

NR 2004:16

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 25

*Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden  
Ed. Johan Montelius*

ARBETE OCH HÄLSA | VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 91-7045-733-6 ISSN 0346-7821



## **Arbete och Hälsa**

Arbete och Hälsa är en av Arbetslivsinstitutets vetenskapliga skriftserier. Serien innehåller arbeten av såväl institutets egna medarbetare som andra forskare inom och utom landet. I Arbete och Hälsa publiceras vetenskapliga originalarbeten, doktorsavhandlingar, kriteriedokument och litteraturöversikter.

Arbete och Hälsa har en bred målgrupp och ser gärna artiklar inom skilda områden. Språket är i första hand engelska, men även svenska manus är välkomna.

Instruktioner och mall för utformning av manus finns att hämta på Arbetslivsinstitutets hemsida <http://www.arbetslivsinstitutet.se/>

Där finns också sammanfattningar på svenska och engelska samt rapporter i fulltext tillgängliga från och med 1997 års utgivning.

### **ARBETE OCH HÄLSA**

---

Redaktör: Staffan Marklund  
Redaktion: Marita Christmansson, Birgitta  
Meding, Bo Melin och Ewa Wigaeus  
Tornqvist

© Arbetslivsinstitutet & författare 2005  
Arbetslivsinstitutet,  
113 91 Stockholm

ISBN 91-7045-733-6  
ISSN 0346-7821  
<http://www.arbetslivsinstitutet.se/>  
Tryckt hos Elanders Gotab, Stockholm

# Förord

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden vid Arbetslivsinstitutet har till uppgift att ta fram och värdera tillgängliga data vilka kan användas som vetenskapligt (främst medicinskt-toxikologiskt) underlag för Arbetsmiljöverkets förslag till hygieniska gränsvärden. I de flesta fall sker framtagandet av underlag på beställning av Arbetsmiljöverket. Kriteriegruppen skall inte föreslå något gränsvärde men så långt möjligt ange dos-respons- resp. dos-effekt-samband samt ange den kritiska effekten vid exponering i arbetsmiljö.

Sökning av litteratur sker med hjälp av olika databaser som t.ex. RTECS, Toxline, Medline, Cancerlit, Nioshtic och Riskline. Därutöver används information i befintliga kriteriedokument från t.ex. WHO, EU, US NIOSH, den Nederländska expertkommittén samt den Nordiska Expertgruppen. I några fall tar Kriteriegruppen fram egna kriteriedokument, ofta i samarbete med US NIOSH eller den Nederländska expertkommittén.

Bedömningar görs av all relevant publicerad originallitteratur som återfunnits vid datasökning och i kriteriedokument. I undantagsfall används information från handböcker och "svåråtkomliga" dokument som t.ex. rapporter från US NIOSH och US EPA. Utkast till underlag skrivs vid Kriteriegruppens sekretariat eller av forskare utsedd av sekretariatet. Författaren till utkast framgår av innehållsförteckningen. Vid bedömningen av det vetenskapliga underlaget kvalitetsgranskas informationen i referenserna. I en del fall kan arbeten uteslutas ur underlaget om de inte uppfyller vissa kriterier. I andra fall kan de inkluderas med kommentaren att de bedöms icke vara användbara som underlag. Efter diskussion av utkastet vid Kriteriegruppens möten godkänns de och antages som Kriteriegruppens vetenskapliga underlag (consensus). Underlagen tillställs Arbetsmiljöverket.

Detta är den 25:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden juli 2003 till och med juni 2004. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 115).

Johan Högberg  
Ordförande

Johan Montelius  
Sekreterare

## Kriteriegruppen har följande sammansättning (juni 2004)

Maria Albin		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund
Anders Boman		Yrkes- och Miljödermatologi, Norrbacka, Stockholm
Christer Edling		Arbets- och Miljömedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Per Eriksson		Institutionen för Evolutionsbiologi, Uppsala Universitet
Sten Flodström		Kemikalieinspektionen
Lars Erik Folkesson		Metallindustriarbetareförbundet
Sten Gellerstedt		LO
Johan Högberg	Ordförande	Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet och Arbetslivsinstitutet
Anders Iregren		Arbetshälsoenheten, Arbetslivsinstitutet
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet och Arbetslivsinstitutet
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjkh, Umeå
Kjell Larsson		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Carola Lidén		Yrkes- och Miljödermatologi, Norrbacka, Stockholm
Johan Montelius	Sekreterare	Arbetshälsoenheten, Arbetslivsinstitutet
Gun Nise		Avd för Yrkesmedicin, Norrbacka, Stockholm
Göran Pettersson		Industrifacket
Bengt Sjögren		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Birgitta Pettersson	Observatör	Arbetsmiljöverket
Kerstin Wahlberg	Observatör	Arbetsmiljöverket
Marianne Walding	Observatör	Arbetsmiljöverket
Olof Vesterberg		Arbetslivsinstitutet

# Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
Tenn och oorganiska tennföreningar <sup>1</sup>	1
Kobolt och koboltföreningar <sup>2</sup>	16
Syntetiska oorganiska fibrer <sup>3</sup>	43
4,4'-diamino-3,3'-diklorofenylmetan (MOCA) <sup>4</sup>	71
Nikotin <sup>5</sup>	82
γ-Butyrolakton <sup>6</sup>	104
Sammanfattning	114
Summary	114
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	115

---

<sup>1</sup> Utkast av Birgitta Lindell, Arbetshälsoenheten, Arbetslivsinstitutet.

<sup>2</sup> Utkast av Nicole Palmen, Arbodienst Limburg, Nederländerna.  
Översatt från engelska av Ilona Silins och Johan Montelius.

<sup>3</sup> Utkast av Peter Westerholm, Arbetshälsoenheten, Arbetslivsinstitutet;  
Staffan Krantz, Arbetslivsinstitutet.

<sup>4</sup> Utkast av Ilona Silins, Institutet för Miljömedicin, Karolinska institutet.

<sup>5</sup> Utkast av Stefan Willers, Hälsoenheten, Hjärt- och lungdivisionen och Yrkes- och miljömedicinska kliniken,  
Universitetssjukhuset, Lund.

<sup>6</sup> Utkast av Birgitta Lindell, Arbetshälsoenheten, Arbetslivsinstitutet.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Tenn och oorganiska tennföreningar

**2003-10-22**

Underlaget baserar sig huvudsakligen på ett kriteriedokument framtaget av den Nordiska Expertgruppen i samarbete med den Holländska Expertkommittén (65).

### Kemisk-fysikaliska data

Kemiskt namn/ formel	CAS nr	Molekyl- vikt	Smältpunkt (°C)	Kokpunkt (°C)	Löslighet i vatten
Tenn, Sn	7440-31-5	118,7	231,9	2602	olösligt
Kaliumstannat, K <sub>2</sub> Sn(OH) <sub>6</sub>	12125-03-0	298,9	-	-	lösligt
Natriumstannat, Na <sub>2</sub> Sn(OH) <sub>6</sub>	12209-98-2	266,7	140	-	lösligt
Tenn(IV)bromid, SnBr <sub>4</sub>	7789-67-5	438,3	31	205	lösligt
Tenn(II)klorid, SnCl <sub>2</sub>	7772-99-8	189,6	247	623	lösligt
Tenn(IV)klorid, SnCl <sub>4</sub>	7646-78-8	260,5	-33	114	lösligt
Tenn(IV)kloridjodid, SnCl <sub>2</sub> I <sub>2</sub>	13940-16-4	443,4	-	297	lösligt
Tenn(II)fluorid, SnF <sub>2</sub>	7783-47-3	156,7	213	850	lösligt
Tenn(II)jodid, SnI <sub>2</sub>	10294-70-9	372,5	320	714	något lösligt
Tenn(IV)jodid, SnI <sub>4</sub>	7790-47-8	626,3	143	364,5	lösligt
Tenn(II)oxid, SnO	21651-19-4	134,7	1080	-	olösligt
Tenn(IV)oxid, SnO <sub>2</sub>	18282-10-5	150,7	1630	1900	olösligt
Tenn(II)pyrofosfat, Sn <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	15578-26-4	411,3	sönderfaller vid 400°C		olösligt
Tenn(II)sulfid, SnS	12738-87-3	150,8	880	1210	olösligt
Tenn(II)sulfat, SnSO <sub>4</sub>	7488-55-3	214,8	Sönderfaller vid >378°C (SO <sub>2</sub> )		lösligt

Vid rumstemperatur föreligger tenn som en glänsande silvervit metall, s.k. vitt tenn, men ett tunt oxidskikt bildas vid exponering för torr luft eller syre. Under 13,2°C omvandlas vitt tenn långsamt till s.k. grått tenn och bildar då ett grått pulver. Vid 200°C omvandlas vitt tenn till s.k. ”brittle tin”. Tenn reagerar med starka syror och baser, men är relativt motståndskraftigt mot neutrala lösningar. Ämnet förekommer naturligt som 10 stabila isotoper. Oxidationstalen hos tenn i föreningar är +II eller +IV. Vattenlösligheten hos olika tennföreningar varierar (25, 35, 65). Enkla oorganiska tennsalter hydrolyseras och bildar syror

(2).  $\text{SnCl}_4$  hydrolyseras starkt av vatten under betydande värmeutveckling och bildning av väteklorid (25).

### **Förekomst, användning**

Tenn bryts huvudsakligen som mineralet kassiterit (tennsten)  $\text{SnO}_2$ . Andra tenninnehållande malmer är t.ex. stannit ( $\text{Cu}_2\text{FeSnS}_4$ ) och teallit ( $\text{PbZnSnS}_2$ ) (25, 65). Metalliskt tenn erhålls genom smältning av tennmalm. Metallen används i stor utsträckning som korrosionsskyddande överdrag på andra metaller (förtinning) och kommer till användning exempelvis vid tillverkning av konservburkar. Tenn används vidare i olika legeringar, som bl.a. brukas för lödning och inom tandvården (amalgam) (2, 25, 65). Oorganiska tennföreningar förekommer vid tillverkning av keramik, porslin, emalj, borrhlas, textilier (färgfixering), bläck och tandkräm.  $\text{SnCl}_2$  används t.ex. som reduktionsmedel vid tillverkning av keramik, glas och bläck.  $\text{SnCl}_4$  förekommer som förtjockningsmedel vid organisk syntes, som stabilisator för plast och som kemisk intermediär vid tillverkning av andra tennföreningar.  $\text{SnO}_2$  används som keramiskt täckmedel och som pigment.  $\text{SnF}_2$  förekommer inom tandvården (6, 65).

### **Upptag biotransformation utsöndring**

Generellt är upptaget av oorganiskt tenn via mag-tarmkanalen lågt. Data antyder dock att upptaget kan vara dosberoende och beroende av anjon. I en studie på människa rapporterades att ca 50% av dosen absorberades när 0,11 mg Sn/dag intogs via födan, medan upptaget endast var 3% hos personer som fick en diet som innehöll ytterligare 50 mg Sn/dag (administrerat som  $\text{SnCl}_2$ ) (65). Data över upptag via lungor eller hud saknas.

Humandata och data från djurförsök indikerar att oorganiskt tenn passerar blod-hjärnbarriären i mycket liten utsträckning. Oorganiskt tenn ackumuleras framför allt i ben, men viss ansamling har även påvisats i bl.a. lungor, lever, njurar, binjuror, lymfnoder och testiklar hos människa. Vissa data visar också en högre affinitet för tymus än för andra organ. Den biologiska halveringstiden för Sn(II) och Sn(IV) i ben hos råttor har rapporterats vara ca 20-100 dagar och halveringstiden för Sn(II) i lever och njure (råttor) 10-20 dagar (65). Skillnader i relativ affinitet till njurar och lever mellan Sn(II) och Sn(IV) antyder att tenn inte oxideras eller reduceras snabbt under absorption och systemisk transport. Även djurdata angående skillnader beträffande effekter på immunsystemet mellan  $\text{SnCl}_2$  och  $\text{SnCl}_4$  indikerar valensstabilitet *in vivo* (65).

Absorberat tenn utsöndras huvudsakligen via njurarna. I en studie på råttor rapporterades att 35% respektive 40% av dosen utsöndrades i urinen (det mesta inom 10 timmar) efter en intravenös injektion av Sn(II)citrat respektive Sn(IV)-citrat. 12% av Sn(II) utsöndrades i feces, men endast 3% av Sn(IV), vilket antyder att utsöndring via gallan har större betydelse för Sn(II)-föreningar än för Sn(IV)-föreningar (23, 65).

## Toxiska effekter

### *Humandata*

I en del litteratur har uppgivits att tenn skulle kunna förorsaka s.k. metall-röksfeber, men inga primärdata som stöd för detta påstående har rapporterats (1, 5, 24, 39, 47, 60, 64).

En röntgenologiskt påvisbar upplagring av tenn i lungan utan påverkan på lungfunktionen, s.k. stannos (en form av dammlunga), har rapporterats hos arbetare exponerade för damm/rök av SnO<sub>2</sub>, under 3 år eller mer, i metallskrot-återvinningsanläggningar, tennhyttor och vid härdfortenning. Uppgifter om exponeringsnivåer saknas vanligen i dessa fallrapporter (65). I en studie över 215 arbetare vid en tennhytta rapporterades röntgenologiska förändringar tydande på stannos hos 121 av dessa. Inga tecken på fibros eller kliniskt signifikanta emfysem noterades. Ingen av arbetarna uppvisade heller kliniska symptom som kunde hänföras till förekomsten av stannos och inga tecken på nedsatt lungfunktion uppgavs ha påvisats i lungfunktionsstudier mätt som FEV och luftvägsmotstånd (50, 51, 52). Samma författare redovisade mortaliteten hos 607 män som varit anställda vid tennhyttan minst 3 år under perioden 1921-1955. Populationen hade lägre dödlighet än förväntat (51). Damnhalter upp till 2,22 mg Sn/m<sup>3</sup> rapporterades vid anläggningen, men inga närmare detaljer angående t.ex. analysmetoder föreligger (51). I en annan studie (Hlebnikova, 1957, citerad i ref. 26) uppgavs att arbetare utvecklade stannos efter 6-8 års arbete vid smältugnen. Arbetarna exponerades för aerosoler, som bildades vid smältning av tenn och som huvudsakligen bestod av SnO<sub>2</sub> (<3% total kiseldioxid). Totaldammkoncentrationen i luft varierade mellan 3 och 70 mg/m<sup>3</sup>. Inga nya fall uppgavs ha observerats upp till 10 år efter det att dammhalt reducerats till 10 mg/m<sup>3</sup>.

I en mindre studie rapporterades (frågeformulär) ökad prevalens väsande andning, bröstsmärtor, hosta och andnöd vid ansträngning hos arbetare som exponerades ca 7 timmar/dag för bl.a. SnCl<sub>4</sub> och klorväterök (bildad genom kombination av SnCl<sub>4</sub> och vatten under värme). Effekterna berodde enligt författarna troligen främst på exponeringen för klorväte, men rökning kan ha bidragit till den ökade förekomsten av hosta och ansträngningsutlöst andnöd. Upp till 0,18 mg SnCl<sub>4</sub>/m<sup>3</sup> och upp till 5 ppm klorväte uppmättes i luften. Luftmätningarna utfördes dock först efter det att omfattande åtgärder för en förbättrad arbetsmiljö hade vidtagits och speglar alltså ej den exponeringssituation som förelåg när enkätundersökningen besvarades (34).

I en belgisk fall-kontrollstudie (n=272) uppgavs en signifikant ökad risk (oddskvot 3,72; 95% konfidensintervall, KI, 1,22-11,3) för kronisk njursvikt hos personer som varit yrkesmässigt exponerade för tenn (42).

Vid peroralt intag kan tenn verka irriterande för mag-tarmkanalen. Akuta symptom har rapporterats i många fall vid intag av frukt eller fruktjuice som förvarats i konservburkar. De vanligaste förgiftningssymptomen är illamående, kräkning, diarré och bukkramper (65). I en studie (3) på frivilliga försökspersoner rapporterades illamående och diarré efter engångsintag av apelsinjuice innehållande 1370 mg Sn/l (intag av ca 330 mg Sn eller ca 4,4-6,7 mg Sn/kg bw). Inga



effekter observerades vid intag av juice innehållande 540 mg Sn/l (ca 130 mg Sn eller 1,7-2,7 mg Sn/kg bw). Illamående, kramper och lös avföring rapporterades dock i en annan studie då 100 mg Sn som SnCl<sub>2</sub> i Coca Cola intogs som en enstaka dos. Enligt författarna (56) var koncentrationen av Sn i testlösningen ungefär densamma som den som gav symptom i referens (3).

