagare och orsakar missbildningar i försöksdjur. Reproduktiva effekter har inte påvisats i människa.

14.3. Vetenskapliga grunder för yrkesbetingade exponeringsgränsvärden

Den mest betydande hälsoeffekten av luftburen nickel och nickelföreningar är deras carcinogenicitet i respiratoriskt epitel; carcinogeniciteten borde därför betraktas som den kritiska effekten.

15. Forskningsbehov

Det mest akuta problemet i toxikologin av nickel är frågan om dess carcinogena effekt och de relativa potenserna av olika nickelföreningar. Det är uppenbart att tillvägagångssätten som med största sannolikhet ger svar på dessa frågor är, för det första; epidemiologiska studier av grupper med definierade exponeringsförhållanden, både kvalitativa och kvantitativa, och för det andra; grundforskning kring de elementära mekanismerna av nickelcarcinogenes, med hjälp av experimentella system som är relevanta för carcinogenes i människa, och vid nickelhalter som människan eventuellt exponeras för vid arbetsplatsen.

Bestämning av exponering för nickel genom biologisk monitorering har studerats ganska grundligt vid exponering för vattenlösliga nickelföreningar. Vid exponering för mindre vattenlösliga nickelföreningar behövs, emellertid, ännu studier för att klargöra förhållandet mellan exponering och nickelhalter i urin.

16. Sammanfattning

Exponering via inhalation för löslig nickel och nickeloxider/sulfider har orsakat lung- och nasalcancer hos arbetare i nickelraffinaderier. Det finns en del motstridigheter i carcinogeniteten av nickelföreningar i människa och djur. I nickelraffinaderier verkar exponering för cirka $0,1 \text{ mg/m}^3$ lösliga nickelsalter och cirka 1 mg/m^3 nickeloxider/sulfider vara förenat med en ökad cancerrisk. Det är osannolikt - exklusive de carcinogena effekterna - att nickel eller nickelföreningar inverkar på lungor, hjärta och blodkärlssystem, mag-tarmkanalen eller njurarna vid de nuvarande yrkesmässiga exponeringsnivåerna. Nickel är den mest allmänna allergenen vid "patch"-testning av både symptomfria människor och patienter vid hudkliniker. Människor som sensibiliserats för nickel har ofta en ökad risk för handeksem.

Nyckelord: Nickel, nickelföreningar, toxikologi, epidemiologi, yrkeshygieniska exponeringsgränsvärden, riskuppskattning, översikt.

En engelsk version finns publicerad i *Arbete och Hälsa* 1995;26:1-61.

17. Referenser

1. Abeck D, Traenckner I, Steinkraus V, Vieluf D, Ring J. Chronic urticaria due to nickel intake. *Acta Derm Venereol* 1993;73:438-439.
2. Adamsson E, Lind B, Nilsson B, Piscator M. Urinary and fecal elimination of nickel in relation to airborne nickel in a battery factory. In: Brown SS, Sunderman FW Jr, eds. *Nickel Toxicology*. London: Academic Press Inc., 1980:103-106.
3. Ahlman K, Koponen M. A summary of the results of the Harjavalta biological/air monitoring program, unpublished report, July 1982, 7 pp. Outokumpu Oy, Helsinki, Finland. 1982. Quoted in: Nieboer E, Yassi A, Jusys AA, Muir DCF. *The Technical Feasibility and Usefulness of Biological Monitoring in the Nickel Producing Industry*. Hamilton, Ontario: McMaster University, 1984.
4. Aitio A. Biological monitoring of occupational exposure to nickel. In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, et al., eds. *Nickel in the Human Environment. IARC Scientific Publication No 53*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1984:497-505.
5. Åkesson B, Skerfving S. Exposure in welding of high nickel alloy. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;56:111-117.
6. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). *1995-1996 Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices*. Cincinnati, OH, USA: ACGIH, 1995.
7. Angerer J, Lehnert G. Occupational chronic exposure to metals II. Nickel exposure of stainless steel welders - biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62:7-10.
8. Arbejdstilsynet. *Administrative normer for forurensning i arbejdsatmosfaere 1991*. 7th ed. Oslo: Direktoratet for arbejdstilsynet, 1991.
9. Arbejdstilsynet. *Graensevaerdier for stoffer og materialer*. København: Arbejdstilsynet, 1992.
10. Arbetsarkyddstyrelsen. *Hygieniska gränsvärden. Arbetsarkyddstyrelsens kungörelse med föreskrifter om hygieniska gränsvärden samt allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna*. Solna, Sweden: Arbetsarkyddstyrelsen, 1993 (Arbetsarkyddstyrelsens författningssamling AFS 1993:9).
11. Au WW, Heo M-Y, Chiewchanwit T. Toxicological interactions between nickel and radiation on chromosome damage and repair. *Environ Health Persp* 1994;102:73-77.
12. Baranowska-Dutkiewicz B, Różanska R, Dutkiewicz T. Occupational and environmental exposure to nickel in Poland. *Pol J Occup Med Environ Health* 1992;5:335-343.
13. Bavazzano P, Bolognesi R, Cassinelli C, Gori R, Li Donni V, Martellini F, et al. Skin contamination and low airborne nickel exposure of electroplaters. *Sci Total Environ* 1994;155:83-86.
14. Becker N, Chang-Claude J, Frenzel-Beyme R. Risk of cancer for arc welders in the Federal Republic of Germany: results of a second follow up (1983-88). *Br J Ind Med* 1991;48:675-683.
15. Benson JM, Barr EB, Bechtold WE, et al. Fate of inhaled nickel oxide and nickel subsulphide in F344/N rats. *Inhal Toxicol* 1994;6:167-183.
16. Benson JM, Burt DG, Cheng YS, et al. Subchronic inhalation toxicity of nickel subsulphide to rats and mice. *Inhal Toxicol* 1990;2:1-19.
17. Benson JM, Burt DG, Cheng YS, et al. Biochemical responses of rat and mouse lung to inhaled nickel compounds. *Toxicology* 1989;57:255-266.
18. Bernacki EJ, Parsons GE, Roy BR, Mikac-Devic M, Kennedy CD, Sunderman FW Jr. Urine nickel concentrations in nickel-exposed workers. *Ann Clin Lab Sci* 1978;8:184-189.
19. Bernacki EJ, Zugowicz E, Sunderman FW Jr. Fluctuations of nickel concentrations in urine of electroplating workers. *Ann Clin Lab Sci* 1980;10:33-39.
20. Blaschko A. Berufsdermatosen der Arbeiter. Ein Beitrag zur Gewerbehygiene. *Dtsch Med Wochenschr* 1889;15:925-927.
21. Block GT, Yeung M. Asthma induced by nickel. *J Am Med Assoc* 1982;247:1600-1602.
22. Botta A, Michel MPL, Digiorgio C. Genotoxic effects of nickel sulphate in cultured human lymphocytes. *Med Sci Res* 1994;22:709-710.
23. Boysen M, Solberg LA, Andersen I, Høgetveit AC, Torjussen W. Nasal histology and nickel concentration in plasma and urine after improvements in the work environment at a nickel refinery in Norway. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:283-289.
24. Brief RS, Blanchard JW, Scala RA, Blacker JH. Metal carbonyls in the petroleum industry. *Arch Environ Health* 1971;23:373-384.
25. Brown KC, Yang SH, Kodadek T. Highly specific oxidative cross-linking of proteins mediated by a nickel-peptide complex. *Biochemistry* 1995;34:4733-4739.
26. Brown SS, Sunderman FW Jr, eds. *Nickel Toxicology*. London: Academic Press, 1980.
27. Brown SS, Sunderman FW Jr, eds. *Progress in Nickel Toxicology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1985.
28. Chang J, Watson WP, Randerath E, Randerath K. Bulky DNA-adduct formation induced by Ni(II) in vitro and in vivo as assayed by 32P-postlabeling. *Mutat Res* 1993;291:147-159.
29. Chashschin VP, Artunina GP, Norseth T. Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers. *Sci Total Environ* 1994;148:287-291.
30. Christie NT. The synergistic interaction of nickel(II) with DNA damaging agents. *Toxicol Environ Chem* 1989;22:51-59.
31. Cirila AM, Bernabeo F, Ottoboni F, Ratti R. Nickel induced occupational asthma: Immunological and clinical aspects. In: Brown SS, Sunderman FW Jr, eds. *Progress in Nickel Toxicology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1985:165-168.
32. Commission. Commission Directive 93/21/EEC of 1 March 1991 adapting to technical progress for the twelfth time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances (91/325/EEC). *Offic J Eur Commun* 1991 July 7;L 180:1-78.
33. Commission. Annex to Commission Directive 93/72/EEC of 1 September 1993 adapting to technical progress for the nineteenth time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. *Offic J Eur Commun* 1993 Oct 16;L 258 A Volume 36:1-1409.
34. Commission. Commission Directive 93/21/EEC of 27 April 1993 adapting to technical progress for the 18th time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. *Offic J Eur Commun* 1993 May 4;L 110 Volume 36:20-21.
35. Conway K, Costa M. Nonrandom chromosomal alterations in nickel-transformed Chinese hamster embryo cells. *Cancer Res* 1990;49:6032-6038.
36. Cornell RG, Landis JR. Mortality patterns among nickel/chromium alloy foundry workers. In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, et al., eds. *Nickel in the Human Environment*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1984:87-93. (IARC Scientific Publications; 53).
37. Council. Council Directive of 28 June 1990 on the protection of workers from risks related to exposure to carcinogens at work (Sixth individual Directive within the meaning of Article 16 (1) of Directive 89/391/EEC) (93/394/EEC). *Offic J Eur Commun* 1990 July 26;L196:1-7.