Dagligt intag av fruktjuice innehållande 50 mg Sn som SnCl<sub>2</sub> under 20 dagar (ca 0,7 mg Sn/kg bw/dag) har visats ge ökad utsöndring av zink och selen i faeces, minskad utsöndring av zink i urin och minskad retention av zink. Inga signifikanta effekter på utsöndring av kalcium, koppar, järn, mangan eller magnesium påvisades (20, 28, 29). Hämmad zinkabsorption, mätt som retention av radioaktivt märkt zink i kroppen efter 7-10 dagar, rapporterades i ett annat arbete vid peroral administration av SnCl<sub>2</sub> (36 mg Sn) i ZnCl<sub>2</sub>-lösning/diet innehållande zink till försökspersoner vid ett tillfälle (63). I en studie på försökspersoner som fått zink i Coca-Cola innehållande upp till 100 mg Sn som SnCl<sub>2</sub> visades dock ingen klar minskning av upptaget av zink, uttryckt som minskning av zinkhalten i plasma efter 1-4 timmar (56).

Positiva reaktioner i lapptest, bedömda som uttryck för en allergisk reaktion, har rapporterats vid prövning med metalliskt Sn eller 1% alternativt 2% SnCl<sub>2</sub> i vaselin. SnCl<sub>2</sub>, 5 och 10%, i vaselin har uppgivits som hudirriterande (13, 16, 38, 49). Kontakteksem rapporterades hos en arbetare som exponerats för damm från en legering som innehöll 43% tenn. Personen visade också positivt resultat i lapptest med 1% SnCl<sub>2</sub> i vaselin och fallet bedömdes som ett yrkesmässigt relaterat allergiskt kontakteksem mot tenn (40). Mot bakgrund av att tenn är ett vanligt förekommande ämne och att endast ett enstaka fall av allergiskt kontakteksem kunnat hänföras till exponering för tenn är dock slutsatsen att tenn med föreningar mycket sällan orsakar kontaktallergi.

#### *Djurdata*

Vid försök på råttor med intratrakeal engångsadministration av 50 mg tennsamm från en tennhytta (i saltlösning) konstaterades ansamling av damm i lungorna, men inga tecken på bindvävsomvandling upp till ett år efter exponeringen (50). En ökad känslighet för infektion i lungorna noterades i en studie på mus vid intratrakeal engångsinjektion av 0,01 och 0,1 mg SnCl<sub>2</sub> i saltlösning (beräknas motsvara ca 0,25 och 2,5 mg Sn/kg bw) före bakteriell aerosolexponering. En ökning av dödligheten med 36% respektive 87% rapporterades (22). I en äldre studie uppgavs att endast övergående irritation av ögon och nos noterades på marsvin vid daglig inhalationsexponering för 3000 mg/m<sup>3</sup> SnCl<sub>4</sub> (10 minuter per dag "under månader") (45).

LD<sub>50</sub> (24 h) vid peroral administration till smågnagare rapporterades i en studie vara 146-396 mg Sn/kg bw vid administration av NaSn<sub>2</sub>F<sub>5</sub> och 1197-1678 mg Sn/kg bw vid administration av SnCl<sub>2</sub>. LD<sub>50</sub> på råttor vid injektion i bukålan (24 h) var 43-50 mg Sn/kg bw, respektive 136 mg Sn/kg bw. Förgiftningsbilden, som karakteriserades bl.a. av en dämpande effekt på CNS och ataxi, ansågs vara avhängig av förekomsten av Sn och i förekommande fall F. Patologiska för-

ändringar i njurarna (tubulär nekros, regeneration) observerades vid administration av såväl  $\text{NaSn}_2\text{F}_5$  som  $\text{SnCl}_2$  (11).

Effekterna av olika oorganiska tennföreningar vid peroral administration varierar och är bl.a. beroende på vattenlösligheten (14). I en studie gavs råttor föda innehållande 0,03, 0,1, 0,3 eller 1% av olika tennsalter och tennoxider under 4 veckor ( $\text{SnCl}_2$ , Sn-ortofosfat, Sn-sulfat, SnS,  $\text{SnO}_2$  samt dessutom Sn-oxalat, Sn-tartrat, Sn-oleat) eller 13 veckor ( $\text{SnCl}_2$ , SnO). Inga anmärkningsvärda effekter (t.ex. tillväxt, hematologi, histologi, organvikter studerades) rapporterades vid någon dosnivå i försöken med SnS,  $\text{SnO}_2$ , SnO och Sn-oleat. Tillväxthämning, histologiska förändringar i levern (eventuellt effekt av partiell svält) och tecken på anemi sågs vid administration under 4 veckor av 0,3 och 1%  $\text{SnCl}_2$ , Sn-ortofosfat, Sn-sulfat, Sn-oxalat och Sn-tartrat. I 13-veckorsförsöket med  $\text{SnCl}_2$  noterades liknande effekter. Hög mortalitet förelåg dock i detta försök vid den högsta dosnivån och försöket avbröts i förtid för denna dosgrupp. NOEL för de ”aktiva” tennsalterna i denna studie bedömdes av författarna vara 0,1%, en nivå som uppgavs kunna ge ett intag av 22-33 mg Sn/kg bw/dag i en 90-dagarsstudie. Ett lägre NOEL ansågs dock eventuellt föreligga med en diet som innehåller mindre mängder järn och koppar (14, 65).

I en annan studie med administration av  $\text{SnCl}_2$  i födan till råttor under 4 veckor noterades bl.a. reducerad kroppsvikt och minskning av hemoglobin vid ett genomsnittligt intag av ca 30 mg Sn/kg bw/dag (27). I en 30-dagarsstudie på råttor med administration av 20, 100 och 175 mg  $\text{NaSn}_2\text{F}_5$ /kg bw/dag peroralt (ca 13,4, 67, 117 mg Sn/kg bw/dag) rapporterades dosrelaterad försämrad tillväxt, degenerativa förändringar i proximala njurtubuli (15-20% av högdosgruppen) och en signifikant minskning av hemoglobinhalten (handjur i de båda högsta dosgrupperna dag 15). Vid den lägsta dosen observerades enligt författarna endast minimal påverkan (signifikant lägre kroppsvikt och serumglukos vid något tillfälle) (10).

Inga anmärkningsvärda histopatologiska fynd av ickeneoplastisk karaktär rapporterades i en långtidsstudie (105 veckor) på råttor eller mus vid administration av 0,1 eller 0,2%  $\text{SnCl}_2$  i födan. Intaget i lågdosgruppen kan beräknas till 20-50 mg Sn/kg bw/dag för råttor och 80-180 mg Sn/kg bw/dag för mus (41). Effekter vid peroral långtidsadministration av tenn i mycket låga doser har dock uppgivits förekomma i äldre litteratur. Signifikant ( $p < 0,001$ ) ökning av fettdegeneration i lever hos båda könen vid livstids tillförsel av  $\text{SnCl}_2$  via dricksvatten rapporterades i en studie på råttor, vid en dos som motsvarar ca 0,4 mg Sn/kg bw/dag (54). Skillnaden mellan kontrollgrupp och exponerad grupp för måttlig/svår fettdegeneration var dock endast lågradigt signifikant ( $p < 0,05$ ) och en större andel kontroldjur än exponerade djur uppgavs ha ”degeneration och nekros” i levern. Något ökad förekomst av tubulär vakuolisering i njurar ( $p < 0,05$ ) rapporterades också hos båda könen. Hos hondjur noterades vidare signifikant förhöjd serumglukosnivå och något förkortad livslängd och hos handjur något lägre viktökning (54). Denna studie är emellertid inte utförd enligt moderna riktlinjer och fynden kan ej tolkas med tillgänglig dokumentation. Inga anmärkningsvärda effekter vid dosnivån 0,4 mg Sn/kg bw/dag påvisades vid livstids tillförsel av  $\text{SnCl}_2$  i dricksvatten till mus (53).

Även påverkan på järn-, koppar- och zinkstatus har rapporterats i vissa studier vid administration av låga doser SnCl<sub>2</sub> peroralt till försöksdjur (tabell 1). I en studie på råtta (46), där 0,5-226 mg Sn/kg föda (som SnCl<sub>2</sub>) tillfördes under 28 dagar rapporterades att vävnads- och plasmakoncentrationerna av järn, koppar och zink var något minskade vid dosnivån 1 mg Sn/kg bw/dag (10 mg Sn/kg föda). En ökning av tennhalten i födan associerades med en dosberoende minskning av plasmajärn (lägre än i kontrollgruppen endast vid högre doser) och en i stort sett dosberoende minskning av järnkoncentrationen i njurar, mjälte och skenben. Även en i stort sett dosberoende minskning av kopparkoncentrationen i plasma, lever, njurar, mjälte och skenben och av zinkkoncentrationen i plasma, njurar och skenben noterades. Hemoglobinkoncentrationen i blod minskade också med ökad tenndos, men var endast lägre än hos kontrollgruppen vid den högsta dosen. Minskning av procentuell transferrinmättnad med ökad tenndos visades likaså (lägre än i kontrollgruppen endast vid högre doser). Statistisk utvärdering var genom variansanalys och test för linjär trend.

Minskat kalciuminnehåll i ben, hämmad kollagensyntes samt minskade enzymaktiviteter i bl.a. ben har också påvisats i studier på gnagare vid peroral administration av SnCl<sub>2</sub> i låga doser (tabell 1). I en studie på råtta som tillfördes 0,3, 1 eller 3 mg Sn/kg bw (som SnCl<sub>2</sub> i lösning) peroralt 2 ggr/dag under 90 dagar rapporterades en icke signifikant minskning av kalciuminnehållet i lårben vid den lägsta dosnivån (0,6 mg Sn/kg bw/dag). Högre dosnivåer (2 och 6 mg Sn/kg bw/dag) gav förutom signifikant minskning av kalciumhalten i lårben även signifikant reduktion av enzymaktiviteter. Vid den högsta dosnivån sågs dessutom signifikant minskad relativ lårbensvikt och signifikant minskat kalciuminnehåll i serum (66). Samma författare noterade minskat kalciuminnehåll i ben efter 28 dagar och minskad enzymaktivitet i ben redan efter 3 dagar vid peroral administration av 1 mg Sn/kg bw, 2 ggr/dag under upp till 28 dagar till råtta. Även försämrad kollagensyntes i lårben rapporterades (67, 68).

Tennkattjoner har i djurförsök visats påverka många olika enzymssystem. Detta kan bl.a. leda till försämrad oxidativ funktion i cellerna och påverka detoxifieringen av kemiska ämnen (65). Minskad aktivitet av enzymet δ-aminolevulin-syradehydratas (ALAD) i blod påvisades hos råtta efter administration (peroralt, i bukhålan, under huden) av 2 doser SnCl<sub>2</sub> (totalt 4 mg Sn/kg bw). I andra studier har rapporterats att ALAD ej hämmas av SnCl<sub>4</sub> (65). Dosberoende induktion av hemoxygenas i njurar och lever på råtta rapporterades vid singelinjektion under huden av SnCl<sub>2</sub> (3-30 mg Sn/kg bw). Signifikant hämning av cytokrom-P-450-beroende leverenzymmer och minskat innehåll av cytokrom P450 i levermikrosomer noterades på mus vid intravenös singelinjektion av 0,2 mg/kg bw SnCl<sub>2</sub> (0,1 mg Sn/kg bw) (7).

Inga tecken på hudirritation rapporterades vid lapptest med 1% SnCl<sub>2</sub> eller 0,25% SnF<sub>2</sub> i vatten på intakt kaninhud (57). Den högsta koncentration av SnCl<sub>2</sub> eller SnCl<sub>4</sub> i alkohol som var icke irriterande vid 1 minuts applikation på råtta var 5% på hud och 3% (SnCl<sub>2</sub>) respektive 0,05% (SnCl<sub>4</sub>) på munslemhinna (33). Tecken på sensibilisering noterades ej vid test med SnCl<sub>2</sub> eller SnCl<sub>4</sub> på råtta (33).

## Mutagenicitet, genotoxicitet

Tennföreningar har prövats *in vitro* i olika korttidstester och motsägande resultat har erhållits. SnCl<sub>2</sub> rapporterades vara negativ i mutagentester *in vitro* på olika stammar av *Salmonella typhimurium* och på *E.coli* WP2. SnF<sub>2</sub> testades på samma stammar av *Salmonella typhimurium* och visade svagt mutagen effekt på TA100 med metabolisk aktivering (19, 48). DNA-skada indikerades ej i två studier vid prövning med SnCl<sub>2</sub>, SnCl<sub>4</sub> och SnSO<sub>4</sub> i *Bacillus subtilis* rec-assay och med SnCl<sub>4</sub> i SOS kromotest med *E.coli*, men hög toxicitet av SnCl<sub>2</sub> och SnCl<sub>4</sub> noterades i rec-assay-testet (21, 32). DNA-skada rapporterades dock i andra *in vitro* studier vid prövning med SnCl<sub>2</sub> på olika stammar av *E.coli*, liksom försämrad överlevnad av DNA-reparationsdeficienta *E.coli*-stammar (4, 44, 55). Försök på *E.coli*-bakterier har visat att en mekanism bakom SnCl<sub>2</sub>-inducerade skador (genotoxicitet, celldöd) kan vara produktion av reaktiva syreföreningar (12). Dosberoende ökning av DNA-skada rapporterades även vid prövning *in vitro* med SnCl<sub>2</sub> på däggdjurs-celler och vita blodkroppar från människa (36, 37). SnCl<sub>4</sub> däremot gav ej DNA-skada (36, 37) och i ett av försöken påvisades att tenn(IV)föreningen inte togs upp i cellerna (36). Vid test *in vitro* med SnCl<sub>4</sub> i andra studier på humanlymfocyter rapporterades dock bl.a. signifikant ökning av kromosomavvikelse, mikrokärnor och systerkromatidutbyten (17, 18, 59).

Få *in vivo*-studier föreligger. SnCl<sub>2</sub> uppgavs som icke genotoxiskt i en studie på bananfluga ("wing spot test") (62). I ett mutationstest på bananfluga (Basc-testet) konstaterades att SnF<sub>2</sub> ej var mutagen (19). Även vid prövning i mikrokärntestet (benmärgsceller) var SnF<sub>2</sub> negativt. Ämnet gavs då som injektioner i bukhålan till möss vid två tillfällen (2x9,8; 2x19,6; 2x39,5 mg/kg bw) (19).

## Carcinogenicitet

I en cancerstudie (41) gavs föda innehållande 1000 eller 2000 mg SnCl<sub>2</sub>/kg till råttor och mus av båda könen under 105 veckor. Signifikant ökad incidens av C-celladenom i sköldkörteln noterades hos hanrättor i lågdosgruppen (kontroll: 2/50; lågdosgrupp: 9/49; högdosgrupp: 5/50) och incidensen hanrättor med C-celladenom eller -carcinom (kombinerat) indikerade en positiv trend och en signifikant högre proportion i båda dosgrupperna (kontroll: 2/50; lågdosgrupp: 13/49; högdosgrupp: 8/50). Den ökade incidensen av C-celltumörer åtföljdes dock ej av ökad incidens av hyperplasi i C-celler. Signifikant positiv trend för lungadenom förelåg också hos hanrättor (kontroll: 0/50; lågdosgrupp: 0/50; högdosgrupp: 3/50). Hos honmöss rapporterades en signifikant trend för adenom eller carcinom (kombinerat) i levern (kontroll: 3/49; lågdosgrupp: 4/49; högdosgrupp: 8/49) och för en typ av malignt lymfom (kontroll: 0/50; lågdosgrupp: 0/49; högdosgrupp: 4/49). En jämförelse med historiska kontroller (mus, råttor) från laboratoriet tyder på att tumörincidensen var signifikant förhöjd endast för hanrättor i lågdosgruppen (C-celltumörer i sköldkörteln). Intaget i denna grupp beräknades till ca 20-40 mg Sn/kg bw/dag. Författarna ansåg dock att det var oklart om den ökade

incidensen sköldkörteltumörer i denna grupp var relaterad till exponeringen och konkluderade att SnCl<sub>2</sub> inte var carcinogent för råttor eller mus.

Ingen signifikant ökning av frekvensen lungtumörer rapporterades i en studie på mus som gavs 3 injektioner av SnCl<sub>2</sub> i bukhålan/vecka (totalt 24 injektioner) och avlivades efter 30 veckor. Totaldosen var 240-1200 mg/kg bw (150-750 mg Sn/kg bw) (58). Inte heller i studier på mus och råttor med långtidsadministration av små mängder SnCl<sub>2</sub> i dricksvatten (motsvarande ca 0,4 mg Sn/kg bw/dag) har tenn uppgivits vara carcinogent (65). I flera studier med implantation eller injektion av metalliskt tenn på smågnagare har tumörframkallande egenskaper inte kunnat påvisas. Onormal tillväxt av gliavävnad lokalt noterades dock i en studie på mus vid implantation av metalliskt tenn inuti skallen (65).