38. Cox JE, Doll R, Scott WA, Smith S. Mortality of nickel workers: experience of men working with metallic nickel. *Br J Ind Med* 1981;38:235-239.
39. Cragle DL, Hollis DR, Newport TH, Shy CM. A retrospective cohort mortality study among workers occupationally exposed to metallic nickel powder at the Oak Ridge gaseous diffusion plant. In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, et al., eds. *Nickel in the Human Environment*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1984:57-63. (IARC Scientific Publications; 53).
40. Daldrup T, Haarhoff K, Szathmary SC. Tödliche Nickelsulfatintoxikation. *Beitr gerech Med* 1983;41:141-144.
41. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). *MAK- und BAT-Werte-Liste 1995. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe*. 31. Aufl. Weinheim, BRD: VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1995.
42. DHEW. NIOSH Technical Report - Environmental exposure to airborne contaminants in the nickel industry, 1976-1977, Pub. No 78-178, U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Washington, D.C. 1978. Quoted in: Nieboer E, Yassi A, Jusys AA, Muir DCF. *The Technical Feasibility and Usefulness of Biological Monitoring in the Nickel Producing Industry*. Hamilton, Ontario: McMaster University, 1984.
43. Dieter MP, Jameson CW, Tucker AN, Luster MI, French JE, Hong HL, Boorman GA. Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulphate in the drinking water. *J Toxicol Environ Health* 1988;24:356-372.
44. Doll R. Cancer of the lung and nose in nickel workers. *Br J Ind Med* 1958;15:217-223.
45. Doll R, Andersen A, Cooper WC, et al. Report of the international committee on nickel carcinogenesis in man. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:1-82.
46. Dotterud LK, Falk ES. Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact Dermatitis* 1994;31:308-313.
47. Downs AM, Boysen M, Voss R, Reichborn-Kjennerud S, Abeler V, Rigaut JP, Reith A. How often is dysplasia diagnosed by biopsy or smear examination? Application of a maximum likelihood based method to the assessment of detection rates in the nasal mucosa of nickel workers. *Anal Cell Pathol* 1992;4:451-459.
48. Dryson EW, Rogers DA. Exposure to fumes in typical New Zealand welding operations. *N Z Med J* 1991;104:365-367.
49. Dubins JS, LaVelle JM. Nickel(II) genotoxicity: potentiation of mutagenesis of simple alkylating agents. *Mutat Res* 1986;162:178-199.
50. Dunnick JK, Benson JM, Hobbs CH, Hahn FF, Cheng YS, Eidson AF. Comparative toxicity of nickel oxide, nickel sulphate hexahydrate, and nickel subsulphide after twelve days of inhalation exposure to F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicology* 1988;50:145-156.
51. Dunnick JK, Elwell MR, Benson JM, et al. Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulphide, or nickel sulphate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1989;12:584-594.
52. Egedahl RD, Coppock E, Homik R. Mortality experience at a hydrometallurgical nickel refinery in Fort Saskatchewan, Alberta between 1954 and 1984. *J Soc Occup Med* 1991;41:29-33.
53. Elias Z, Mur J-M, Pierre F, et al. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of welders and characterization of their exposure by biological samples analysis. *J Occup Med* 1989;31:477-483.
54. Elliott WT. Nickel particulate and nickel urine excretion study. Unpublished report, 18 Dec 1975, 23 pp. INCO Limited, Copper Cliff, Canada. 1975. Quoted in: Nieboer E, Yassi A, Jusys AA, Muir DCF. *The Technical Feasibility and Usefulness of Biological Monitoring in the Nickel Producing Industry*. Hamilton, Ontario: McMaster University, 1984.
55. Elsner P, Burg G. Irritant reactivity is a better risk marker for nickel sensitization than atopy. *Acta Derm Venereol* 1993;73:214-216.
56. Emuéstam L, Zetterquist H, Olerup O. HLA-DR, -DQ and -DP alleles in nickel, chromium, and/or cobalt-sensitive individuals: genomic analysis based on restriction fragment length polymorphisms. *J Invest Dermatol* 1993;100:271-274.
57. Estlander T, Kanerva L, Tupasela O, Keskinen H, Jolanki R. Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993;23:306-310.
58. Fairhurst S, Illing HPA. *The Toxicity of Nickel and its Inorganic Compounds*. London: Her Majesty's Stationery Office, 1987 (Health and Safety Executive Toxicity review; 19).
59. Fedler R, Stromer K. Nickel sensitivity in atopics, psoriatics and healthy subjects. *Contact Dermatitis* 1993;29:65-69.
60. Gawkrödger DJ, Shuttler IL, Delves HT. Nickel dermatitis and diet: clinical improvement and a reduction in blood and urine nickel levels with a low-nickel diet. *Acta Derm Venereol* 1988;68:453-456.
61. Gennart JP, Balex C, Verellen-Dumoulin C, Buchet JP, De Meyer R, Lauwerys R. Increased sister chromatid exchanges and tumor markers in workers exposed to elemental chromium-containing, cobalt-containing and nickel-containing dusts. *Mutat Res* 1993;299:55-61.
62. Ghezzi I, Baldasseroni A, Sesana G, Boni C, Cortona G, Alessio L. Behaviour of urinary nickel in low-level occupational exposure. *Med Lav* 1989;80:244-250.
63. Goldberg M, Goldberg P, Leclerc A, Chastang JF, Mame MJ, Dubourdieu D. A 10-year incidence survey of respiratory cancer and a case-control study within a cohort of nickel mining and refining workers in New Caledonia. *Cancer Causes Contr* 1994;5:15-25.
64. Gollhausen R, Ring J. Allergy to coined money: nickel contact dermatitis in cashiers. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(Pt 2):365-369.
65. Grandjean P, Selikoff IJ, Shen SK, Sunderman FW Jr. Nickel concentrations in plasma and urine of shipyard workers. *Am J Ind Med* 1980;1:181-189.
66. Groß H. Berufsbedingte krebserzeugende Wirkung von Nickel? Folgerungen aus arbeitsmedizinischen und epidemiologischen Untersuchungen, Arbeitsplatzanalysen in der stahlverarbeitenden Industrie und gesetzlichen Vorschriften. *Zbl Arbeitsmed* 1987;37:170-183.
67. Gustafsson TE, Tossavainen A, Aitio A. Scanning electron microscopic studies on flame cutting and welding fumes in a steel foundry. In: Stern RM, Berlin A, Fletcher AC, Järvisalo J, eds. *Health Hazards and Biological Effects of Welding Fumes and Gases*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 1986:93-97. (Excerpta Medica International Congress Series; 676).
68. Haley PJ, Shopp GM, Benson JM, et al. The immunotoxicity of three nickel compounds following 13-week inhalation exposure in the mouse. *Fundam Appl Toxicol* 1990;15:476-487.
69. Haratake J, Horie A, Kodama Y, Tanaka I. Histopathologic examination of rats treated by inhalation of various types of nickel compounds. *Inhal Toxicol* 1992;4:67-79.
70. Hartwig A, Beyersmann D. Comutagenicity and inhibition of DNA repair by metal ions in mammalian cells. *Biol Trace Elem Res* 1989;21:359-365.
71. Hartwig A, Beyersmann D. Enhancement of UV-induced mutagenesis and sister-chromatid exchanges by nickel ions in V79 cells: evidence for inhibition of DNA repair. *Mutat Res* 1989;217:65-73.
72. Hartwig A, Mullenders LH, Schlegel R, Kasten U, Beyersmann D. Nickel(II) interferes with the incision step in nucleotide excision repair in mammalian cells. *Cancer Res* 1994;54:4045-4051.

73. Hassler E, Lind B, Nilsson B, Piscator M. Urinary and fecal elimination of nickel in relation to air-borne nickel in a battery factory. *Ann Clin Lab Sci* 1983;13:217-224.
74. Haudrechy P, Fousseau J, Mantout B, Baroun B. Nickel release from nickel-plated metals and stainless steels. *Contact Dermatitis* 1994;31:249-255.
75. Haugen A, Ryberg D, Hansteen I-L, Amstad P. Neoplastic transformation of a human kidney epithelial cell line transfected with v-Ha-ras-oncogene. *Int J Cancer* 1990;45:572-577.
76. Hauptman O, Albert DM, Plowman MC, Hopfer SM, Sunderman FW Jr. Ocular malformations of *Xenopus laevis* exposed to nickel during embryogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 1993;23:397-406.
77. Heidermanns G, Wolf D, Hoffmann E. Belastung durch Nickel beim Schleifen und Polieren von Nickellegierungen mit Nickelgehalten unter 80%. *Staub-Reinhalt Luft* 1983;43:374-376.
78. Higinbotham KG, Rice JM, Diwan BA, Kasprzak KS, Reed CD, Perantoni AO. GGT to GTT transversions in codon 12 of the K-ras oncogene in rat renal sarcomas induced with nickel subsulphide or nickel subsulphide/iron are consistent with oxidative damage to DNA. *Cancer Res* 1992;52:4747-4751.
79. Hirano S, Shimada T, Osugi J, Kodama N, Suzuki KT. Pulmonary clearance and inflammatory potency of intratracheally instilled or acutely inhaled nickel sulphate in rats. *Arch Toxicol* 1994;68:548-554.
80. Hopfer SM, Plowman MC, Sweeney KR, Bantle JA, Sunderman FW Jr. Teratogenicity of Ni²⁺ in *Xenopus laevis*, assayed by the FETAX procedure. *Biol Trace Elem Res* 1991;29:203-216.
81. Howard W, Leonard B, Moody W, Kochhar TS. Induction of chromosome changes by metal compounds in cultured CHO cells. *Toxicol Lett* 1991;56:179-186.
82. Huber A, Fartasch M, Diepgen TL, Bäurle G, Hornstein OP. Auftreten von Kontaktallergien beim atopischen Ekzem. *Dermatosen* 1987;35:119-123.
83. Hull CJ, Doyle E, Peters JM, Carabrant DH, Preston-Martin S. Case-control study of lung cancer in Los Angeles county welders. *Am J Ind Med* 1989;16:103-112.
84. Høgetveit AC, Barton RT, Kostøl CO. Plasma nickel as a primary index of exposure in nickel refining. *Ann Occup Hyg* 1978;21:113-120.
85. International Agency for Research on Cancer (IARC). Nickel and nickel compounds. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chromium, Nickel and Welding*. 49. Lyon, France: IARC, 1990:257-445.
86. International Agency for Research on Cancer (IARC). Welding. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chromium, Nickel and Welding*. 49. Lyon, France: IARC, 1990:447-525.
87. International Programme on Chemical Safety (IPCS). *Environmental Health Criteria 108. Nickel*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1991.
88. Jaakkola J, Kokko A. *Nikkeli*. Helsinki: Työterveyslaitos; Työsuojelurahasto, 1992 (Altüstect työssä; 32) (Chemical exposure at work 32: Nickel (in Finnish)).
89. Jackson P. Personal communication, INCO Metals Company, Thompson, Canada. 1982. Quoted in: Nieboer E, Yassi A, Jusys AA, Muir DCF. *The Technical Feasibility and Usefulness of Biological Monitoring in the Nickel Producing Industry*. Hamilton, Ontario: McMaster University, 1984.
90. Jelmert Ø, Hansteen I-L, Langård S. Chromosome damage in lymphocytes of stainless steel welders related to past and current exposure to manual metal arc welding fumes. *Mutat Res* 1994;320:223-233.
91. Jelmert Ø, Hansteen I-L, Langård S. Cytogenetic studies of stainless steel welders using the tungsten inert gas and metal inert gas methods for welding. *Mutat Res Gen Toxicol* 1995;342:77-85.
92. Jernes JE, Knudsen L. Stainless steel welding and semen quality. *Reprod Toxicol* 1988;2:213-215.
93. Kaaber K, Veien NK, Tjell JC. Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis. *Br J Dermatol* 1978;98:197-210.
94. Kalliomäki P-L, Rahkonen E, Vaaranen V, Kalliomäki K, Aittoniemi K. Lung-retained contaminants, urinary chromium and nickel among stainless steel welders. *Int Arch Occup Environ Health* 1981;49:67-75.
95. Kanerva L, Kerosuo H, Kullaa A, Kerosuo E. Allergic patch test reactions from palladium chloride in school children. *Contact Dermatitis* 1995, in press.
96. Kanerva L, Sipiläinen-Malm T, Estlander T, Zitting A, Jolanki R, Tarvainen K. Metallikoruista vapautuva nikkeli allergian aiheuttajana. *Suomen Lääkäreilehti* 1994;49:917-921 (in Finnish).
97. Kanerva L, Sipiläinen-Malm T, Estlander T, Zitting A, Jolanki R, Tarvainen K. Nickel release from metals, and a case of allergic contact dermatitis from stainless steel. *Contact Dermatitis* 1994;31:299-303.
98. Kargacin B, Klein CB, Costa M. Mutagenic response of nickel oxides and nickel sulphides in Chinese hamster V79 cell lines at the xanthine-guanine phosphoribosyl transferase locus. *Mutat Res* 1993;300:63-72.
99. Karjalainen S, Kerttula R, Pukkala E. Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;63:547-551.
100. Kasprzak KS. The role of oxidative damage in metal carcinogenicity. *Chem Res Toxicol* 1991;4:604-615.
101. Kasprzak KS, Diwan BA, Konishi N, Misra M, Rice JM. Initiation by nickel acetate and promotion by sodium barbital of renal cortical epithelial tumors in male F344 rats. *Carcinogenesis* 1990;11:647-652.
102. Kasprzak KS, Diwan BA, Rice JM. Iron accelerates while magnesium inhibits nickel-induced carcinogenesis in the rat kidney. *Toxicology* 1994;90:129-140.
103. Kasprzak KS, Gabryel P, Jarczewska K. Carcinogenicity of nickel(II)hydroxides and nickel(II)sulphate in Wistar rats and its relation to the in vitro dissolution rates. *Carcinogenesis* 1983;4:275-279.
104. Kasprzak KS, Hernandez L. Enhancement of hydroxylation and deglycosylation of 2'-deoxyguanosine by carcinogenic nickel compounds. *Cancer Res* 1989;49:5964-5968.
105. Kawanishi S, Inoue S, Yamamoto K. Site-specific DNA damage by nickel(II) ion in the presence of hydrogen peroxide. *Carcinogenesis* 1989;10:2231-2235.
106. Kerosuo H, Kullaa A, Kerosuo E, Kanerva L, Hensten-Pettersen A. Nickel allergy in adolescents in relation to orthodontic treatment and piercing of ears. *Amer J Orthodont Dent Orthop* 1995;in press.
107. Kiilunen M. Occupational exposure to chromium and nickel in Finland - analysis of registries of hygienic measurements and biological monitoring. *Ann Occup Hyg* 1994;38:171-187.
108. Kiilunen M. Occupational exposure to chromium and nickel in Finland and its estimation by biological monitoring (Dissertation). Kuopio University, Finland, 1994. 95 p.
109. Kiilunen M. Nikkeli. In: Aitio A, Luotamo M, Kiilunen M, eds. *Kemikaalialistumisen biomonitoointi*. Helsinki: Työterveyslaitos, 1995:208-213 (In Finnish: Nickel. In: Biomonitoring of chemical exposure).
110. Kiilunen M, Tossavainen A, Aitio A. Exposure to nickel in electrolytic nickel plating. *Ann Occup Hyg* 1996; submitted for publication.
111. Kiilunen M, Utela J, Rantanen T, Norppa H, Tossavainen A, Koponen M, Aitio A. Exposure to soluble nickel in electrolytic nickel refining. *Ann Occup Hyg* 1996; submitted for publication.