Inga cancerstudier över personer exponerade enbart för tenn har påträffats. Ökad lungcancerrisk har rapporterats hos gruvarbetare vid tenngruvor, men annat än exponering för tenn t.ex. exponering för radon, arsenik och tobak har ansetts vara bidragande orsaker (65).

### **Reproduktionseffekter**

Få data föreligger. I en studie gavs föda innehållande 125-500 mg Sn/kg som NaSn<sub>2</sub>F<sub>5</sub> eller NaSn<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> eller 156-625 mg Sn/kg som SnF<sub>2</sub> till råttor under dräktighet. Ökat antal resorptioner rapporterades hos enstaka mödrar och nästan enbart vid administration av NaSn<sub>2</sub>F<sub>5</sub>. Effekten var ej klart dosrelaterad och ansågs ej toxikologiskt signifikant (61).

### **Dos-effekt/dos-responssamband**

Få tillförlitliga mätningar av lufthalter i samband med yrkesmässig exponering för oorganiska tennföreningar har rapporterats och det är därför svårt att fastställa några direkta dos-effekt- eller dos-responssamband. En röntgenologiskt påvisbar upplagring av tenn i lungan utan påverkan på lungfunktionen, s.k. stannos, har påvisats hos arbetare exponerade för damm/rök av SnO<sub>2</sub> under 3 år eller mer. I ett arbete uppgavs dammhalter upp till 2,22 mg Sn/m<sup>3</sup> vid en tennhytta, där röntgenologiska förändringar i lungorna tydande på stannos rapporterats hos 121 av 215 arbetare (50, 51, 52). Inga tecken på fibros eller kliniskt signifikant emfysem noterades. Ingen av arbetarna uppvisade heller kliniska symptom som kunde hänföras till förekomsten av stannos och inga tecken på nedsatt lungfunktion uppgavs ha påvisats i lungfunktionsstudier. I en annan studie (Hlebnikova, 1957, citerad i ref. 26) uppgavs att arbetare, exponerade för aerosoler som huvudsakligen bestod av SnO<sub>2</sub>, utvecklade stannos efter 6-8 års arbete. Totaldammkoncentrationen i luften varierade mellan 3 och 70 mg/m<sup>3</sup>. Inga nya fall uppgavs ha observerats upp till 10 år efter det att dammhalten reducerats till 10 mg/m<sup>3</sup>.

Vid försök på mus har en dosberoende ökad känslighet för infektion i lungorna noterats vid intratrakeal singelinjektion av 0,01 och 0,1 mg SnCl<sub>2</sub> i saltlösning (beräknas motsvara ca 0,25 och 2,5 mg Sn/kg bw) före bakteriell aerosol-exponering (22). En omräkning ger vid handen att detta skulle motsvara en

lufthalt på ca 1,8 respektive 18 mg Sn/m<sup>3</sup> (om man antar inhalation av 10 m<sup>3</sup> under 8 timmars arbetsdag, 100% upptag och kroppsvikt 70 kg).

Vid dagligt intag av SnCl<sub>2</sub> i fruktjuice under 20 dagar har påverkan på ut-  
söndring av zink och selen rapporterats hos försökspersoner vid dosnivån  
0,7 mg Sn/kg bw/dag (20, 28, 29). Hämmad zinkabsorption hos försökspersoner  
rapporterades i ett annat arbete vid peroral administration vid ett tillfälle av 36 mg  
Sn som SnCl<sub>2</sub>, vilket kan beräknas motsvara ca 0,5 mg Sn/kg bw (63). Dos-effekt-  
samband i djurförsök vid peroral administration sammanfattas i tabell 1. Minskat  
innehåll av kalcium i ben har rapporterats vid administration av SnCl<sub>2</sub> vid dos-  
nivån 0,6 mg Sn/kg bw/dag och minskade koncentrationer av järn, koppar och  
zink i plasma och vävnader vid dosnivån 1 mg Sn/kg bw/dag (46, 66).

### **Slutsatser**

Data saknas för att bedöma kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för tenn  
och oorganiska tennföreningar. Upplagring av tenn i lungan har påvisats vid  
yrkesmässig exponering för SnO<sub>2</sub>, men det finns inga rapporterade belegg för  
att detta ger påverkan på lungfunktionen eller utveckling av fibros. Oorganiska  
tennsalter kan vid kontakt med vatten bilda syror och därigenom verka irriterande  
eller t.o.m. frätande på luftvägar, ögon och hud.

**Tabell 1.** Samband mellan exponering och effekt vid peroral administration i några djurexperimentella studier.

Exponering	Ämne	Djurart	Effekter	Ref.
1,4 mg Sn/kg föda, 28 d (0,14 mg Sn/kg bw/d)	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Inga eller mycket små effekter på järn-, koppar-, zinkkonc. i vävnader eller plasma	46
5 ppm i dricksvatten, livstid (0,4 mg Sn/kg bw/d)	SnCl <sub>2</sub>	Mus	Ingen toxicitet av tenn	53
0,3 mg Sn/kg bw, 2 ggr/d, 90 d	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Icke signifikant minskning av kalciuminnehållet i lårben	66
10 mg Sn/kg föda, 28 d (1 mg Sn/kg bw/d)	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Minskad järnkonc. i njurar, minskad kopparkonc. i plasma, lever, njurar, mjälte och skenben, minskad zinkkonc. i njurar och skenben	46
1 mg Sn/kg bw, 2 ggr/d, upp till 28 d	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Minskat kalciuminnehåll i lårben, minskad aktivitet av sura och alkaliska fosfater i lårben, hämmad kollagensyntes i lårben	67, 68
1 mg Sn/kg bw, 2 ggr/d, 90 d	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Minskat kalciuminnehåll i lårben, minskad aktivitet av succinatdehydrogenas i lever och sura fosfater i lårben	66
2 mg Sn/kg bw, varannan d, 2 d	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Minskad aktivitet av ALAD i blod	65
2 mg Sn/kg bw/d, 5 d	SnCl <sub>2</sub>	Kanin	Ingen påverkan på hembiosyntes, minskad järnkonc. i njurar, minskad kopparkonc. i njurar och lever	69, 70
2 mg Sn/kg bw/d, 1 mån	SnCl <sub>2</sub>	Kanin	Ökad järnkonc. i lever och njurar, minskad kopparkonc. i benmärg, minskad zinkkonc. i benmärg och ökad zinkkonc. i blod	69
3 mg Sn/kg bw, 2 ggr/d, 90 d	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Minskad relativ lårbensvikt och kalciuminnehåll i lårben, minskad kalciumkonc. i serum; minskad aktivitet av succinatdehydrogenas i lever, sura fosfater i lårben, LDH och alkaliska fosfater i serum	66
10 mg Sn/kg bw/d, 4 mån	SnCl <sub>2</sub>	Kanin	Övergående hemolytisk anemi, övergående ökning av järnkonc. i serum, ökad total järnbindningskapacitet	9
100 mg Sn/kg i föda, 27 d (11 mg Sn/kg bw/d)	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Minskat kalcium- och zinkinnehåll i skenben	30, 31
100 mg Sn/kg i föda, 4 v	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Sänkt kopparhalt i tolvfingertarm, lever, njurar och lårben, sänkt zinkhalt i njurar och lårben	65

**Tabell 1.** Fortsättning.

Exponering	Ämne	Djurart	Effekter	Ref.
13,4 mg Sn/kg bw/d, 30 d	NaSn <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Råtta	Minimal påverkan på kroppsvikt och serumglukos	10
0,1% i föda, 4 eller 13 v (22-33 mg Sn/kg bw/d)	SnCl <sub>2</sub> , Sn-o-fosfat, Sn-sulfat, Sn-oxalat, Sn-tartrat	Råtta	NOEL	14
260 mg Sn/kg i föda, 4 v (29 mg Sn/kg bw/d)	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Minskning av hemoglobin, reducerad kroppsvikt, förändringar i tarmen	27
0,1% i föda, 105 v (20-50 mg Sn/kg bw/d)	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Signifikant ökad incidens av sköldkörteltumörer hos hanråttor Ämnet bedömt som ej carcinogent	41
300 mg Sn/l i dricksvatten + 52 mg Sn/kg föda, 4 v	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Minskat kompressionsmotstånd i lårben	43
67 mg Sn/kg bw/d, 30 d	NaSn <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Råtta	Försämrad tillväxt, lägre serumglukos, minskning av hemoglobinhalten	10
0,3% i föda, 4 v, 13 v (70-100 mg Sn/kg bw/d)	Sn-sulfat, Sn-tartrat SnCl <sub>2</sub> , Sn-o-fosfat, Sn-oxalat	Råtta	Tillväxthämning, tecken på anemi Tillväxthämning, tecken på anemi, histologiska förändringar i lever	14
100 mg Sn/kg bw, singeldos	SnCl <sub>2</sub>	Kanin	Störd hemsyntes	8
117 mg Sn/kg bw/d, 30 d	NaSn <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Råtta	Försämrad tillväxt, lägre serumglukos, minskning av hemoglobinhalten, degenerativa förändringar i proximala njurtubuli	10
0,1% i föda, 105 v (80-180 mg Sn/kg bw/d)	SnCl <sub>2</sub>	Mus	Ämnet bedömt som ej carcinogent	41
0,1-0,8% i föda, 13 v (handjur: 163-310 mg Sn/kg bw/d hondjur: 153-340 mg Sn/kg bw/d)	SnCl <sub>2</sub>	Råtta	Båda könen: Lätt anemi, ökade relativa njur- och levervikter, irritation av mag-tarmkanalen, varierande grad av bukspottkörtelatrofi Handjur: lätt tillväxthämning, smärre histologiska förändringar i levern	15



## Referenser

1. Anseline P. Zinc-fume fever. *Med J Aust* 1972;2:316-318.
2. Beliles RP. The metals. Tin. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology Vol. 2*. 4th ed. New York: John Wiley, 1994:2258-2276.
3. Benoy CJ, Hooper PA, Schneider R. Toxicity of tin in canned fruit juices and solid foods. *Food Cosmet Toxicol* 1971;9:645-656.
4. Bernardo-Filho M, Cunha M, Valsa I, Araujo A, Silva F, Fonseca A. Evaluation of potential genotoxicity of stannous chloride: inactivation, filamentation and lysogenic induction of *Escherichia coli*. *Food Chem Toxicol* 1994;32:477-479.
5. Blanc P, Boushey HA. The lung in metal fume fever. *Seminars in Resp Med* 1993;14:212-225.
6. Bulten EJ, Meinema HA. Tin. In: Merian E, ed. *Metals and their compounds in the environment: Occurrence, analysis, and biological relevance*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1991:1243-1259.
7. Burba J. Inhibition of hepatic azo-reductase and aromatic hydroxylase by radiopharmaceuticals containing tin. *Toxicol Lett* 1983;18:269-272.
8. Chmielnicka J, Zareba G, Grabowska U. Protective effect of zinc on heme biosynthesis disturbances in rabbits after administration per os of tin. *Ecotoxicol Environ Saf* 1992;24:266-274.
9. Chmielnicka J, Zareba G, Polkowska-Kulesza E, Najder M, Korycka A. Comparison of tin and lead toxic action on erythropoietic system in blood and bone marrow of rabbits. *Biol Trace Elem Res* 1993;36:73-87.
10. Conine DL, Yum M, Martz RC, Stookey GK, Forney RB. Toxicity of sodium pentafluorostannite. A new anticariogenic agent. III. 30-Day toxicity study in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976;35:21-28.
11. Conine DL, Yum M, Martz RC, Stookey GK, Muhler JC, Forney RB. Toxicity of sodium pentafluorostannite, a new anticariogenic agent. I. Comparison of the acute toxicity of sodium pentafluorostannite, sodium fluoride, and stannous chloride in mice and/or rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;33:21-26.
12. Dantas FJ, Moraes MO, Carvalho EF, Valsa JO, Bernardo-Filho M, Caldeira-de-Araujo A. Lethality induced by stannous chloride on *Escherichia coli* AB1157: participation of reactive oxygen species. *Food Chem Toxicol* 1996;34:959-962.
13. de Fine Olivarius F, Balslev E, Menné T. Skin reactivity to tin chloride and metallic tin. *Contact Dermatitis* 1993;29:110-111.
14. de Groot AP, Feron VJ, Til HP. Short-term toxicity studies on some salts and oxides of tin in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1973;11:19-30.
15. der Meulen HC, Feron VJ, Til HP. Pancreatic atrophy and other pathological changes in rats following the feeding of stannous chloride. *Pathol Eur* 1974;9:185-192.
16. Gaddoni G, Baldassari L, Francesconi E, Motolese A. Contact dermatitis among decorators and enamellers in hand-made ceramic decorations. *Contact Dermatitis* 1993;28:127-128.
17. Ganguly BB. Cell division, chromosomal aberration, and micronuclei formation in human peripheral blood lymphocytes. Effect of stannic chloride on donor's age. *Biol Trace Elem Res* 1993;38:55-62.
18. Ganguly BB, Talukdar G, Sharma A. Cytotoxicity of tin on human peripheral lymphocytes in vitro. *Mutat Res* 1992;282:61-67.
19. Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D. Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat Res* 1981;90:91-109.

20. Greger JL, Smith SA, Johnson MA, Baier MJ. Effects of dietary tin and aluminium on selenium utilization by adult males. *Biol Trace Elem Res* 1982;4:269-278.
21. Hamasaki T, Sato T, Nagase H, Kito H. The genotoxicity of organotin compounds in SOS chromotest and rec-assay. *Mutat Res* 1992;280:195-203.
22. Hatch GE, Boykin E, Graham JA, Lewtas J, Pott F, Loud K, Mumford JL. Inhalable particles and pulmonary host defense: In vivo and in vitro effects of ambient air and combustion particles. *Environ Res* 1985;36:67-80.
23. Hiles RA. Absorption, distribution and excretion of inorganic tin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974;27:366-379.
24. Hunter D. *The diseases of occupations*, 6th ed. London: Hodder & Stoughton, 1978:405-411.
25. Hägg G. *Allmän och oorganisk kemi*, 9:de uppl. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1989:588-593.
26. IPCS. *Environmental Health Criteria 15. Tin and organotin compounds: a preliminary review*. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, 1980.
27. Janssen PJ, Bosland MC, van Hees JP, Spit BJ, Willems MI, Kuper CF. Effects of feeding stannous chloride on different parts of the gastrointestinal tract of the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985;78:19-28.
28. Johnson MA, Baier MJ, Greger JL. Effects of dietary tin on zinc, copper, iron, manganese, and magnesium metabolism of adult males. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1332-1338.
29. Johnson MA, Greger JL. Effects of dietary tin on tin and calcium metabolism of adult males. *Am J Clin Nutr* 1982;35:655-660.
30. Johnson MA, Greger JL. Absorption, distribution and endogenous excretion of zinc by rats fed various dietary levels of inorganic tin and zinc. *J Nutr* 1984;114:1843-1852.
31. Johnson MA, Greger JL. Tin, copper, iron and calcium metabolism of rats fed various dietary levels of inorganic tin and zinc. *J Nutr* 1985;115:615-624.
32. Kada T, Hirano K, Shirasu Y. Screening of environmental chemical mutagens by the rec-assay system with *Bacillus subtilis*. *Chem Mutagens* 1980;6:149-173.
33. Larsson Å, Kinnby B, Könsberg R, Peszkowski MJ, Warfvinge G. Irritant and sensitizing potential of copper, mercury and tin salts in experimental contact stomatitis of rat oral mucosa. *Contact Dermatitis* 1990;23:146-153.
34. Levy BS, Davis F, Johnson B. Respiratory symptoms among glass bottle makers exposed to stannic chloride solution and other potentially hazardous substances. *J Occup Med* 1985;27:277-282.
35. Magos L. Tin. In: Friberg L, Nordberg G, Vouk V, eds. *Handbook on the toxicology of metals Vol. 2*. Amsterdam: Elsevier, 1986:568-593.
36. McLean JR, Birnboim HC, Pontefact R, Kaplan JG. The effect of tin chloride on the structure and function of DNA in human white blood cells. *Chem Biol Interact* 1983;46:189-200.
37. McLean JR, Blakey DH, Douglas GR, Kaplan JG. The effect of stannous and stannic (tin) chloride on DNA in Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res* 1983;119:195-201.
38. Menné T, Andersen KE, Kaaber K, Osmundsen PE, Andersen JR, Yding F, Valeur G. Tin: An overlooked contact sensitizer? *Contact Dermatitis* 1987;16:9-10.
39. Mueller EJ, Seger DL. Metal fume fever – a review. *J Emerg Med* 1985;2:271-274.
40. Nielsen NH, Skov L. Occupational allergic contact dermatitis in a patient with a positive patch test to tin. *Contact Dermatitis* 1998;39:99-100.
41. NTP. National Toxicology Program. *Technical report series no. 231 on the carcinogenesis bioassay on stannous chloride (CAS No 7772-99-8) in F344 rats and B6C3F1/N mice (feed study)*. National Institutes of Health, Bethesda 1982; NIH Publication no. 82-1787.
42. Nuyts GD, Van Vlem E, Thys J, De Leersnijder D, D'Haese PC, Elseviers MM, De Broe ME. New occupational risk factors for chronic renal failure. *Lancet* 1995;346:7-11.

43. Ogoshi K, Kurumatani N, Aoki Y, Moriyama T, Nanzai T. Decrease in compressive strength of the femoral bone in rats administered stannous chloride for a short period. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;58:331-332.
44. Olivier P, Marzin D. Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutat Res* 1987;189:263-269.
45. Pedley FG. Chronic poisoning by tin and its salts. *J Ind Hyg* 1927;9:43-47.
46. Pekelharing HLM, Lemmens AG, Beynen AC. Iron, copper and zinc status in rats fed on diets containing various concentrations of tin. *Br J Nutr* 1994;71:103-109.
47. Piscator M. Health hazards from inhalation of metal fumes. *Environ Res* 1976;11:268-270.
48. Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE. Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat Res* 1991;260:321-329.
49. Rammelsberg P, Pevny I. Metall-Allergien. Epicutantestergebnisse von 1981 bis 1984. [Metal allergies. Results of epicutaneous tests from 1981 to 1984]. *Dermatosen* 1986;34:160-162. (in German with English summary)
50. Robertson AJ. Pneumoconiosis due to tin oxide. In: King EJ, Fletcher CM, eds. *Symposium on industrial pulmonary diseases*. Boston: Little Brown, 1960:168-184.
51. Robertson AJ. The romance of tin. *Lancet* 1964;1:1229-1237.
52. Robertson AJ, Whitaker PH. Radiological changes in pneumoconiosis due to tin oxide. *Journal of the Faculty of Radiologists* 1955;6:224-233.
53. Schroeder HA, Balassa JJ. Arsenic, germanium, tin and vanadium in mice: effects on growth, survival and tissue levels. *J Nutr* 1967;92:245-252.
54. Schroeder HA, Kanisawa M, Frost DV, Mitchener M. Germanium, tin and arsenic in rats: effects on growth, survival, pathological lesions and life span. *J Nutr* 1968;96:37-45.
55. Silva FC, Fonseca AS, Correa AS, Lee CC, De Araujo AC, Valsa JO, Bernardo-Filho M, Favre A. Near-UV light protection effect against lethality induced by stannous chloride in *Escherichia coli*. *Microbios* 1994;79:241-244.
56. Solomons NW, Marchini JS, Duarte-Favaro RM, Vannuchi H, de Oliveira JED. Studies on the bioavailability of zinc in humans: intestinal interaction of tin and zinc. *Am J Clin Nutr* 1983;37:566-571.
57. Stone OJ, Willis CJ. The effect of stannous fluoride and stannous chloride on inflammation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1968;13:332-338.
58. Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC, Thompson TL, Terry LS. Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 1976;36:1744-1747.
59. Talukder G, Ghosh BB, Sharma A. Comparative clastogenic effects of organic and inorganic tin salts in vitro. *Environ Mol Mutagen* 1989;14:197.
60. Taylor G. Acute systemic effects of inhaled occupational agents. In: Merchant JA, ed. *Occupational Respiratory diseases*. Washington DC: NIOSH, 1986:607.
61. Theuer RC, Mahoney AW, Sarett HP. Placental transfer of fluoride and tin in rats given various fluoride and tin salts. *J Nutr* 1971;101:525-532.
62. Tripathy NK, Wurgler FE, Frei H. Genetic toxicity of six carcinogens and six non-carcinogens in the *Drosophila* wing spot test. *Mutat Res* 1990;242:169-180.
63. Valberg LS, Flanagan PR, Chamberlain MJ. Effects of iron, tin and copper on zinc absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1984;40:536-541.
64. Waldron HA. Non-neoplastic disorders due to metallic, chemical and physical agents. In: Parkes WR, ed. *Occupational lung disorders*, 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd. 1994:593-594.
65. Westrum B, Thomassen Y. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 130. Tin and inorganic tin compounds*. *Arbete och Hälsa* 2002;10:1-48. Arbetslivsinstitutet, Solna.

66. Yamaguchi M, Saito R, Okada S. Dose-effect of inorganic tin on biochemical indices in rats. *Toxicology* 1980;16:267-273.
67. Yamaguchi M, Sugii K, Okada S. Changes of mineral composition and its related enzyme activity in the femur of rats orally administered stannous chloride. *J Pharm Dyn* 1981;4:874-878.
68. Yamaguchi M, Sugii K, Okada S. Inhibition of collagen synthesis in the femur of rats orally administered stannous chloride. *J Pharmacobiodyn* 1982;5:388-393.
69. Zareba G, Chmielnicka J. Effects of tin and lead on organ levels of essential minerals in rabbits. *Biol Trace Elem Res* 1989;20:233-242.
70. Zareba G, Chmielnicka J. Disturbances in heme biosynthesis in rabbits after administration per os of low doses of tin or lead. *Biol Trace Elem Res* 1992;34:115-122.

# Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

## Kobolt och koboltföreningar

**2003-10-22**

Denna rapport är en uppdatering av det vetenskapliga underlaget publicerat 1983 (105) och är baserad på kriteriedokumentet "Cobalt and cobalt compounds" (83).

### **Kemisk-fysikaliska data Förekomst**

#### *Kobolt*

CAS nr	7440-48-4
Kemisk formel	Co
Molvikt	58,93
Kokpunkt	3100 °C (IARC: 2870 °C)
Smältpunkt	1493 °C (IARC: 1495 °C)

Den genomsnittliga koncentrationen av kobolt (Co) i jordskorpan är 20 µg/g, men högre koncentrationer finns i nickel- och kopparmalm varifrån ungefär 25,000 ton koboltmetall produceras årligen (65). Co har en naturligt förekommande isotop, <sup>59</sup>Co, och har magnetiska egenskaper. Metallen kan ingå i legeringar och korroderar inte i luft och vatten vid normala temperaturer. Co är resistent mot baser men är löslig i syra (38, 49, 71, 103, 118). De viktigaste oxidationstalen är +II och +III. Den största delen Co-föreningar som används kommersiellt är vattenlösliga divalenta salter (se tabell 1).

Människokroppen innehåller 1000 till 2000 µg Co. Det mesta finns i lever (vitamin B12), njure, hjärta och mjälte samt i låga koncentrationer i serum, hjärna och bukspottskörtel (26, 65, 71).

Det dagliga intaget av Co i den allmänna befolkningen ligger mellan 1,7-100 µg och dieten är den huvudsakliga källan. Koncentrationen av luftburet Co i miljön ligger vanligtvis kring 1 ng/m<sup>3</sup> men i tungt industrialiserade städer har koncentrationer upp till 10 ng/m<sup>3</sup> rapporterats. Koncentrationen av Co i dricksvatten varierar mellan 0,1-5µg/l. Tobak bidrar obetydligt till Co-intaget (38).

**Tabell 1.** Identitet och löslighet hos olika Co-föreningar. Data från ref. (40).

Föreningens namn	Kemisk formel	Molvikt	CAS nr.	Löslighet i vatten <sup>1)</sup>
Kobolt	Co	58,9	7440-48-4	olösligt
Kobolt(II)oxid	CoO	74,9	1307-96-6	3,13 mg/l
Kobolt(II,III)oxid	Co <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	240,8	1308-06-1	olösligt
Kobolt(II)klorid	CoCl <sub>2</sub>	129,8	7646-79-9	529 g/l (20°C)
Kobolt(II)kloridhexahydrat	CoCl <sub>2</sub> x 6H <sub>2</sub> O	237,9	7791-13-1	767 g/l (0°C)
Kobolt(II)sulfat	CoSO <sub>4</sub>	155,0	10124-43-3	393 g/l (25°C)
Kobolt(II)sulfatheptahydrat	CoSO <sub>4</sub> x 7H <sub>2</sub> O	281,1	10026-24-1	604 g/l (3°C)
Kobolt-aluminiumblått	CoO,Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		1333-88-6	olösligt
Stellit*	Co(48-58%), Cr,Ni,W-legering		12638-07-2	
Vitallium*	Co(56-68%), Cr,Mo-legering		12629-02-6	
Hårdmetall	Co(10-25%), blandning med volframkarbid			

\*Varumärke

Den viktigaste användningen av metalliskt Co är i legeringar med andra metaller (t.ex. krom, nickel, koppar, aluminium, beryllium och molybden). Legeringar som är viktiga beträffande exponering i yrkeslivet är stellit och vitallium (38). Kobolt används i produktion av superlegeringar, permanenta magneter, dentala och kirurgiska implantat, men viktigast är användningen i hårdmetall (65). Hårdmetall produceras genom en sintringsprocess där finfördelad volframkarbid och Co-metall blandas, upphettas i väteatmosfär, pressas, formas, sintras och slipas. Co fungerar som ett bindemedel för volframkarbid (57). Co används också i en del polerskivor bestående av mikrodiamanter som cementerats fast i mycket fint Co-metallpulver (22, 65, 109).

Koboltsalter och Co-oxider används som katalysatorer i organiska reaktioner eller som torkmedel i färger, lacker, fernissor och trycksvärta. Co-oxider, Co-Zn-silikat och spineller används som pigment i glas-, emalj-, keramik- och porslinsprodukter (24).

Den huvudsakliga exponeringsvägen i yrkeslivet är via andningsvägarna (damm, rök eller dimma innehållande Co), men även hudkontakt är viktigt (38, 64, 91). Yrkesmässig exponering för Co sker huvudsakligen vid framställning, bearbetning och användning av hårdmetall och under tillverkning av Co-pulver, vid användning av Co-innehållande pigment och torkmedel samt under återanvändning av förbrukade katalysatorer (38).

I följande översikt över Co-exponering har endast medtagits studier som använt personburen mätutrustning för luftprovtagning. Exponering för luftburet Co är i hög grad beroende av typen av industri och steget i produktionsprocessen (se tabell 2). I allmänhet påträffas de högsta exponeringsnivåerna i hårdmetallindustrin under hantering av pulver samt vid pressning (51).

**Tabell 2.** Yrkesrelaterad exponering för kobolt i olika typer av industrier och vid olika produktionssteg uppmätta med personburen luftprovtagning. Värdena är avrundade.

Typ av industri	n	Process	Medelhalt ( $\mu\text{g Co/m}^3$ )	Lägst	Högst	Ref.
hårdmetall		blandning	459	7	6390	51
		pressning	33	48	2910	
		slipning	45	1	482	
koboltraffinaderi	82	ej specificerat	570* (> 50: 70%) (> 500: 25%)	2	7700	104
diamant/kobolt, sågproduktion	16	blandningsrum		9	2860	31
	7	ugnsrum		6	51	
diamantpolering		polering	5,3-15	0,2	43	78
tillverkning av	3	smältning	4			58
tandproteser	3	efterbehandling	10	3	50	
tillverkning av	79		100 (2,5%) 25-100 (13,9%) <25 (83,6%)			45
tandtekniker	8	ej angivet		<detektion- gränsen	1600	95
porslinsmålning	19	tallriksmålning	33	22	80	15
porslinsmålning	19	tallriksmålning	> 50 (20%)**	68	8610	88, 108
stellitsvetsning	5	oxyacetylen	5*			29
	7	MAG-svetsning	175*			

\* beräknat aritmetiskt medelvärde med antagen normalfördelning

\*\* Koncentrationen av Co i luft var  $50 \mu\text{g Co/m}^3$  efter förbättring av ventilationssystemet

Lufthalterna av Co vid våtslipning kan vara högre än vid torrslipning på grund av exponering för aerosol innehållande Co från skär/kylvätskor (25, 63, 98, 107). Höga lufthalter av Co påvisades också i Co-raffinaderier samt under produktion av Co-innehållande diamantsågar (31, 104).

Co-exponeringen i en svensk hårdmetallfabrik rapporterades nyligen i ett abstrakt (96). Luftprover visade att de totala damm- och volframnivåerna låg betydligt lägre än de svenska gränsvärdena, men Co-koncentrationen var ibland hög (extremvärde  $1,1 \text{ mg/m}^3$ ). Urinprov som samlades i slutet av arbetsveckan visade Co-nivåer i urinen på  $\geq 15 \mu\text{g/l}$  hos 29% av arbetarna (n=17) som arbetade vid malning/blandningsavdelningen.

Atomabsorptionsspektrometri (AAS) eller röntgenfluorescens rekommenderas för analys av Co i prover från omgivningsmiljön (59). Koncentrationen av Co i blod (B-Co) och urin (U-Co) kan analyseras med AAS (grafitugnsteknik) med Zeeman-bakgrundskorrektion, som är en känslig metod (12, 102). På senare tid har induktivt kopplad plasma-masspektrometri (ICP-MS) visats vara en känslig metod för bestämning av Co i prover från omgivningsmiljön och i urinprov. Likväl konstaterades överskattningar av U-Co vid låga koncentrationer (oexponerade personer). En god korrelation mellan den tidigare använda AAS-metoden och den nyare ICP-MS-metoden tyder på att båda metoderna är tillförlitliga (115).

Induktivt kopplad plasmaemissionsspektrometri och röntgenfluorescens verkar vara för okänsliga för analys av Co i biologiska prover (38).

### Upptag, fördelning, utsöndring

Andningsorganen (damm, ånga, aerosol eller gas) och matsmältningsorganen är de huvudsakliga vägarna för upptag (38). Upptagshastigheten av Co eller Co-föreningar beror på deras löslighet i biologiska media (65). Hos två frivilliga försökspersoner som fick inandas Co(II,III)oxid-partiklar med en diameter av 0,8 och 1,7  $\mu\text{m}$ , återfanns 64 respektive 75% i lungorna efter 90 dagar (10).

Upptag av oralt givet Co-klorid via matsmältningsorganen hos människa varierar mellan 1 och 50% beroende på given mängd Co (71, 99). Upptag av Co-klorid var högre än upptag av Co(II, III)oxid hos människa samt var högre hos kvinnor än hos män (15). Upptaget var högre hos patienter med järnbrist (71, 100).

Hudexponering för Co och Co-föreningar kan resultera i ett signifikant hudupptag. En hudupptagshastighet på 2,2  $\mu\text{g Co/cm}^2/\text{timme}$  rapporterades efter applicering av  $\text{CoCl}_2$  på humanhud *in vitro* (111). För hårdmetallpulver kunde hudupptagshastigheten efter exponering på människa *in vivo* beräknas från data i Scansetti *et al.* (91), till 0,033  $\mu\text{g Co/cm}^2/\text{timme}$ . Användning av dessa data, samt tillämpning av ECETOCs kriterier för hudmärkning antyder att hudexponering för hårdmetall eller  $\text{CoCl}_2$  kan resultera i ett signifikant systemisk exponering, se vidare (83).

Av intravenöst givet  $^{60}\text{CoCl}_2$  till människa, utsöndrades  $^{60}\text{Co}$  huvudsakligen via urin och i mindre utsträckning via avföring. Utsöndringen via urin karaktäriserades av en snabb fas som sträcker sig några dagar (halveringstid 0,3-0,7 dagar), följt av 2 intermediära komponenter (halveringstider 3-8 och 40-80 dagar) samt en långtidskomponent (halveringstid ungefär 800 dagar) (99). Medelutsöndringen via urin av oralt administrerat radioaktivt märkt  $\text{CoCl}_2$  till människa (20  $\mu\text{mol}$ ) uppskattades till 18% (9-23%) av dosen inom 24 timmar (100).

Oralt administrerat koboltsulfat heptahydrat till dräktiga råttor visade att Co kan passera moderkakan. Både moderns och fostrets blodkoncentrationer var högre efter oral behandling med koboltsulfatheptahydrat jämfört med koboltkloridhexahydrat (106). Höga koncentrationer av Co i fostrets skelett (samt i broskstrukturer hos modern) hittades efter att  $\text{CoCl}_2$  givits till dräktiga möss (38).