112. Kilburn KH, Warshaw R, Boylen CT, Thornton JC, Hopfer SM, Sunderman FW Jr, Finklea J. Cross-shift and chronic effects of stainless-steel welding related to internal dosimetry of chromium and nickel. *Am J Ind Med* 1990;17:607-615.
113. Klein CB, Conway K, Wang XW, Bhamra RK, Lin X, Cohen MD, et al. Senescence of nickel-transformed cells by an X-chromosome: Possible epigenetic control. *Science* 1991;251:796-799.
114. Klein CB, Frenkel K, Costa M. The role of oxidative processes in metal carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 1991;4:592-604.
115. Klein F. Concentration du nickel et du chrome dans l'atmosphère des ateliers siderurgiques. In: Brown SS, Sunderman FW Jr, eds. *Progress in Nickel Toxicology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1985:195-197.
116. Knudsen LE, Boisen T, Christensen JM, et al. Biomonitoring of genotoxic exposure among stainless steel welders. *Mutat Res* 1992;279:129-143.
117. Kodama Y, Tanaka I, Matsuno K, Ishimatsu S, Kawamoto T. Comparative deposition and clearance of various nickel compounds exposed by inhalation in rats. *Biol Trace Elem Res* 1993;36:257-269.
118. Kreyberg L. Lung cancer in workers in a nickel refinery. *Br J Ind Med* 1978;35:109-116.
119. Kusaka Y, Kumagai S, Kyono H, Kohyama N, Shirakawa T. Determination of exposure to cobalt and nickel in the atmosphere in the hard metal industry. *Ann Occup Hyg* 1992;36:497-507.
120. Lee YW, Klein CB, Kargacin B, et al. Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation: A new model for epigenetic carcinogens. *Mol Cell Biol* 1995;15:2547-2557.
121. Lee YW, Pons C, Tummolo DM, Klein CB, Rossman TG, Christie NT. Mutagenicity of soluble and insoluble nickel compounds at the gpt locus in G12 Chinese hamster cells. *Environ Mol Mutagen* 1993;21:365-371.
122. Lee-Chen SF, Wang MC, Yu CT, Wu DR, Jan KY. Nickel chloride inhibits the DNA repair of UV-treated but not methyl methane sulfonate-treated Chinese hamster ovary cells. *Biol Trace Elem Res* 1993;37:39-50.
123. Lewis RJS. *Sax's dangerous properties of industrial materials*. 8th ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1992.
124. Lidén C. Cold-impregnated aluminium. A new source of nickel exposure. *Contact Dermatitis* 1994;31:22-24.
125. Lidén C. Occupational contact dermatitis due to nickel allergy. *Sci Total Environ* 1994;148:283-285.
126. Lidén C, Wahlberg JE. Cross-reactivity to metal compounds studied in guinea pigs induced with chromate or cobalt. *Acta Derm Venereol* 1994;74:341-343.
127. Lin X, Dowjat WK, Costa M. Nickel-induced transformation of human cells causes loss of the phosphorylation of the retinoblastoma protein. *Cancer Res* 1994;54:2751-2754.
128. Liquier J, Bourtaire P, Pizzoni L, Sourmies F, Labarre JF, Taillandier E. Spectroscopic studies of conformational transition in double stranded DNAs in the presence of carcinogenic nickel compounds and antitumoral drug (SOAZ). *Anticancer Res* 1984;4:41-44.
129. Lynn S, Yew FH, Hwang JW, Tseng MJ, Jan KY. Glutathione can rescue the inhibitory effects of nickel on DNA ligation and repair synthesis. *Carcinogenesis* 1994;15:2811-2816.
130. Maehle L, Metcalf RA, Ryberg D, Bennett WP, Harris CC, Haugen A. Altered p53 gene structure and expression in human epithelial cells after exposure to nickel. *Cancer Res* 1992;52:218-221.
131. Magnus K, Andersen A, Høgetveit AC. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. Second report. *Int J Cancer* 1982;30:681-685.
132. Malo J-L, Cartier A, Doepner M, Nieboer E, Evans SL, Dolovich J. Occupational asthma caused by nickel sulphate. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:55-59.
133. Massone L, Anonide A, Borghi S, Isola V. Positive patch test reactions to nickel, cobalt, and potassium dichromate in a series of 576 patients. *Cutis* 1991;47:119-122.
134. Mastromatteo E. Nickel and its compounds. In: Zenz C, Dickerson OB, Horvath EPJ, eds. *Occupational Medicine*. 3rd ed. St. Louis, Missouri, USA: Mosby-Year Books, Inc., 1994:558-571.
135. McConnel LH, Fink JN, Schlueter DP, Schmidt MG Jr. Asthma caused by nickel sensitivity. *Ann Intern Med* 1973;78:888-890.
136. McDonagh AJ, Wright AL, Cork MJ, Gawkrödger DJ. Nickel sensitivity: the influence of ear piercing and atopy. *Br J Dermatol* 1992;126:16-18.
137. McNeill DA, Chrisp CE, Fisher GL. Tumorigenicity of nickel subsulphide in Strain A/J mice. *Drug Chem Toxicol* 1990;13:71-86.
138. Meijer C, Bredberg M, Fischer T, Widström L. Ear piercing, and nickel and cobalt sensitization, in 520 young Swedish men doing compulsory military service. *Contact Dermatitis* 1995;32:147-149.
139. Menné T, Borgan Ø, Green A. Nickel allergy and hand dermatitis in a stratified sample of Danish female population: an epidemiological study including a statistic appendix. *Acta Derm Venereol* 1982;62:35-41.
140. Menné T, Brandrup F, Thestrup-Pedersen K, Andersen JR, Yding F, Valeur G. Patch test reactivity to nickel alloys. *Contact Dermatitis* 1987;16:255-259.
141. Miljöministeriet. *Bekendtgørelse om forbud mod salg af visse nikkelholdige produkter*. Miljöministeriets bekendtgørelse nr 472 af 27. juni 1989 (in Danish).
142. Morgan JG. Some observations on the incidence of respiratory cancer in nickel workers. *Br J Ind Med* 1958;15:224-234.
143. Morgan LG, Rouge PJC. A study into the correlation between atmospheric and biological monitoring of nickel in nickel refinery workers. *Ann Occup Hyg* 1979;22:311-317.
144. Morgan LG, Rouge PJC. Biological monitoring in nickel refinery workers. In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, et al., eds. *Nickel in the Human Environment*. IARC Scientific Publication No 53. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1984:507-520.
145. Morita H, Umeda M, Ogawa HI. Mutagenicity of various chemicals including nickel and cobalt compounds in cultured mouse FM3A cells. *Mutat Res* 1991;261:131-137.
146. Moulin JJ, Wild P, Haguenor JM, et al. A mortality study among mild steel and stainless steel welders. *Br J Ind Med* 1993;50:234-243.
147. Muir DCF, Jadon N, Julian JA, Roberts RS. Cancer of the respiratory tract in nickel sinter plant workers: effect of removal from sinter plant exposure. *Occup Environ Med* 1994;51:19-22.
148. Muir DC, Julian J, Jadon N, et al. Prevalence of small opacities in chest radiographs of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med* 1993;50:428-431.
149. National Institute for Occupational Safety and Health. Inorganic nickel, metal and compounds (as Ni). Method No 298. In: Taylor DG, ed. *NIOSH Manual of Analytical Methods*. Vol 7. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare, 1981:298-1 - 298-6.
150. Nicolaou G, Pietra R, Sabbioni E, Mosconi G, Cassina G, Seghizzi P. Multielement determination of metals in biological specimens of hard metal workers: A study carried out by neutron activation analysis. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1987;1:73-77.
151. Nieboer E, Nriagu JO, eds. *Nickel and human health. Current perspectives*. New York -Chichester-Brisbane-Toronto-singapore: John Wiley & Sons, Inc., 1992 (Nriagu JO, ed. *Advances in Environmental Science and Technology*; 25).
152. Nieboer E, Yassi A, Jusys AA, Muir DCF. *The Technical Feasibility and Usefulness of Biological Monitoring in the Nickel Producing Industry*. Hamilton, Ontario: McMaster University, 1984.