#### *Biologisk exponeringsmätning*

Koncentrationer av Co i urin, serum och blod hos personer som inte exponerats för Co i yrkeslivet ligger mellan 0,1-2  $\mu\text{g/l}$  (38). En god korrelation mellan exponering för lösliga Co-föreningar (metaller, salter och hårdmetaller) och nivåer av U-Co eller B-Co påvisades när Co-exponeringen mättes med persoburen luftprovtagning. Dessa data kan användas för att bedöma exponering på gruppnivå (67). U-Co är att föredra framför B-Co eftersom ökningar av luftburet Co kan upptäckas vid lägre nivåer (28, 38). Enligt Scansetti *et al.* ger nivåerna av U-Co efter avslutat måndagsskift en uppskattning av hårdmetallexponeringen under



samma dag, medan prov taget efter avslutat fredagsskift kan relateras till den kumulativa exponeringen under hela veckan (92). En sämre korrelation mellan halten av Co i luft och U-Co eller B-Co konstaterades från Co-oxidframställning (67).

## **Toxiska effekter**

### *Respiratoriska systemet*

Blandad exponering för metalliskt kobolt, koboltsalter och koboltoxider kan orsaka astma och obstruktiv lungfunktionsnedsättning. Hårdmetall och kombinerad exponering för Co och diamantpartiklar kan ge upphov till interstitiell lungsjukdom och astma.

En översikt av mekanismerna för kobolttoxicitet diskuteras i kriteriedokumentet (83), se även avsnittet om mutagenicitet.

### Humandata

#### Metalliskt Co, Co-oxider och Co-salter

En fall-kontrollstudie (90) med 21 fall (arbetare med astma) och 55 kontrollpersoner (arbetare utan astma, slumpmässigt utvalda från hela företaget) utfördes på ett företag med blandad exponering, bestående av en kobolt-, en zink- och en svavelfabrik. Risken för astma ökade hos personer som exponerades för Co (åldersjusterat OR= 4,8; 95% konfidensintervall, KI, 2,0-11,7), dvs. för de som arbetade i koboltfabriken med en exponering för koboltsulfat eller koboltmetalldamm. Rökning kunde inte associeras med astma. Nivåerna varierade från mindre än 10 till 100  $\mu\text{g Co/m}^3$  i koboltfabriken (stationär provtagning) och från 10 till 50  $\mu\text{g Co/m}^3$  i området för kobolt-rostning (personburen provtagning). Fem av femton personer med astma som regelbundet exponerades för Co uppvisade en positiv reaktion för  $\text{CoCl}_2$  i ett provokationstest och en person en positiv reaktion på damm från byggnaden för Co-rostning. Medalexponeringstiden (median) tills de första astmatiska symptomen uppträdde för de 6 arbetarna med positiva provokationstest var 11 månader (mellan 2-36 månader). Ett undersökningsformulär som fyllts i när de anställdes gav inga belägg för att de då hade astma. I 12 av de astmatiska koboltarbetarna försvann astman efter det att exponeringen upphört. Två exponerades senare oavsiktligt för Co (vattenlösligt Co-damm respektive metalliskt Co) och visade typiska kliniska symptom på astma samt positiva provokationstest med  $\text{CoCl}_2$  (90). En senare studie i samma företag rapporterade ytterligare ett fall av arbetsrelaterad astma med en positiv reaktion för Co i ett provokationstest (62).

I en tvärsnittsstudie undersöktes 82 arbetare på ett Co-raffinaderi och jämfördes med 82 kontroller som inte exponerats för lungirriterande ämnen och som matchats avseende ålder och kön. Arbetarna hade exponerats för Co-metall, oxider och salter, i halter mellan 2-7700  $\mu\text{g Co/m}^3$  (geometriskt medelvärde 125  $\mu\text{g Co/m}^3$ , 164 exponeringsmätningar), under en medalexponeringstid på 8 år. De exponerade arbetarna, speciellt rökarna, klagade oftare på andnöd och pipande

andning. Dessutom konstaterades ett signifikant positivt samband mellan de aktuella halterna av Co i luft eller urin och andnöd vid ansträngning. Man fann även ett signifikant samband mellan aktuell exponeringsnivå (Co i luft och urin) i den exponerade gruppen och en minskning av FEV<sub>1</sub>/FVC (104).

Ingen effekt på lungfunktionen påvisades i en tvärsnittsstudie på 224 arbetare som exponerades för Co-metall, oxider och salter i halter under 50 µg Co/m<sup>3</sup> och en medelxponeringstid på 7,3 år. Kontrollpersonerna (n=161) arbetade i laboratorium, kontor eller kärnkraftsverk (90). Lungfunktionen var inte heller försämrad i en tvärsnittsstudie bland 49 arbetare som exponerats för 520 µg Co/m<sup>3</sup> (Co-metall och oxider). Medelxponeringstiden var 10,7 år. Kontrollpersonerna (n=46) hade inte exponerats för Co och var matchade avseende rökning (72).

Ingen interstitiell lungsjukdom (se nedan) rapporterades i dessa studier där arbetare exponerades för Co-metall, oxider eller salter (62, 72, 104, 110).

Baserat på dessa studier kan man dra slutsatsen att exponering för Co-metall, oxider och salter kan inducera astma (62, 90). En studie rapporterade ett positivt doseffekt-samband mellan Co-exponering (Co-metall, oxider och salter) och obstruktiv lungfunktionsförsämring (104). Två andra studier fann inget sådant samband (72, 90). Interstitiell lungsjukdom kunde inte påvisas bland arbetare som exponerats för Co-metall, oxider och salter (62, 72, 104, 110).

#### Hårdmetall

Interstitiell lungsjukdom (eng.: interstitial lung disease, ILD) är en grupp av sjukdomar som karaktäriseras av inflammatoriska förändringar i lungans interstitium. Dessa sjukdomar karaktäriseras ofta av fibros och exempel är allergisk alveolit, sarkoidos, asbestos, silikos och hårdmetallunga. De tecken och symptom som associeras med dessa sjukdomar inkluderar hosta, slembildning, restriktiva förändringar och minskad diffusionskapacitet. I svåra fall av hårdmetallunga är lungfunktionen mycket försämrad och dödsfall har rapporterats.

Sprince *et al.* utförde en tvärsnittsstudie bland 1039 arbetare som producerade hårdmetall (101). Yrkesrelaterad pipande andning förekom hos 113 arbetare. Arbetarna delades in i grupper efter aktuell exponeringsnivå och prevalensen av pipande andning i de olika grupperna var 9,2%, ≤50 µg/m<sup>3</sup>; 18,1%, >50 µg/m<sup>3</sup> till ≤100 µg/m<sup>3</sup>; 15,4%, >100 µg/m<sup>3</sup>. Oddsquoten (OR) för yrkesrelaterad pipande andning var 2,1 ( $X^2=9.5$ ,  $p<0,002$ ) för aktuell koboltexponering som översteg 50 µg Co/m<sup>3</sup> jämfört med exponering ≤50 µg Co/m<sup>3</sup>, efter justering för rökning, ålder, kön och ras (någon relativ risk kunde inte beräknas från de data som gavs i studien). Röntgenologiskt påvisbara lungförändringar definierades enligt ILO-klassificeringen ("profusion of small opacities" ≥1/0). Sådana lungförändringar påvisades hos 26 arbetare och OR var 5,1 ( $X^2=4,8$ ,  $p<0,029$ ) för en livstids-medel-exponering för kobolt >100 µg/m<sup>3</sup>, jämfört med exponering ≤100 µg/m<sup>3</sup>, hos personer med en latenstid på över 10 år och efter justering för paketårs tobakskonsumtion och ålder. Livstids-medel-exponering definierades som kumulativ Co-exponering dividerat med total exponeringstid. Arbetare med röntgenologiska lungförändringar ≥1/1 enl. ILO-klassificeringen eller DL<sub>Co</sub> ≤70%

och  $FEV_1/FVC\% \geq 75\%$  bedömdes ha interstitiell lungsjukdom. Sju personer uppfyllde dessa kriterier och på 2 av dem gjordes lungbiopsi som visade interstitiell fibros. Hårdmetallslipare hade en lägre diffusionskapacitet för kolmonoxid jämfört med icke-slipare, trots att de exponerades för lägre halter luftburet Co (101). Liknande fynd har rapporterats av Sjögren *et al.* och Kennedy *et al.*, som fann en ökad förekomst av lungsjukdom och restriktiv lungfunktionsnedsättning hos våtchipare (47, 98). Eftersom våtchipare använder kylvätskor som ofta innehåller höga koncentrationer av Co, kan ytterligare exponering ha skett genom hud/magarmkanalen.

I en tvärsnittstudie undersöktes 425 exponerade arbetare och 88 kontroller från tre hårdmetallfabriker. Diffusionskapaciteten för kolmonoxid var lägre bland exponerade arbetare än bland kontrollerna. Denna skillnad var mer uttalad bland kvinnor än hos män. Små avvikelser i lungröntgen var mer frekvent bland exponerade män än bland kontrollerna (prevalens: 19,5% vid en medexponering på 30-220  $\mu\text{g Co/m}^3$  och 24% vid 45-272  $\mu\text{g Co/m}^3$ ). Personer med avvikande lungröntgenfynd uppvisade en svagt restriktiv lungfunktionsnedsättning jämfört med matchade kontrollpersoner. Skillnaden kunde inte förklaras med olikheter i rökvanor (70).

Symptom och tecken på alveolit påvisades i en fallstudie bland hårdmetallarbetare (98). En annan fallstudie rapporterade diffus interstitiell lungsjukdom bland hårdmetallarbetare (17). Exponeringsmätningarna i båda studierna var dåligt beskrivna. Ingen interstitiell lungsjukdom påvisades bland 319 hårdmetallarbetare med en medexponering på upp till 688  $\mu\text{g Co/m}^3$  under 1-29 år (55) eller bland 250 hårdmetallarbetare indelade i sex grupper med en medexponering som varierade mellan 2 och 60  $\mu\text{g Co/m}^3$  under 7-11 år (för torrsliparna var medel-exponeringstiden 4 år) (2).

I en japansk tvärsnittsstudie hade 18 av 319 (5-6%) hårdmetallarbetare astma (förekomsten av astma i den allmänna befolkningen angavs inte). Alla nio patienter med astma som provokationstestades med  $\text{CoCl}_2$  var positiva. Medel-exponeringen för Co för fyra av astmafallen var 18, 24, >31 och >1203  $\mu\text{g Co/m}^3$  (52, 55). Shirakawa rapporterade att medexponeringen av Co låg mellan 7 och 227  $\mu\text{g/m}^3$  för 8 patienter som utvecklade arbetsrelaterad astma. Fyra av dessa åtta patienter var atopiker och sju uppvisade bronkiell hyperreaktivitet för metakolin. Alla 8 patienter var positiva i provokationstest med 1%  $\text{CoCl}_2$ , medan kontrollpersonerna, inklusive 6 astmatiska patienter med hög känslighet för metakolin, var negativa. Volfram framkallade inte astma i provokationstester. Jämförelser av serumprov från 60 astmatiska patienter och 25 arbetare utan symptom från samma fabrik visade att fyra personerna med astma hade specifika IgE antikroppar mot kobolt konjugerat till humant serumalbumin (97).

Försämrad lungfunktion orsakat av hårdmetall-exponering har rapporterats i många studier (2, 47, 53, 55, 70). Två viktiga studier med låga exponeringsnivåer diskuteras nedan i detalj.

I åtta sågverk som frivilligt deltog i en tvärsnittsstudie, jämfördes 118 arbetare som slipade sågklingor (90% deltagande) med en extern kontrollgrupp (buss-

mekaniker, antal inte angivet). Sliparna delades in i 7 grupper som utförde olika uppgifter, inklusive våt- och torrslipning. Våtslipning definierades som slipning med hårdmetall minst 10% av tiden, där minst 50% av slipningen utfördes med kylvätska. Torrslipning definierades likadant, men krävde att minst 50% av slipningen skedde utan kylvätska. Lufthalterna av Co under hela skiftet bestämdes hos varje slipare mellan 1 och 4 gånger. Co uppmättes (detektionsgräns  $0,64 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) i 62 av 278 prov (medel 9, max 106, SD  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Medelkoncentrationen av Co i använda kylvätskor från slipmaskiner av hårdmetall var  $0,7 \text{ g/l}$  ( $n=29$ ). Ungefär tre gånger högre förekomst av hosta, slem och pipande andning relaterat till arbetet rapporterades bland sliparna jämfört med bussmekanikerna. Våtsliparna hade signifikant lägre FEV<sub>1</sub>- och FVC-värden jämfört med de andra sliparna och bussmekanikerna, men ingen skillnad sågs mellan de andra sliparna och bussmekanikerna. Effekten på våtsliparna kunde inte förklaras med skillnader i rökvanor. Den beräknade medelxponeringen i torrslipargruppen var  $5,4 \mu\text{g Co}/\text{m}^3$  och i våtslipargruppen  $5,6 \mu\text{g Co}/\text{m}^3$ . Både Co-exponeringen från hårdmetall vid våtslipning och arbetstiden, var signifikant associerat med minskat FEV<sub>1</sub> och FVC hos våtsliparna. Den luftburna Co-exponeringen var jämförbar för våt- och torrsliparna och författarna spekulerade i att hudupptag av Co hos våtsliparna kan ha bidragit till den systemiska exponeringen. Andra spekulationer för att förklara skillnaden i effekt mellan våt- och torrslipare var att kylvätskan kan ha en adjuvanteffekt och/eller ändrar kobolts oxidationstal. Våtslipare av andra metaller, t.ex. stället och låglegerat stål, som använde samma kylvätska, uppvisade ingen nedsatt lungfunktion (47, 107).

I en tvärsnittstudie delades hårdmetallarbetare från fyra stora svenska hårdmetallindustrier in i sex olika exponeringsgrupper enligt jobbkategori (1, 2). Medelxponeringstiden för Co var 7–11 år, förutom för torrslipare som hade en medelxponeringstid på 4 år. Kontorsarbetare i samma industrier användes som kontroller. Dessa matchades parvis till varje exponeringsgrupp med avseende på kön, ålder, längd och rökvanor. Exponeringsnivåerna var baserade på luftprovtagning med personburen mätutrustning (andningszonen). Flera symptom var mer vanliga bland de koboltexponerade arbetarna (tabell 3). Enligt en intervjuundersökning var förekomsten av ögon-, näs- eller halsirritation signifikant ökad i alla relevanta exponeringsgrupper (angivna medelxponeringsnivåer  $3\text{--}60 \mu\text{g Co}/\text{m}^3$ ), men utan något tydligt dos-respons samband (tabell 3). Hosta med slem var också signifikant ökad i den lägsta exponeringsgruppen men med ett inkonsekvent dos-respons-mönster. Kronisk bronkit var signifikant mer frekvent endast i den högsta ( $60 \mu\text{g Co}/\text{m}^3$ ) exponeringsgruppen (tabell 3). Dessa kroniska symptom var vanligare bland rökare. Inga detaljer om intervjuundersökningen angavs. Lungfunktionstester på arbetare i den högsta exponeringsgruppen ( $60 \mu\text{g Co}/\text{m}^3$ ) uppvisade ett signifikant försämrat FEV<sub>1</sub>, FEV%, och MMF (Maximal Midexpiratory Flow) jämfört med parade kontroller och i FVC, FEV<sub>1</sub>, och MMF

**Tabell 3.** Frekvens av symptom (% exponerade/% kontroll) i olika grupper yrkesmässigt exponerade i fyra hårdmetallfabriker i Sverige. Omarbetad från Alexandersson (2)<sup>1</sup>.

Typ av jobb (exponeringsgrupp)	Kontorsarbete (kontroll)	Avsynare <sup>2</sup>	Plan-slipare	Pulverhantering	Våt-slipare	Torr-slipare	Pulver- och slipmaterialhantering
Medelexponering <sup>3</sup> ( $\mu\text{g Co/m}^3$ )	0,8 – 0,9	2	3	5-10	8	12	60
Irritation i ögon, näsa eller hals	-	<b>18/0</b>	<b>35/7</b>	<b>27/0</b>	<b>35/4</b>	<b>32/0</b>	<b>40/2</b>
Andfåddhet och tungt att andas under arbetet	-	9/0	3/0	10/0	<b>16/0</b>	16/0	<b>24/0</b>
Hosta utan slem	-	14/4	14/17	20/3	<b>23/7</b>	8/8	8/10
Hosta med slem	-	<b>21/0</b>	<b>28/3</b>	10/0	<b>23/5</b>	4/4	<b>35/6</b>
Kronisk bronkit <sup>4</sup>	-	4/0	0/0	0/0	5/0	0/0	<b>11/0</b>
Tryckkänsla i bröstet	-	34/18	24/21	33/17	<b>46/18</b>	32/16	27/18
Antal personer <sup>5</sup>	-	44	29	30	57	27	63

<sup>1</sup>Fet text indikerar signifikant skillnad mellan exponerad grupp och kontrollgrupp ( $p \leq 0,05$ ).