153. Nielsen NH, Menné T. Allergic contact sensitization in an unselected Danish population - The Glostrup allergy study, Denmark. *Acta Derm Venereol* 1992;72:456-460.
154. Nielsen NH, Menné T. Nickel sensitization and ear piercing in an unselected Danish population. *Contact Dermatitis* 1993;29:16-21.
155. Nilsson E, Bäck O. The importance of anamnestic information of atopy, metal dermatitis and earlier hand eczema for the development of hand dermatitis in women with wet hospital work. *Acta Derm Venereol* 1986;66:45-51.
156. Norseth T. Chromium and nickel. In: Aitio A, Riihimäki V, Vainio H, eds. *Biological Monitoring and Surveillance of Workers Exposed to Chemicals*. Washington, New York, London: Hemisphere Publishing Company, 1984:49-59.
157. Nriagu JO, ed. *Nickel in the Environment*. New York: John Wiley & Sons, 1980 (Metcalf RL, Stumm W, eds. Environmental Science and Technology).
158. Patierno SR, Dirscherl LA, Xu J. Transformation of rat tracheal epithelial cells to immortal growth variants by particulate and soluble nickel compounds. *Mutat Res* 1993;300:179-193.
159. Peltonen L. Nickel sensitivity in the general population. *Contact Dermatitis* 1979;5:27-32.
160. Peters K, Gammelgaard B, Menné T. Nickel concentrations in fingernails as a measure of occupational exposure to nickel. *Contact Dermatitis* 1991;25:237-241.
161. Peto J, Cuckle H, Doll R, Hermon C, Morgan LG. Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, et al., eds. *Nickel in the Human Environment*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1984:37-46. (IARC Scientific Publications; 53).
162. Plowman MC, Grbac-Ivankovic S, Martin J, Hopfer SM, Sunderman FW Jr. Malformations persist after metamorphosis of *Xenopus laevis* tadpoles exposed to Ni²⁺, Co²⁺, or Cd²⁺ in FETAX assays. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 1994;14:135-144.
163. Polednak AP. Mortality among welders, including a group exposed to nickel oxides. *Arch Environ Health* 1981;36:235-242.
164. Pool-Zobel BL, Lotzmann N, Knoll M, et al. Detection of genotoxic effects in human gastric and nasal mucosa cells isolated from biopsy samples. *Environ Mol Mutagen* 1994;24:23-45.
165. Popp W, Vahrenholz C, Goch S, Muller C, Muller G, Schmieding W, Norpöth K. Erfahrungen mit der Alkalischen Filterrelution beim Nachweis von DNA-Schäden durch genotoxische Verbindungen. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1992;193:140-149.
166. Popp W, Vahrenholz C, Schmieding W, Krewet E, Norpöth K. Investigations of the frequency of DNA strand breakage and cross-linking and of sister chromatid exchange in the lymphocytes of electric welders exposed to chromium- and nickel-containing fumes. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:115-120.
167. Pott F, Dungworth DL, Heinrich U, et al. Lung tumours in rats after intratracheal instillation of dusts. *Ann Occup Hyg* 1994;38(Suppl. 1):357-363.
168. Räsänen L, Lehto M, Mustikkamäki UP. Sensitization to nickel from stainless steel ear-piercing kits. *Contact Dermatitis* 1993;28:292-294.
169. Rahkonen E, Junttila M-L, Kalliomäki PL, Olkinuora M, Koponen M, Kalliomäki K. Evaluation of biological monitoring among stainless steel welders. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52:243-255.
170. Raithe HJ. *Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung von 837 beruflich Nickel-exponierten Personen*. St Augustin: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, 1987.
171. Raithe H-J, Kress W, Schaller K-H, Welde D, Valentin H. Toxicological and occupational medical investigations concerning nickel-exposure in different industrial areas in the FRG. In: Brown SS, Sunderman FW Jr, eds. *Progress in Nickel Toxicology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1985:219-222.
172. Raithe HJ, Schaller KH, Kraus T, Lehnert G. Biomonitoring of nickel and chromium in human pulmonary tissue. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:S197-S200.
173. Raithe H-J, Schaller KH, Valentin H. Biological monitoring of nickel in different industrial areas in the Federal Republic of Germany. In: Dillon HK, Ho MH, eds. *Biological Monitoring of Exposure to Chemicals: Metals*. New York: John Wiley & Sons, 1991:27-38.
174. Rani AS, Qu DQ, Sidhu MK, et al. Transformation of immortal, non-tumorigenic osteoblast-like human osteosarcoma cells to the tumorigenic phenotype by nickel sulphate. *Carcinogenesis* 1993;14:947-953.
175. Redmond CK. Site-specific cancer mortality among workers involved in the production of high nickel alloys. In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, et al., eds. *Nickel in the Human Environment*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1984:73-86. (IARC Scientific Publications; 53).
176. Reith AK, Reichborn-Kjennerud S, Aubele M, Jütting U, Gais P, Burger G. Biological monitoring of chemical exposure in nickel workers by imaging cytometry (ICM) of nasal smears. *Anal Cell Pathol* 1994;6:9-21.
177. Rendall REG, Phillips JI, Renton KA. Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process. *Ann Occup Hyg* 1994;38:921-930.
178. Rigaut JP. *Rapport préparatoire sur les critères de santé pour le nickel*. Doc CCE/Lux/VE/24/83. Luxembourg: Commission of European Communities, 1983.
179. Rivedal E, Sanner T. Synergistic effect on morphological transformation of hamster embryo cells by nickel sulphate and benzo(a)pyrene. *Cancer Lett* 1980;8:203-208.
180. Roberts RS, Julian JA, Muir DCF, Shannon HS. A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting and refining of nickel II: Mortality from cancer of the respiratory tract and kidney. *Toxicol Ind Health* 1989;5:975-993.
181. Roberts RS, Julian JA, Sweezey D, Muir DCF, Shannon HS, Mastromatteo E. A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting and refining of nickel I: Methodology and mortality by major cause groups. *Toxicol Ind Health* 1989;5:957-974.
182. Roels H, Van de Voorde R, Vargas VMM, Lauwerys R. Relationship between atmospheric and urinary nickel in workers manufacturing electrical resistances using nickel oxide: the role of bioavailability of nickel. *Occup Med* 1993;43:95-104.
183. Rossetto FE, Turnbull JD, Nieboer E. Characterization of nickel-induced mutations. *Sci Total Environ* 1994;148:201-206.
184. Sahu RK, Katsifis SP, Kinney PL, Christie NT. Ni(II) induced changes in cell cycle duration and sister-chromatid exchanges in cultured human lymphocytes. *Mutat Res Fund Mol Mech* 1995;327:217-225.
185. Sandström AIM, Wall SGI, Taube A. Cancer incidence and mortality among Swedish smelter workers. *Br J Ind Med* 1989;46:82-89.
186. Sanford WE, Nieboer E. Renal toxicity of nickel in humans. In: Nieboer E, Nriagu JO, eds. *Nickel and Human Health. Current Perspectives*. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1992:123-134.
187. Santucci B, Manna F, Cannistraci C, Cristaudo A, Capparella R, Bolasco A, Picardo M. Serum and urine concentrations in nickel-sensitive patients after prolonged oral administration. *Contact Dermatitis* 1994;30:97-101.
188. Santucci B, Manna F, Cristaudo A, Cannistraci C, Capparella MR, Picardo M. Serum concentrations in nickel-sensitive patients after prolonged oral administration. *Contact Dermatitis* 1990;22:253-256.
189. Scholz RC, Holcomb ML. Feasibility study for reduction of workers exposure to nickel and chromium alloy foundries. *Report submitted to OSHA Docket H-110 by the Foundry nickel committee*. Washington DC: US Occupational Health and Safety Administration, 1980.
190. Seidenari S, Danese P, Di-Nardo A, Manzini BM, Motolese A. Contact sensitization among ceramics workers. *Contact Dermatitis* 1990;22:45-49.
191. Shannon HS, Julian JA, Muir DCF, Roberts RS, Cecutti AC. A mortality study of Falconbridge workers. In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, et al., eds. *Nickel in the*