<sup>2</sup>Enligt författarna är symptomen i denna grupp förmodligen beroende på selektion och inte relaterat till Co-exponering.

<sup>3</sup>Tidigare exponeringar rapporterades ha varit högre.

<sup>4</sup>Diagnostiserat av läkare.

<sup>5</sup>Exponerade och kontroller var parvis matchade med hänsyn till kön, ålder, längd och rökvanor. Astmatiker inkluderades inte.

under arbetsveckan. Hos torrslipare exponerade för  $12 \mu\text{g Co/m}^3$  påvisades tendenser till försämrat FVC jämfört med kontroller, och i våtslipare exponerade för  $8 \mu\text{g Co/m}^3$  försämrades FEV<sub>1</sub> och MMF under arbetsveckan. Ingen signifikant försämring av lungfunktionen påvisades i de andra exponeringsgrupperna. Det kan noteras att exponeringsmätningarna var de allra senaste, utförda inom några år (inga ytterligare detaljer angavs). Exponeringen hade varit betydligt högre tidigare (2). Följaktligen kan de kroniska symptomen ha orsakats av tidigare, högre exponeringar. En uppföljning av 27 arbetare 5 år senare visade ytterligare försämringar av FEV<sub>1</sub> bland rökare. Medelexponeringen hos dessa arbetare minskade från 80 till  $30 \mu\text{g Co/m}^3$  under denna period (6). Bland rökare konstaterades ett dos-effekt-samband mellan U-Co och FEV<sub>1</sub> och mellan B-Co och FEV<sub>1</sub> (5).

Manliga rökande hårdmetallexponerade arbetare hade minskad FEV<sub>1</sub>, maximalt expiratoriskt flöde och forcerat expiratoriskt flöde vid 50% av vitalkapaciteten. Denna effekt sågs endast hos hårdmetallarbetare som rökte. Arbetarna delades in i tre exponeringsgrupper ( $\leq 50$ , 50-100 and  $\geq 100 \mu\text{g Co/m}^3$ ). Rökvanor delades in i rökare, f.d. rökare och icke-rökare (54).

Sexton före detta fabriksarbetare med diagnosen hårdmetalllunga och med tidigare kobolt- och lösningsmedelsexponering testades för minnesfunktioner. Arbetarna hade exponerats under 2-35 år (nivåerna angavs inte) och förflyttades

från arbetet 1 månad till 8 år före testning. Resultaten visade brister i uppmärksamhet samt i språkligt korttidsminne (42). Om dessa rapporterade effekter var sekundära effekter till hypoxi på grund av lungfunktionsnedsättning, eller en direkt effekt av Co på CNS, går ej att bedöma.

Sammanfattningsvis har irritativa effekter (på ögon, näsa och hals) vid hårdmetalexponering rapporterats vid en medalexponeringsnivå på  $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (2). Vidare har interstitiell lungsjukdom vid hårdmetalexponering rapporterats (17, 70, 98, 101). Inga epidemiologiska data är tillgängliga gällande interstitiell lungsjukdom orsakat av volframkarbid utan Co. Restriktiv lungfunktionsnedsättning har påvisats bland våtslipare exponerade för en medelhalt av Co på  $5,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (47). Flera studier rapporterade ökad lungtoxicitet hos våtslipare jämfört med torrslipare, som kan vara ett resultat av ytterligare exponering för Co via huden från Co-innehållande kylvätskor (47, 98, 101). Hårdmetall kan också inducera astma (52, 55, 97).

#### Koboltinnehållande diamantpoleringsdamm

Demedts *et al.* rapporterade 5 fall av interstitiell lungsjukdom bland diamantpolerare som använde Co-innehållande slipskivor. Inga exponeringsmätningar angavs (22).

I en studie har tre fall av bronkiell astma bland diamantpolerare beskrivits. Patienterna hade arbetat med slipskivor innehållande Co. Alla tre patienter var positiva vid inandning av kobolt i ett provokationstest (32).

I en tvärsnittstudie delades 194 diamantpolerare som arbetade med Co-innehållande slipskivor och 59 kontroller som arbetade med slipskivor utan Co, in i tre dosgrupper. Co-exponeringen bland kontrollerna varierade mellan 0,08 och  $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Medalexponeringen för Co i den lägsta och högsta exponeringsgruppen var  $5,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  respektive  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Medelkoncentrationen i urin för de tre dosgrupperna var 2, 7 respektive 21  $\mu\text{g}/\text{g}$  kreatinin. FVC och  $\text{FEV}_1$ , men inte  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ -kvoten, var signifikant lägre i den högre exponeringsgruppen jämfört med den lägre exponeringsgruppen. Detsamma fann man när den högre exponeringsgruppen jämfördes med den sammanslagna lägre exponeringsgruppen och kontrollgruppen. Effekterna var mer uttalade bland kvinnor. Skillnaderna berodde inte på skilda rökvanor. Eftersom både exponeringsmätningar och hälsoundersökningar var tvärsnittsbaserade, kan effekterna på lungfunktionen ha underskattats pga. en healthy-worker-effekt (78).

I en tvärsnittsstudie av 48 arbetare som producerade sågar innehållande Co och diamant och med 23 kontroller, sågs en minskning av FVC och  $\text{FEV}_1$  (men inte  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ -kvoten) hos både rökare och icke-rökare. Icke-rökare som varit exponerade i mer än 5 år hade en tendens till obstruktivitet. Exponeringarna varierade mellan  $6,2$ - $2875 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (31).

Sammanfattningsvis kan slutsatsen dras att en kombinerad exponering för Co och diamantpartiklar kan orsaka interstitiell lungsjukdom och inducera astma. Restriktiv lungfunktionsnedsättning rapporterades bland arbetare som både exponerades för diamantpartiklar och en medelkoncentration av Co på  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

## Vitallium

Exponering för vitalliumdamm, en legering av Co (56-68%), krom och molybden, har associerats till utveckling av pneumokonios bland tandtekniker (77, 94, 95).

I en tvärsnittsstudie visade 37 tandtekniker med minst 5 års (mellan 5-36 år) vitalliumexponering, restriktiv lungfunktionsnedsättning jämfört med ett historiskt kontrollmaterial. Ett dos-respons-samband mellan exponering för vitalliumdamm, (uttryckt i timmar per vecka) och minskning av både FVC och FEV<sub>1</sub> påvisades. Minskningen var mer uttalad bland rökare än bland icke-rökare och före detta rökare. Sex (16%) av de 37 tandteknikerna uppvisade röntgenfynd som tydde på pneumokonios. Dammmätningar utfördes bland de tekniker (10 personer) som arbetade med vitallium 20 timmar per vecka eller mer. Nivån av Co i luften uppmättes till mellan 25 och 1600 µg Co/m<sup>3</sup> om inget punktutsug användes. Med punktutsug var nivån av Co lägre än 25 µg/m<sup>3</sup> (95). Tandtekniker exponeras för en komplex blandning av dammpartiklar och det är omöjligt att urskilja asbest- eller kiselkarbidfibrer eller andra ämnen som aluminiumsilikat, kvarts, korund, eller vitallium som enskild orsak till lungfunktionsnedsättning (95).

Pneumokoniosen som associerats med exponering för vitallium skiljer sig från interstitiell lungsjukdom orsakad av hårdmetallexponering (66). Vitallium, till skillnad från hårdmetall, är en homogen legering och Co i vitallium är anmärkningsvärt stabilt i biologiska vätskor, medan Co i hårdmetall är snabblösligt och kan inte påvisas i lung- eller bronkoalveolär sköljvätska från patienter. Inga jätteceller eller deskvamativ alveolit har påvisats hos tandteknikerna (66).

## Co-Zn-silikat

Försämrad lungfunktion efter exponering för Co-Zn-silikat har rapporterats i en tvärsnittsstudie. En minskning av det forcerade expiratoriska flödet vid 25% och 50% av vitalkapacitet sågs. Exponeringsmätningarna av Co var osäkra eftersom tekniska justeringar av ventilationen gjordes under studien (88). I denna studie var antalet rökare högre bland de exponerade arbetarna än bland kontrollerna och "rökning kan vara en konfunder" (15).

## Djurdata

Inhalationsexponering med Co-sulfatheptahydrat på råttor under 13 veckor påverkade lungorna. Inflammation (histiocytära infiltrat) i lungan påvisades vid koncentrationer lika med eller högre än 400 µg Co/m<sup>3</sup> och allvarligare inflammation påvisades vid en koncentration lika med eller högre än 1100 µg Co/m<sup>3</sup>. Regeneration av bronkioler och septal och peribronkiol fibros konstaterades vid koncentrationer lika med eller högre än 11000 µg Co/m<sup>3</sup> (13, 80). Råttor som exponerades för aerosol innehållande Co-sulfatheptahydrat under 2 år utvecklade alveolär inflammation och interstitiell fibros vid 100 µg Co/m<sup>3</sup>. Möss var mindre känsliga i denna studie (14, 81).

Kaniner exponerades för 400 eller 2000  $\mu\text{g Co/m}^3$  (Co-klorid i aerosolform) under 14-16 veckor. Vid den högre koncentrationen visades ett ökat antal makrofager i bronkoalveolär sköljvätska. Lysozymaktiviteten och den oxidativa metaboliska aktiviteten i makrofagerna var ökad i båda exponeringsgrupperna (41).

Minskad lungcomplience och tecken på interstitiell fibros i form av ökad septalt kollagen har visats hos minigrisar efter inhalationsexponering för 100  $\mu\text{g/m}^3$  Copulver under 3 månader (48).

Råttor exponerade för en intratrakeal engångsdos av Co och volframkarbidpartiklar blandade i fysiologisk saltlösning (10000  $\mu\text{g/kg bw}$ , motsvarade 600  $\mu\text{g Co/kg bw}$ ), fick akut alveolit under minst 1 månad. Ingen fibros sågs efter 4 månader. Intratrakeal exponering för antingen kobolt (600  $\mu\text{g Co/kg bw}$ ) eller volframkarbid (10000  $\mu\text{g/kg bw}$ ) resulterade i mycket små effekter. Utökning av exponeringen till 4 doser av en blandning av Co och volframkarbid, givna med en månads mellanrum, resulterade i interstitiell fibros. Exponering för enbart Co eller volframkarbid gav ingen sådan effekt (56).

Hamstrar exponerade för Co(II)oxid i aerosolform (8000  $\mu\text{g Co/m}^3$ ) i upp till 22 månader, utvecklade tidigt pneumokonios. Denna karaktäriserades av interstitiell pneumonit, diffus granulomatös pneumoni och fibros av alveolarsepta (114).

### *Hud*

Hudexponering för kobolt och koboltföreningar kan förekomma i de industrier som nämns i tabell 2, samt vid arbete med betong där cementen innehåller Co. Co är en av de vanligaste kontaktallergenerna och av patienter med handeksem är 4% lapptestpositiva för  $\text{CoCl}_2$  (43). Kunskapen om orsaken till sensibilisering och elicitering av eksem är emellertid begränsad. Solitär Co-allergi, utan samtidig kontaktallergi mot nickel eller krom, ses huvudsakligen bland hårdmetallarbetare och i glas- och porslinsindustrin. Fem procent av 853 hårdmetallarbetare i en fabrik var allergiska mot kobolt (30). Kontaktallergi för Co förekommer oftast samtidigt med kontaktallergi för andra metaller (nickel och/eller krom). Detta anses emellertid inte bero på korsreaktivitet utan på en blandad exponering, dvs. personen har blivit sensibiliserad även för nickel respektive krom (37, 61).  $\text{CoCl}_2$  har klassats som ett grad 3 allergen (högst: 5) i sensibiliseringstest på människa ("Human maximation test"), och som ett grad 5 allergen (högst: 5) i test på marsvin (Guinea Pig Maximisation Test, GPMT). Djuren reagerade inte på nickelsulfat eller kromat vilket överensstämmer med teorin om multipel sensibilisering snarare än korsreaktivitet mellan metallerna (60, 61, 112, 113). Enstaka fall av fotokontaktdermatit på grund av kobolt har beskrivits (89).

### *Sköldkörteln*

Co-terapi av patienter med anemi orsakade förstoring av sköldkörteln, förenat med en försämrad sköldkörtelfunktion. Doserna som gavs var 3000-4000  $\mu\text{g Co/kg/dag}$  under 3-7,5 månader (50). Minskningar av T3 och T4 i plasma, samt en ökning av TSH påvisades hos 82 arbetare som exponerades för 2-7700  $\mu\text{g Co/m}^3$



under 8 år (104). I motsats till detta konstaterades en ökning av T4, marginellt minskat T3 samt oförändrat TSH bland 25 porslinsmålare som exponerats för halvlösliga Co-Zn-silikater. Medelkoncentrationen av Co i urinen hos dessa arbetare var 1,17 µg/mmol kreatinin. Lufthalter på ca 50 µg/m<sup>3</sup> rapporterades, men vilka mät- och analysmetoder som använts angavs inte (87). Sammantaget är data gällande toxiska effekter på sköldkörteln av Co-exponering i yrkeslivet inkonklusiva.

#### *Kardiovaskulära systemet, blod och blodbildande organ*

Kardiomyopati påvisades bland storkonsumenter av öl efter att Co-klorid eller Co-sulfat hade tillsatts till ölet. Det uppskattade dagliga intaget var 6000-8000 µg Co. Noterbart är att patienter som behandlades med Co-klorid upp till 100 000 µg/dag inte utvecklade kardiomyopati. Alkoholintag samt dåligt näringshälsotillstånd (lågt proteinintag) kan ha bidragit till kardiomyopatin bland öldricken (65, 93). Kardiomyopati beskrevs också hos 2 arbetare som exponerats för höga halter damm från Co-innehållande malm (39) samt i några fall där inga exponeringsdata angavs (11, 46). Trettio hårdmetallarbetare som exponerats under 10-15 år hade en normal hjärtfunktion i vila. Hos hårdmetallarbetare med avvikande lung-röntgenfynd, minskade högerkammarens ejektionsfraktion vid ansträngning. Detta fynd var förmodligen sekundärt till lungfibros med tidig cor pulmonale (36, 93). Alexandersson och Atterhög jämförde 42 torrslipare, 43 våtslipare och 61 pulverhanterare med 126 kontroller. Medexponeringen för Co i grupperna var 10 µg Co/m<sup>3</sup> för både torr- och våtsliparna, 60 µg Co/m<sup>3</sup> för pulverhanterarna samt noll i kontrollgruppen. Endast våtsliparna hade ST- och T-sänkningar i EKG med en ökad frekvens ektopiska hjärtslag. De uppvisade ingen nedsatt lungfunktion. Man fann inga EKG-förändringar i de andra grupperna (3). De små EKG-förändringarna bland våtsliparna försvann efter 4 veckors semester (4).

Ingen ökad dödlighet av sjukdomar i cirkulationssystemet påvisades i en fransk kohortstudie bland Co-produktionsarbetare (födda i Frankrike), SMR=0,80; 95% KI 0,36-1,51 (73), samt i en kohortstudie bland 7459 hårdmetallarbetare, SMR=0,88; 95% KI 0,75-1,03 (74). Detta var i motsats till en svensk kohortstudie där ökad dödlighet från ischemisk hjärtsjukdom påvisades bland hårdmetallarbetare. Denna effekt konstaterades enbart i gruppen med högst exponering (upp till 11000 µg Co/m<sup>3</sup>) med mer än 10 års anställning och som hade dött mer än 20 år efter första exponeringen (16 fall mot 9,4 förväntade, SMR=1,69; 95% KI 0,96-2,75 (35). De beräknade oddskvoterna baserades på totalbefolkningen som referensgrupp.

Tidigare har Co använts terapeutiskt för att öka antalet röda blodkroppar, hemoglobin- och hematokritnivåerna. De orala doserna som gavs låg mellan 6200-12400 µg Co/dag under 12-30 veckor (26). I en tvärsnittsstudie bland 82 arbetare i ett Co-raffinaderi och 82 åldersmatchade kontroller, rapporterades en minskning av hematokrit- och hemoglobinvärdena som inte kunde förklaras av

författarna (104). Co ökar erythropoietinhalterna genom att simulera hypoxi (7, 33, 65).

Flera studier har visat att råttor, grisar och marsvin utvecklar kardiomyopati efter oral tillförsel av Co-salter. De administrerade doserna varierade mellan 3000 och 100 000  $\mu\text{g Co/kg/dag}$  under 3 dagar upp till 20 veckor. Resultatet antyder att tiamin- eller proteinbrist kan förvärra detta tillstånd (27). EKG-förändringar rapporterades hos minigrisar efter inhalationsexponering för 100  $\mu\text{g/m}^3$  Co-pulver under 3 månader. EKG-förändringarna var minskade QRS-komplex som tecken på nedsatt kammarkontraktilitet och T-vågsförändringar som tecken på repolarisationsstörningar (48).

Hanmöss (B6C3F1) inhalationsexponerades för koboltsulfatheptahydrat (median aerodynamiska diameter 1,5-1,8  $\mu\text{m}$ ), 3,0  $\text{mg/m}^3$  (motsvarande 630  $\mu\text{g Co/m}^3$ ) under 2 år. Arterit sågs i hjärta och njure (75).

#### *Optisk atrofi och dövhet*

Bilateral dövhet och försämrad syn rapporterades i en fallrapport där en 48-årig arbetare exponerats för Co-pulver, 50 timmar i veckan under 20 månader. Inga exponeringsmätningar angavs. Besvären försvann när han slutade arbetet. Synnedsättning (optisk atrofi) påvisades hos en patient som fått en total dos av 73 g  $\text{CoCl}_2$  under 3 år. Bilateral dövhet på grund av nervskador påvisades hos en patient som fått en daglig dos av 100 000  $\mu\text{g CoCl}_2$  under 6 månader. Fyra av 16 patienter som behandlades med  $\text{CoCl}_2$  klagade över tinnitus efter 4-16 veckors behandling. Effekten försvann efter avslutad behandling (69).

#### **Mutagenicitet, carcinogenicitet**

Den carcinogena potentialen hos Co och dess föreningar utvärderades av IARC 1991 (38). Den generella slutsatsen var att Co och Co-föreningar möjligen är cancerframkallande för människa (grupp 2B). Denna bedömning baserades på otillräckliga belegg för att anse ämnet cancerframkallande på människa och tillräckliga, begränsade eller otillräckliga (beroende på typen av koboltförening) belegg för att anse ämnet cancerframkallande i försöksdjur.

Bildandet av reaktiva syreradikaler (eng. reaktive oxygen species, ROS) är en gemensam mekanism för hur genotoxicitet kan orsakas av kobolt(II)-joner, koboltmetall och hårdmetall (Co och volframkarbid), och kobolt och koboltföreningar anses fungera som indirekta genotoxiska substanser på grund av detta. Co(II)-joner hämmar dessutom DNA-reparation. Vid bildning av reaktiva syreradikaler från metalliskt kobolt och hårdmetall oxideras Co till Co(II)-joner (68).

I en grupp (n= 78) arbetare som selekterats för tidigare kadmiumexponering, men som också exponerats för Co (medelluftnivå: 2,0  $\mu\text{g Co/m}^3$ , form av Co inte definierat) och bly, korrelerade nivåerna av DNA-SSB (enkelsträngsbrott) i enkärniga vita blodkroppar med Co-nivåerna i luft (personburen provtagning). Ökade nivåer av SSB registrerades vid Co-nivåer mellan 4-10  $\mu\text{g/m}^3$ . En hämmad reparationsaktivitet av DNA addukter (8-oxoguanin) i blod från dessa arbetare

rapporterades också, men refererades till som opublicerade data. Författarna drog slutsatsen att Co var den viktigaste faktorn, men att interaktioner med kadmium och/eller bly var sannolika (34).

### *Co-joner*

Intratrakeal administrering av Co-klorid till hamstrar orsakade oxidation av tiolgrupper vilket indikerar oxidativ stress (79). Intraperitonell administrering av Co(II)-joner till råttor gav oxidativa DNA-skador, orsakade av hydroxylradikaler, i kromatinet i njure, lever och lunga (44). Kromosomala förändringar påvisades även hos möss efter oral administrering av Co-klorid (82). DNA-skador har påvisats i humana lymfocyter som exponerats *in vitro* för icke-cytotoxiska koncentrationer av Co-klorid (21).

Inhalationsexponering för Co-sulfatheptahydrat hos råttor och möss under 13 veckor orsakade skivepitelmetaplasier i struphuvudet (13, 80). Co-sulfatheptahydrat studerades även i en 2-årig inhalationsstudie. Ett signifikant ökat antal alveolära/bronkiolära tumörer konstaterades både hos hanar och honor (råtta och mus) jämfört med kontroller. Antalet benigna, komplexa eller maligna feokromocytom var signifikant ökat i han- och honråttor. Den övergripande slutsatsen var att det finns vissa belägg för carcinogenicitet i hanråttor och klara belägg i honråttor och i han- och honmöss (14, 81). EU har klassificerat Co-klorid och sulfat som substanser som genom inandning kan orsaka cancer hos människa (Kategori 2 carcinogener) (68).

Sammanfattningsvis finns det belägg för att Co(II) har carcinogena effekter på djur. Inga belägg för genotoxicitet eller carcinogenicitet på människa finns tillgängliga.

### *Co-metall och Co-oxider*

Ingen ökning av genotoxiska biomarkörer i lymfocyter kunde påvisas bland 35 arbetare från Co-raffinaderier jämfört med matchade kontroller. Medel-exponeringen för Co var  $20 \mu\text{g Co}/\text{m}^3$  (20).

Två kohortstudier har utförts bland arbetare i en elektrokemisk fabrik som producerade Co och natrium. I den första studien (1950-1980) fann man ett signifikant överskott av lungcancer bland Co-producerande arbetare (SMR 4,66; 95% KI 1,46-10,64), men antalet fall var bara 4. Ingen hänsyn togs till rökning (76). I uppföljningsstudien (1981-1988) av samma författare kunde man inte bekräfta hypotesen om ett samband mellan lungcancer och Co-exponering (SMR 0,85; 95% KI 0,18-2,50). Ingen arbetare dog av lungcancer under uppföljningstiden. I utvärderingen av de 4 fallen i den första studien (som använt sjukjournaler för att bestämma antalet lungcancerfall), saknades dödsbevis för 1 av de 4 fallen. Detta betyder att det bara var 3 fall av lungcancer i den senare studien (73).

Sammanfattningsvis kan fastställas att epidemiologiska studier är otillräckliga för att bedöma den carcinogena potentialen hos Co-metall. Enligt IARC:s bedömning finns tillräckliga belägg för att Co(II)-oxid är cancerframkallande på försöksdjur samt otillräckliga belägg för att Co(II,III)-oxid är cancerframkallande

på försöksdjur (38). Ingen studie kunde hittas i litteratur publicerad efter IARC:s bedömning 1991, om Co-oxidens genotoxiska eller carcinogena egenskaper.

### *Hårdmetall*

Ingen ökad genotoxisk effekt påvisades i lymfocyter från 29 hårdmetallarbetare som exponerats för en medelkoncentration av Co på  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (20). Hyperplasi av typ II-pneumocyter påvisades bland patienter med svåra restriktiva lungfunktionsnedsättningar (9, 19). I en retrospektiv kohort (1951-1982) bland 3163 hårdmetallarbetare konstaterades en ökad dödlighet i lungcancer enbart bland arbetare som varit anställda mer än 10 år och som hade dött mer än 20 år efter påbörjad exponering (sju observerade fall mot 2,5 förväntade; SMR 2,78; 95% KI 1,11-5,72). Man fann inget dos-respons-samband (35). En ökad dödlighet i lungcancer konstaterades i en fransk uppföljningsstudie från 1956-1989 bland 709 hårdmetallarbetare (10 observerade fall, SMR 2,13; 95% KI 1,02-3,93). Denna ökning var störst bland arbetare som arbetat i områden där Co-exponeringen var högre än  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (6 observerade fall, SMR 5,03; 95% KI 1,85-10,95). Dödligheten i lungcancer kunde inte enbart förklaras av rökning (57). En utvidgning av denna studie till en kohort med 7459 arbetare från alla hårdmetallfabriker i Frankrike (under åren 1968 till 1991) visade återigen att dödligheten i lungcancer i denna kohort gränsade till en signifikant ökning (63 observerade fall, SMR 1,30; 95% KI 1,00-1,66). Dödligheten i lungcancer ökade något med tiden efter första anställningen. En fallkontrollstudie (61 fall och 180 kontroller) inom kohorten uppvisade en fördubbling av lungcancerrisken bland arbetare som exponerats för Co och volframkarbid om man bortsåg från exponeringen under de sista 10 åren (OR=1,93; 95% KI 1,03-3,62). Oddskvoten ökade med kumulativ exponering och med längden på exponering. Rökning kunde inte förklara överskottet av lungcancerfall (74). En historisk kohortstudie (117) gjordes i en av de städer som redan inkluderats i studien av Moulin *et al.* (74). Historiska anställningsformulär fanns tillgängliga i motsats till i studien av Moulin *et al.* som använde jobb-exponeringsmatriser. Studiens resultat (117) var i enighet med resultaten i studien av Moulin *et al.* (74).

De ovan nämnda mortalitetsstudierna stöder att hårdmetallpartiklar har en carcinogen effekt på människa.

### *Andra Co-föreningar*

I en retrospektiv kohortstudie bland 874 kvinnor som exponerats för  $65\text{-}8600 \mu\text{g Co}/\text{m}^3$  av en olöslig Co-aluminatfärg kunde ingen ökad incidens av lungcancer påvisas jämfört med 520 icke-exponerade kontroller (15, 108).

## Reproduktion

Studier av reproduktionstoxiska effekter hos människa orsakade av exponering för Co har inte påträffats.

I en 13-veckors inhalationsstudie exponerades möss av båda könen för aerosol innehållande koboltsulfat, 3, 10 eller 30 mg/m<sup>3</sup> (1,1, 4, 11 mg Co/m<sup>3</sup>), 6 timmar per dag, 5 dagar per vecka. Medelkroppsvikten hos möss som exponerats för 30 mg/m<sup>3</sup> var lägre än för kontrollerna genom hela studien och två av 10 hanar i denna grupp dog innan studien var slut. Spermierörligheten var lägre bland hanmöss vid alla de tre koncentrationer som testades, med ett dos-respons-samband, jämfört med oexponerade kontroller. Ett ökat antal onormala spermier och minskad testikel- och bitestikelvikt sågs hos mössen som exponerats för 30 mg/m<sup>3</sup>. Bland honmöss var längden på östruscykeln ökad i högdosgruppen (13). Råttor som exponerats på samma sätt uppvisade inga reproduktionstoxiska effekter (13).

Oralt administrerat koboltklorid till hanmöss resulterade i en minskad testikelvikt, minskad spermiekoncentration, försämrad spermierörlighet och onormala kärnor i spermatider (8, 18, 85). Försämrad implantation av befruktade ägg konstaterades när honmöss parades med koboltkloridbehandlade hanmöss (86). Koboltkloridkoncentrationen i dessa studier var 20 mg Co/kg bw per dag eller mer och råttorna behandlades under 10-14 veckor.

Dräktiga möss, råttor och kaniner sonmatades med koboltsulfat och effekten på fosterutvecklingen studerades av Szakmáry *et al.* (106). I möss och råttor resulterade behandlingen i en signifikant ökad frekvens av foster med försenad kropps- och skelettutveckling (hos råttor på ett dosberoende sätt). Några få avvikelser i det urogenitala systemet observerades i de behandlade grupperna. Även missbildningar i skelettet, i kraniet (möss) och i ryggraden (möss och råttor) rapporterades. Hos kaniner sågs inga missbildningar (106). Några slutsatser om ev. teratogena effekter av koboltsulfat i djurförsök kan inte dras pga. att studien innehåller fler motsägelsefulla och ofulständiga uppgifter, bl.a. om martenell toxicitet, dos-respons-samband och i datapresentation.

Inga embryotoxiska eller teratogena effekter på fostren rapporterades av Paternain *et al.* efter oral administrering av CoCl<sub>2</sub> till dräktiga råttor i doser upp till 100 mg/kg/dag, dag 6-15 av dräktigheten (84). En engångsinjektion av CoCl<sub>2</sub> (1,2 mg Co/kg bw på dag 8 av dräktigheten) i svansvenen på dräktiga möss visade att Co interfererade med skelettbenbildningen i fostren (116).

Lägre födelsevikt efter oral administrering av koboltsulfat till dräktiga råttor (25 mg Co/kg bw per dag, dag 1-21 av dräktigheten) jämfört med kontroller har rapporterats (106). Även en minskning av antalet ungar 5 dagar efter födseln samt sämre förmåga i ett simtest (dag 18 till 22 efter födseln) påvisades. Domingo *et al.* fann en lägre födelsevikt, en minskning av antalet ungar samt en dosberoende fördröjning av tillväxten hos levande ungar efter oral administrering av koboltklorid till dräktiga råttor (12, 24, 48 mg/kg bw per dag, från dag 14 av dräktigheten till dag 21 av diandet) (23).

## Dos-respons-samband/dos-effekt-samband

I tabell 4 och 5 presenteras inhalationsexponeringsdata på människa. Tabell 4 summerar effekterna av exponering för Co-metall, salter och oxider och tabell 5 ger en översikt av effekter efter exponering för Co i kombination med andra ämnen.

Irritativa effekter har visats efter exponering för damm innehållande Co. Arbetare i hårdmetallindustrin klagade över irritationer i ögon, näsa och hals vid en medalexponering på  $3 \mu\text{g Co/m}^3$  och diamantpolerare vid en medalexponering på  $15 \mu\text{g Co/m}^3$  (tabell 5).

Induktion av astma har rapporterats efter blandexponering av vattenlösligt Co och Co-metall liksom av hårdmetall vid en exponeringsnivå på  $10\text{-}50 \mu\text{g Co/m}^3$  (tabell 4 och tabell 5), men inga slutsatser om dosrespons-samband kan göras.

Interstitiell lungsjukdom rapporterades från hårdmetallsexponering och restriktiv lungfunktionsnedsättning påvisades bland våt slipare exponerade för medelhalter av Co på  $5,6 \mu\text{g/m}^3$  (tabell 5). I detta fall kan kylvätskan ha påverkat kobolts oxidationstal och/eller bidragit till en högre systemisk dos av kobolt via hudupptag.

En annan studie rapporterade en minskning av  $\text{FEV}_1$  och MMF bland (hårdmetall) slipare vid  $8 \mu\text{g Co/m}^3$ , men ingen minskning bland slipare vid  $3 \mu\text{g/m}^3$  (tabell 5). Båda grupperna exponerades för skärvätska.

En minskning av  $\text{FEV}_1$  och FVC har rapporterats bland diamantpolerare exponerade för  $15 \mu\text{g Co/m}^3$ , jämfört med slipare exponerade för  $5,3 \mu\text{g/m}^3$  (tabell 5).

En ökad risk för röntgenologiskt påvisbara lungförändringar ( $\geq 1/0$  enligt ILO-klassificeringen) rapporterades bland hårdmetallarbetare med en livstids-medalexponering på  $>100 \mu\text{g Co/m}^3$  jämfört med hårdmetallarbetare med en livstids-medalexponering på  $\leq 100 \mu\text{g Co/m}^3$  (tabell 5).

Inga epidemiologiska data finns tillgängliga för interstitiell lungsjukdom orsakad av volframkarbid utan Co. Däremot stöder djurstudier att en interaktion sker mellan volframkarbid och Co i utvecklingen av interstitiell lungsjukdom.

Ökade nivåer av DNA-skador (enkelsträngsbrott) har rapporterats bland arbetare som exponerats för  $4\text{-}10 \mu\text{g Co/m}^3$ , men interaktioner med kadmium och bly är sannolika.

Inhalationsstudier på djur tyder på alveolär inflammation, interstitiell fibros och EKG-förändringar vid en exponeringsnivå på  $100 \mu\text{g Co/m}^3$ , samt testikeltoxicitet (minskad spermierörlighet) vid  $1100 \mu\text{g Co/m}^3$  (tabell 6).

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för Co och Co-föreningar är irritation i ögon, näsa och hals. Detta konstaterades vid en medalexponering av Co på  $3 \mu\text{g Co/m}^3$ . Andra effekter på respirationssystemet uppkommer vid lite högre nivåer. Försämring av lungfunktionen kunde påvisas bland hårdmetallslipare vid  $5,6$  men inte vid  $3 \mu\text{g Co/m}^3$ . Co och Co-föreningar kan framkalla yrkesrelaterad

astma, men inga slutsatser om dosrespons-samband kan göras. Pneumokonios har associerats till exponering för hårdmetalldamm, vitalliumdamm och kombinerad exponering för diamant och koboltdamm. Flera studier rapporterar om en positiv interaktion mellan effekterna av Co-exponering och rökning (kronisk bronkit och försämrat FEV<sub>1</sub>).