- Human Environment*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1984:117-124. (IARC Scientific Publications; 53).
192. Shannon HS, Walsh C, Jaden N, Julian JA, Weglo JK, Thornhill PG, Cecutti AG. Mortality of 11,500 nickel workers—extended follow up and relationship to environmental conditions. *Toxicol Ind Health* 1991;7:277-294.
 193. Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, Kato M, Heki S, Morimoto K. Hard metal asthma: cross immunological and respiratory reactivity between cobalt and nickel? *Thorax* 1990;45:267-271.
 194. Simonato L, Fletcher AC, Andersen A, Anderson K, Becker N, Chang-Claude J, et al. A historical prospective study of European stainless steel, mild steel, and shipyard welders. *Br J Ind Med* 1991;48:145-154.
 195. Smialowicz RJ, Rogers RR, Riddle MM, Garner RJ, Rowe DG, Luebke RW. Immunological effects of nickel. II. Suppression of natural killer cell activity. *Environ Res* 1985;36:56-66.
 196. Smialowicz RJ, Rogers RR, Rowe DG, Riddle MM, Luebke RW. The effects of nickel on immune function in the rat. *Toxicology* 1987;44:271-281.
 197. Smith MK, George EL, Stober JA, Feng HA, Kimmel GL. Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environ Res* 1993;61:200-211.
 198. Snow ET, Xu LS, Kinney PL. Effects of nickel ions on polymerase activity and fidelity during DNA replication in vitro. *Chem Biol Interact* 1993;88:155-173.
 199. Snyder RD, Davis GF, Lachmann PJ. Inhibition by metals of X-ray and ultraviolet-induced DNA repair in human cells. *Biol Trace Elem Res* 1989;21:389-398.
 200. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens allmänna råd om hålltagning i öronen; den 29 November 1989. *Socialstyrelsens författningssamling* 1990;40:1-7 (in Swedish).
 201. Stridsklev IC, Hemmingsen B, Karlson JT, Schaller KH, Raitel HJ, Langård S. Biologic monitoring of chromium and nickel among stainless steel welders using the manual metal arc method. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:209-219.
 202. Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, et al., eds. *Nickel in the Human Environment*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1984 (IARC Scientific Publications; 53).
 203. Sunderman FW, Sunderman FW Jr. Nickel poisoning VIII. Dithiocarb: A new therapeutic agent for persons exposed to nickel carbonyl. *Am J Med Sci* 1958;236:26-31.
 204. Sunderman FW Jr. Biological monitoring of nickel in humans. *Scand J Work Environ Health* 1993;19 Suppl 1:34-38.
 205. Sunderman FW Jr, Aitio A, Morgan LG, Norseth T. Biological monitoring of nickel. *Toxicol Ind Health* 1986;2:17-78.
 206. Sunderman FW Jr, Dingle B, Hopfer SM, Swift T. Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulphate and nickel chloride. *Am J Ind Med* 1988;14:257-266.
 207. Sunderman FW Jr, Hopfer SM, Plowman MC, Knight JA. Carcinogenesis bioassays of nickel oxides and nickel-copper oxides by intramuscular administration to Fischer-344 rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1990;70:103-113.
 208. Sunderman FW Jr, Horak E. Biochemical indices of nephrotoxicity, exemplified by studies on nickel nephropathy. In: Brown SS, Davies DS, eds. *Organ-directed toxicity. Chemical indices and mechanisms*. Oxford: Pergamon Press, 1981:55-67.
 209. Takamura K, Hayashi K, Ishinishi N, Yamada T, Sugioka Y. Evaluation of carcinogenicity and chronic toxicity associated with orthopedic implants in mice. *J Biomed Mater Res* 1994;28:583-589.
 210. Tandon SK, Mathur AK, Gaur JS. Urinary excretion of chromium and nickel among electroplaters and pigment industry workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1977;40:71-76.
 211. Templeton DM, Sunderman FW Jr, Herber RF. Tentative reference values for nickel concentrations in human serum, plasma, blood, and urine: evaluation according to the TRACY protocol. *Sci Total Environ* 1994;148:243-251.
 212. Teraki Y, Uchiumi A. Experimental studies on metal carcinogenesis: A comparative assessment of nickel and lead. In: Nieboer E, Nriagu JO, eds. *Nickel and Human Health*. Current perspectives. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1992:527-535.
 213. The Council of the European Union. European Parliament and Council directive 94/27/EC amending for the 12th time Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations. *Offic J Eur Commun* 1994 July 22;L188:1-2.
 214. Thielke SA. Personal communication, AMAX nickel refining company, Greenwich, Connecticut, U.S.A. 1982. Quoted in: Nieboer E, Yassi A, Jusys AA, Muir DCF. *The Technical Feasibility and Usefulness of Biological Monitoring in the Nickel Producing Industry*. Hamilton, Ontario: McMaster University, 1984.
 215. Tkeshelashvili LK, Reid TM, McBride TJ, Loeb LA. Nickel induces a signature mutation for oxygen free radical damage. *Cancer Res* 1993;53:4172-4174.
 216. Tola S, Kilpiö J, Virtamo M. Urinary and plasma concentrations of nickel as indicators of exposure to nickel in an electroplating shop. *J Occup Med* 1979;21:184-188.
 217. Tomokuni K, Ichiba M, Hirai Y. Urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase and β-aminoisobutyric acid in workers occupationally exposed to metals such as chromium, nickel, and iron. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:19-21.
 218. Torjussen W, Andersen I. Nickel concentrations in nasal mucosa, plasma, and urine in active and retired nickel workers. *Ann Clin Lab Sci* 1979;9:281-287.
 219. Torrelles J, Guerin M-C, Slaoui-Hasnaoui A. Nickel(II) complexes of histidyl-peptides as Fenton-reaction catalysts. *Free Radicals Res Commun* 1990;11:159-166.
 220. Tossavainen A, Nurminen M, Mutanen P, Tola S. Application of mathematical modelling for assessing the biological half-times of chromium and nickel in field studies. *Br J Ind Med* 1980;37:285-291.
 221. Toyoshima M, Sato A, Taniguchi M, Imokawa S, Nakazawa K, Hayakawa H, Chida K. A case of eosinophilic pneumonia caused by inhalation of nickel dusts. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1994;32:480-484 (Medline English abstract).
 222. Triebig G, Zschiesche W, Schaller KH, Welte D, Valentin H. Studies on the nephrotoxicity of heavy metals in iron and steel industries. In: Foá V, Emmett EA, Maroni M, Colombi A, eds. *Occupational and Environmental Chemical Hazards. Cellular and Biochemical Indices for Monitoring Toxicity*. Chichester: Ellis Horwood Limited, 1987:334-338.
 223. Tveito G, Hansteen I-L, Dalen H, Haugen A. Immortalization of normal human kidney epithelial cells by nickel(II). *Cancer Res* 1989;49:1829-1835.
 224. Työministeriö. N:o 838 Työministeriön päätös syöpäsairauden vaaraa aiheuttavista tekijöistä. Annettu Helsingissä 16 päivänä syyskuuta 1993. *Suomen Säädoskok* 1993;112:2293-2308 (in Finnish).
 225. Työministeriö. Kemiaan työsuojeluneuvottelukunta. *HTP-arvot* 1993. *Turvallisuustiedote* 25. Tampere: Työministeriö, 1993 (in Finnish).
 226. Ulrich L, Sulcová M, Spacek L, Neumanová E, Vladar A. Investigation of professional nickel exposure in nickel refinery workers. *Sci Total Environ* 1991;101:91-96.
 227. U.S. Department of Health & Human Services. *Draft toxicological profile for nickel*. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1991.
 228. U.S. Department of Health & Human Services. *Toxicological profile for nickel* (Update). Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1993.
 229. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Nyrholm A. Dietary treatment of nickel dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985;65:138-142.

230. Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Low nickel diet: an open, prospective trial. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:1002-1007.
231. Verma DK, Julian JA, Roberts RS, Muir DC, Jadon N, Shaw DS. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): a possible cause of lung cancer mortality among nickel/copper smelter and refinery workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992;53:317-324.
232. Vyskocil A, Senft V, Viau C, Clzkov- M, Kohout J. Biochemical renal changes in workers exposed to soluble nickel compounds. *Human Exp Toxicol* 1994;13:257-261.
233. Vyskocil A, Smejkalova J, Tejral J, et al. Lack of renal changes in stainless steel welders exposed to chromium and nickel. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:252-256.
234. Vyskocil A, Viau C, Cizkova M. Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. *Human Exp Toxicol* 1994;13:689-693.
235. Wahlberg JE, Boman AS. Cross-reactivity to palladium and nickel studied in the guinea pig. *Acta Derm Venereol* 1992;72:95-97.
236. van der Wal JF. Exposure of welders to fumes Cr, Ni, Cu and gases in Dutch industries. *Ann Occup Hyg* 1985;29:377-389.
237. van der Wal JF. Further studies on the exposure of welders to fumes, chromium, nickel and gases in Dutch industries: plasma welding and cutting of stainless steel. *Ann Occup Hyg* 1986;30:153-161.
238. Wall LM, Calnan CD. Occupational nickel dermatitis in the electroforming industry. *Contact Dermatitis* 1980;6:414-420.
239. Warner JS. Occupational exposure to airborne nickel in producing and using primary nickel products. In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, et al., eds. *Nickel in the Human Environment*. Lyon: IARC, 1984:419-437. (IARC scientific publications No 53).
240. Webster JD, Parker TF, Alfrey AC, Smythe WR, Kubo H, Neal G, Hull AR. Acute nickel poisoning by dialysis. *Ann Intern Med* 1980;92:631-633.
241. White MA, Boran AM. Urinary excretion of nickel in nickel-chromium electroplaters. In: Nieboer E, Nriagu JO, eds. *Nickel and Human Health. Current Perspectives*. New York: John Wiley & Sons, 1992:89-96.
242. Wilkinson DS, Wilkinson JD. Nickel allergy and hand eczema. In: Maibach J, Menné T, eds. *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1989:133-165.
243. Yang Z, Gang B, Sun S. Urinary and hair nickel as exposure indices. In: Nieboer E, Nriagu JO, eds. *Nickel and Human Health. Current Perspectives*. New York: John Wiley & Sons, 1992:97-101.
244. Zeromski J, Jezewska E. Functional alterations of human blood monocytes after exposure to various nickel compounds in vitro: An effect on the production of hydrogen peroxide. *Immunol Lett* 1995;45:117-121.
245. Zeromski J, Jezewska E, Sikora J, Kasprzak KS. The effect of nickel compounds on immunophenotype and natural killer cell function of normal human lymphocytes. *Toxicology* 1995;97:39-48.
246. Zober A, Schaller K-H, Weltle D. *Untersuchungen zur Kinetik von Chrom und Nickel im biologischen Material während einwöchigen Lichtbogenschweißens mit Chrom-Nickelhaltigen Zusatzwerkstoffen*. Düsseldorf: Deutscher Verlag für Schweisstechnik, 1985 (DVS Berichte; 95).
247. Zober A, Weltle D. Cross-sectional study of respiratory effects of arc welding. *J Soc Occup Med* 1985;35:79-84.
248. Zober A, Weltle D, Schaller K-H. *Untersuchungen zur Kinetik von Chrom und Nickel im biologischen Material während einwöchigen Lichtbogenschweißens mit Chrom-Nickelhaltigen Zusatzwerkstoffen*. *Schweissen Schneiden* 1984;36:461-464.
249. Zschiesche W, Emmerling G, Schaller KH, Weltle D. Investigation on renal impairments of high alloy steel welders. In: Foá V, Emmett EA, Maroni M, Colombi A, eds. *Occupational and Environmental Chemical Hazards. Cellular and Biochemical Indices for Monitoring Toxicity*. Chichester: Ellis Horwood, 1987:339-343.
250. Zwennis WCM, Franssen AG. Exposition to insoluble nickel compounds in a plant for nickel catalysts. Relation between concentrations of nickel in urine and plasma (Abstract). In: *Proceedings of the second international conference on clinical chemistry and clinical toxicology of metals*. Montreal, 1983:128.

Appendix

Tillåtna eller rekommenderade högsta halter av Nickel (metall och olösliga föreningar) i luften

Land	ppm	mg/m ³	Kommentarer	År	Ref.
Danmark	-	0,05	metall	1994	1
	-	1	olösliga föreningar		
Finland	-	1		1993	2
Island	-	0,5	S	1989	3
Nederländerna	-	1		1995	4
Norge	-	0,1	C	1995	5
Sverige	-	0,5	S	1993	6
Tyskland	-	0,5	TRK; C	1995	7
USA (ACGIH)	-	1		1995-96	8
	-	0,05	C; "intended change"		
(NIOSH)	-	0,015	C	1994	9
(OSHA)	-	1		1994	9

C = cancerframkallande
S = sensibiliserande
TRK- tekniskt riktvärde

Tillåtna eller rekommenderade högsta halter av Nickelföreningar (oxid, karbonat och lösliga föreningar) i luften

Land	ppm	mg/m ³	Kommentarer	År	Ref.
Danmark	-	0,1		1994	1
Finland	-	0,1		1993	2
Island	-	0,1	C; S	1989	3
	-	0,01	subsulfid; C ; S		
Nederländerna	-	0,1		1995	4
Norge	-	-		1995	5
Sverige	-	0,1	C; S	1993	6
	-	0,01	subsulfid; C; S		
Tyskland	-	0,5	C; TRK	1995	7
USA (ACGIH)	-	0,1		1995-96	8
	-	0,05	C; "intended change"		
(NIOSH)	-	0,015	C	1994	9
(OSHA)	-	1		1994	9

C = cancerframkallande
S = sensibiliserande
TRK = tekniskt riktvärde

Tillåtna eller rekommenderade högsta halter av Nickelkarbonyl i luften

Land	ppm	mg/m ³	Kommentarer	År	Ref.
Danmark	0,001	0,007	H	1994	1
Finland	0,001 0,003	0,007 0,021	15 min exponering	1993	2
Island	0,001	0,007	C	1989	3
Nederländerna	0,05	0,35		1995	4
Norge	0,001	0,007		1995	5
Sverige	0,001	0,007	C; R	1993	6
Tyskland	-	-	C; H	1995	7
USA (ACGIH)	0,05 -	0,12 0,05	C; "intended change"	1995-96	8
(NIOSH)	0,001	0,007	C	1994	9
(OSHA)	0,001	0,007	C	1994	9

C = cancerframkallande
H = hudupptag
R = reproduktionsstörande

Referenser

1. *Gränsvärder för stoffer og materialer*. København: Arbejdstilsynet, 1994 (At-anvisning Nr.3.1.0.2).
2. *HTP-värden 1993*. Tammerfors: Arbetsministeriet, 1993 (Säkerhetsmeddelande 25). ISBN 951-47-8343-3.
3. *Mengunarmörk og adgerdir til ad draga úr mengun*. Skrá yfir mengunarmörk. Reykjavik: Vinnuefurlit Ríkisins, 1989.
4. *De Nationale MAC-lijst 1995*. Den Haag: 1995 (Publikatiebladen/1-SZW; P 145). ISBN 90-399-0819-2.
5. *Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere*. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Oslo: Direktoratet for arbeidstilsynet, 1994 (Bestillingsnr. 361).
6. *Hygieniska gränsvärden*. Stockholm: Arbetsarkivstyrelsen, 1993 (AFS 1993:9). ISBN 91-7930-046-4.
7. *MAK- und BAT-Werte-Liste 1995*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1995.
8. *Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1995-96*. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1995. ISBN 1-882417-11-9.
9. *NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards*. Washington: U.S. Department of Health and Human Services, 1994.

Sammanfattning

Beije B, Moore G, Lundberg P (red). Kriteriedokument från Nordiska Expertgruppen 1995. *Arbete och Hälsa* 1995;27:1-176.

Den Nordiska Expertgruppen är en arbetsgrupp med uppgift att producera kriteriedokument om hälsoeffekter av kemiska ämnen i arbetsmiljön. Dokumenten skall användas av tillsynsmyndigheterna i de fem nordiska länderna som ett vetenskapligt underlag vid fastställande av hygieniska gränsvärden.

Volymen omfattar en översättning, till danska, norska eller svenska, av de kriteriedokument som publicerats på engelska av Expertgruppen under 1995.

Nyckelord: cyanoakrylat, glyoxal, hygieniska gränsvärden, kriteriedokument, nickel, nordiska expertgruppen, propen.

Summary

Beije B, Moore G, Lundberg P (eds). Criteria documents from the Nordic Expert Group 1995. *Arbete och Hälsa* 1995;27:1.176.

The Nordic Expert Group is a standing committee with the task of producing criteria documents on health effects of occupationally used chemicals. The documents are meant to be used by the regulatory authorities in the five Nordic countries as a scientific basis for the setting of national occupational exposure limits.

This volume consists of translations to a Scandinavian language (Danish, Norwegian or Swedish) of the criteria documents which have been published in English by the Expert Group during 1995.

Key words: Criteria document, Cyanoacrylates, Glyoxal, Nickel, Nordic Expert Group, Propene, Occupational Exposure Limit.

Inlämnad för publicering den 29 januari, 1996.