Co är genotoxiskt, förmodligen genom en indirekt mekanism som involverar reaktiva syreradikaler. En genotoxisk potential *in vitro* har konstaterats för Co-joner och partiklar av metalliskt Co.

Det finns belägg för att Co-joner och Co-oxider är cancerframkallande i försöksdjur. En studie indikerar att inandning av hårdmetalldamm är carcinogent för människa.

Co och Co-föreningar är hudsensibiliserare. Hudexponering för hårdmetall och koboltchlorid kan resultera i ett signifikant systemiskt upptag av kobolt.

**Tabell 4.** Effekter på människa exponerade för Co-metall, oxider eller salter.

Lufthalt ( $\mu\text{g Co/m}^3$ )	Exponering/längd	Effekter	Ref.
fall 1: <6000-84000 fall 2: 64000-103000	Damm från Co- innehållande malm fall 1: 26 månader fall 2: 2 månader	Kardiomyopati hos 2 arbetare	39
10-50	Co-rostning, urlakning, packning vattenlösligt Co, Co metall; minst 6 månader, 2-4 timmar/dag, samt underhållsverksamhet i alla fabriker	Fall-kontrollstudie Åldersjusterade oddskvoter för astma 4,8 (95% KI: 2,0-11,7), 21 fall av astma, 55 slumpmässigt utvalda arbetare utan astma, 6 av 15 Co-arbetare med astma var positiva i ett provokationstest med CoCl <sub>2</sub> eller damm från Co-rostning	90
2-7700, 125 (geometriskt medelvärde) 70% >50 25% >500	Co-metall, oxider, salter; Medalexponeringstiden var 8 år (0,3-39,4 år)	Signifikant samband mellan nivån av aktuell exponering för Co (Co-luft och U-Co) och en minskning av FEV <sub>1</sub> /FVC-kvoten Inga tecken på lungfibros Minskade T3-, T4- och ökade TSH- halter i plasma (82 arbetare, 82 åldersmatchade kontroller)	104
4-10	Pigmenttillverkning, batteri arbete, återvinning av elektronik kadmium och bly exponering	DNA-skador (SSB)	34

**Tabell 5.** Effekter på människa exponerade för hårdmetalldamm, vitallium och diamantpoleringsdamm.

Lufthalt ( $\mu\text{g Co/m}^3$ )	Exponering/ längd	Effekter	Ref.
upp till 1600	Vitallium, 5 år eller mer	Minskat FVC och FEV <sub>1</sub> (37 arbetare, ingen kontrollgrupp)	95
45-272 (pulverhantering) 30-220 (pressning)	Hårdmetall, 13-14 år	Små avvikelser i lungröntgen Lägre FVC, FEV <sub>1</sub> , CO-diffusionskapacitet (425 arbetare, 88 kontroller från mekaniska verkstäder, varuhus och lastningsavdelningar)	70
4 fall av astma 18, 24, >31 respektive >1203 (medelvärden)	Hårdmetall, latensperiod 3 mån till 10 år	Arbetsrelaterad astma hos 18 arbetare (319 arbetare, ingen kontrollgrupp)	55
$\geq 100$ ”livstids-medel- exponering”	Hårdmetall latens >10 år	Den relativa oddskvoten för avvikande lungröntgen ( $\geq 1/0$ ) var 5,1, jämfört med livstids- medel-exponering $\leq 100 \mu\text{g Co/m}^3$	101
AM: 60	Hårdmetall, 7-11 år	Minskning av FEV <sub>1</sub> , FEV% och MMF jämfört med parade kontroller (63 arbetare, 63 kontroller). Minskning av FVC, FEV <sub>1</sub> , och MMF under arbetsveckan (73 arbetare)	2
0,7-43 AM: 15	Diamant- poleringsdamm från Co- innehållande slipskivor	Irritation i ögon, näsa och hals Minskning av FEV <sub>1</sub> och FVC (oförändrad kvot) jämfört med en lägre exponerad grupp (92 arbetare)	78
2-34 AM: 10	Hårdmetall, våtslipning, 7-10 år	ST- och T-sänkningar i EKG och ökad frekvens av ektopiska hjärtslag	3
AM 8	Hårdmetall 7-11 år	Minskat FEV <sub>1</sub> och MMF mellan måndag morgon och fredag eftermiddag, hosta med el. utan slem, tryckkänsla i bröstet, andfåddhet (67 arbetare)	2
5,6 (beräknad vid våtslipning)	Hårdmetall, medelxponering s-tid: 6,9 år (0,5-22 år)	Hosta, slem och pipande andning Minskat FEV <sub>1</sub> och FVC (118 arbetare, antal kontroller [buss mekaniker] är inte angivet)	47
AM 3	Hårdmetall 7-11 år	Ingen effekt på FEV <sub>1</sub> och MMF mellan måndag morgon och fredag eftermiddag (32 arbetare)	2
AM 3		Irritation i ögon, näsa och hals (44 arbetare och 44 kontroller)	2

AM: Aritmetiskt medelvärde

”livstids-medel-exponering”: kumulativ Co-exponering dividerat med total exponeringstid



**Tabell 6.** Effekter vid inhalationsstudier på djur.

Koncentration ( $\mu\text{g Co/m}^3$ )	Exponering/ längd	Art	Effekter	Ref.
400 eller 2000	Co-klorid 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 14-16 veckor	kaniner (hanar)	Ökat antal makrofager i högdos- gruppen Ökad lysozymaktivitet och oxidativ metabolism i makrofager i båda dosgrupperna	41
8000	Co(II)oxid 7 timmar/dag, 5 dagar/vecka, från 2 mån ålder till naturlig död, upp till 22 månader	hamster	Interstitiell pneumonit, diffus granulomtös pneumoni, fibros av alveolarsepta	114
11000	Co-sulfat 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 13 veckor	möss	Minskad testikel- och bitestikelvikt Ökning av onormal spermier Förlängd östruscykel	13
1100			Minskad spermierörlighet	
11000	Co-sulfat 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 13 veckor	råtta	Regeneration av bronkioler och septal- och peribronkiolfibros	13
1100			Lunginflammation	
630	Co-sulfat	möss (hanar)	Arterit i hjärta och njure	75
400			Histiocytära infiltrat	
100	Co-metallpartiklar, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 3 månader	minigris	EKG-förändringar	48
100	Co-sulfat 6 timme per dag, 5 dagar/vecka, 104 vecka	råtta	Alveolär inflammation, interstitiell fibros	14, 81

## Referenser

1. Alexandersson R, Bergman K. *Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. I. Undersökning över expositionsförhållandena i hårdmetallindustri*. Arbete och Hälsa 1978;20:1-25. Arbetarskyddsverket, Solna.
2. Alexandersson R. *Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. II. Reaktionen i andningsorganen vid olika grad av exposition i hårdmetallindustri*. Arbete och Hälsa 1979;2:1-34. Arbetarskyddsverket, Solna.
3. Alexandersson R, Atterhög J-H. *Undersökningar över effekter av exposition för kobolt: VII. Hjärteffekter av exposition i svensk hårdmetallindustri*. Arbete och Hälsa 1980;9:1-21. Arbetarskyddsverket, Solna.
4. Alexandersson R, Atterhög J-H. *EKG-förändringar hos koboltexponerade våtslipare före och efter arbetsuppehåll*. Arbete och Hälsa 1983;18:1-15. Arbetarskyddsverket, Solna.
5. Alexandersson R, Lidums V. *Undersökningar över effekter av exposition för kobolt IV. Koboltkoncentrationen i blod och urin som expositionsindikator*. Arbete och Hälsa 1979;8:1-23. Arbetarskyddsverket, Solna.
6. Alexandersson R, Randma E. *Effekter av exponering för kobolt i hårdmetallindustrin. En 5-årsuppföljning*. Arbete och Hälsa 1986;27:1-19. Arbetarskyddsverket, Solna.
7. Alippi RM, Boyer P, Leal T, Barcelo AC, Martinez MP, Bozzini CE. Higher erythropoietin secretion in response to cobaltous chloride in post-hypoxic than in hypertransfused polycythemic mice. *Haematologica* 1992;77:446-449.
8. Andersen MB, Pedigo NG, Katz RP, George WJ. Histopathology of testes from mice chronically treated with cobalt. *Reprod Toxicol* 1992;6:41-50.
9. Anttila S, Sutinen S, Paananen M, Kreuz KE, Sivonen SJ, Grekula A, Alapieti T. Hard metal lung disease: a clinical, histological, ultrastructural and X-ray microanalytical study. *Eur J Respir Dis* 1986;69:83-94.
10. Bailey M, Kreyling W, Andre S, Batchelor A, Collier C, Drosselmeyer E, Ferron G, Foster P, Haider B, Hodgson A, Masse R, Metivier H, Morgan A, Muller H-L, Patrick G, Pearman I, Pickering S, Ramsden D, Stirling C, Talbot R. An interspecies comparison of the lung clearance of inhaled monodisperse cobalt oxide particles – Part 1: objectives and summary results. *J Aerosol Sci* 1989;20:169-188.
11. Barborik M, Dusek J. Cardiomyopathy accompanying industrial cobalt exposure. *Br Heart J* 1972;34:113-116.
12. Bouman AA, Platenkamp AJ, Posma FD. Determination of cobalt in urine by flameless atomic absorption spectroscopy. Comparison of direct analysis using Zeeman background correction and indirect analysis using extraction in organic solution. *Ann Clin Biochem* 1986;23:346-350.
13. Bucher JR, Elwell MR, Thompson MB, Chou BJ, Renne R, Ragan HA. Inhalation toxicity studies of cobalt sulfate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1990;15:357-372.
14. Bucher JR, Hailey JR, Roycroft JR, Haseman JK, Sills RC, Grumbein SL, Mellick PW, Chou BJ. Inhalation toxicity and carcinogenicity studies of cobalt sulfate. *Toxicol Sci* 1999;49:56-67.
15. Christensen JM, Poulsen OM. A 1982-1992 surveillance programme on Danish pottery painters. Biological levels and health effects following exposure to soluble or insoluble cobalt compounds in cobalt blue dyes. *Sci Total Environ* 1994;150:95-104.
16. Christensen JM, Poulsen OM, Thomsen M. A short-term cross-over study on oral administration of soluble and insoluble cobalt compounds: sex differences in biological levels. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:233-240.

17. Coates EO, Watson JH. Diffuse interstitial lung disease in tungsten carbide workers. *Ann Intern Med* 1971;75:709-716.
18. Corrier DE, Mollenhauer HH, Clark DE, Hare MF, Elissalde MH. Testicular degeneration and necrosis induced by dietary cobalt. *Vet Pathol* 1985;22:610-616.
19. Davison AG, Haslam PL, Corrin B, Coutts, II, Dewar A, Riding WD, Studdy PR, Newman-Taylor AJ. Interstitial lung disease and asthma in hard-metal workers: bronchoalveolar lavage, ultrastructural, and analytical findings and results of bronchial provocation tests. *Thorax* 1983;38:119-128.
20. De Boeck M, Lardau S, Buchet JP, Kirsch-Volders M, Lison D. Absence of significant genotoxicity in lymphocytes and urine from workers exposed to moderate levels of cobalt-containing dust: a cross-sectional study. *Environ Mol Mutagen* 2000;36:151-60.
21. De Boeck M, Lison D, Kirsch-Volders M. Evaluation of the in vitro direct and indirect genotoxic effects of cobalt compounds using the alkaline comet assay. Influence of interdonor and interexperimental variability. *Carcinogenesis* 1998;19:2021-2029.
22. Demedts M, Gheysens B, Nagels J, Verbeken E, Lauweryns J, van den Eeckhout A, Lahaye D, Gyselen A. Cobalt lung in diamond polishers. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:130-135.
23. Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. Effects of cobalt on post natal development and late gestation in rats upon oral administration. *Rev Esp Fisiol* 1985;41:293-298.
24. Donaldson J. Cobalt and cobalt compounds. In Gerhartz W, Yamamoto Y, Campbell F, Pfeifferkorn R, Rousanville J, eds. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 5th ed. Weinheim: VCH-verlag, 1986:281-313.
25. Einarsson O, Eriksson E, Lindstedt G, Wahlberg JE. Dissolution of cobalt from hard metal alloys by cutting fluids. *Contact Dermatitis* 1979;5:129-132.
26. Elinder C, Friberg L. Cobalt. In: Friberg L, Nordberg G, Vouk V, eds. *Handbook on the Toxicology of metals*. 2 ed. Amsterdam: Elsevier, 1986:211-232.
27. Evans P, Fairhurst S, Champion K. Cobalt and cobalt compounds. Health and Safety Executive. *Toxicity review* 1991;29:1-31.
28. Ferioli A, Roi R, Alessio L, ed. *Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals*. Commission of the European Communities; dir. Gen Information Market and Innovation, Luxembourg, 1987.
29. Ferri F, Candela S, Bedogni L, Piccinini R, Sala O. Exposure to cobalt in the welding process with stellite. *Sci Total Environ* 1994;150:145-147.
30. Fischer T, Rystedt I. Cobalt allergy in hard metal workers. *Contact Dermatitis* 1983;9:115-121.
31. Gennart JP, Lauweryns R. Ventilatory function of workers exposed to cobalt and diamond containing dust. *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62:333-336.
32. Gheysens B, Auwerx J, Van den Eeckhout A, Demedts M. Cobalt-induced bronchial asthma in diamond polishers. *Chest* 1985;88:740-744.
33. Goldwasser E, Jacobson L, Fried W. Studies on erythropoiesis, V. The effect of cobalt on the production of erythropoietin. *Blood* 1958;13:55-60.
34. Hengstler JG, Blom-Audorff UB, Faldum A, Janssen K, Reifnath M, Götte W, Jung D, Mayer-Popken O, Fuchs J, Gebhard S, Beinfait HG, Schlink K, Dietrich C, Faust D, Epe B, Oesch F. Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected. *Carcinogenesis* 2003;24:63-73.
35. Hogstedt C, Alexandersson R. *Dödsorsaker hos hårdmetallarbetare*. Arbete och Hälsa 1990;21:1-26. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
36. Horowitz SF, Fischbein A, Matza D, Rizzo JN, Stern A, Machac J, Solomon SJ. Evaluation of right and left ventricular function in hard metal workers. *Br J Ind Med* 1988;45:742-746.

37. Hostynek JJ, Hinz RS, Lorence CR, Price M, Guy RH. Metals and the skin. *Crit Rev Toxicol* 1993;23:171-235.
38. IARC. Cobalt and cobalt compounds. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 52. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1991;52:362-487.
39. Jarvis JQ, Hammond E, Meier R, Robinson C. Cobalt cardiomyopathy. A report of two cases from mineral assay laboratories and a review of the literature. *J Occup Med* 1992;34:620-626.
40. Jensen AA, Tuchsén F. Cobalt exposure and cancer risk. *Crit Rev Toxicol* 1990;20:427-437.
41. Johansson A, Lundborg M, Wiernik A, Jarstrand C, Camner P. Rabbit alveolar macrophages after long-term inhalation of soluble cobalt. *Environ Res* 1986;41:488-496.
42. Jordan CM. Memory deficits and industrial toxicant exposure: a comparative study of hard metal, solvent and asbestos workers. *Intern J Neuroscience* 1997;90:113-128.
43. Kanerva L, Jolanki R, Estlander T, Alanko K, Savela A. Incidence rates of occupational allergic contact dermatitis caused by metals. *Am J Contact Dermat* 2000;11:155-160.
44. Kasprzak K, Zastawny T, North S, Riggs C, Diwan B, Rice J, Dizdaroglu M. Oxidative DNA base damage in renal, hepatic and pulmonary chromatin of rats after intraperitoneal injection of cobalt(II) acetate. *Chem Res Toxicol* 1994;7:329-335.
45. Kempf E, Pfeiffer W. Gesundheitsfahren durch Staube im Dentallabor. *Arbeitsmed Sozialmed Praventivmed* 1987;22:13-18.
46. Kennedy A, Dornan JD, King R. Fatal myocardial disease associated with industrial exposure to cobalt. *Lancet* 1981;1:412-414.
47. Kennedy SM, Chan-Yeung M, Marion S, Lea J, Teschke K. Maintenance of stellite and tungsten carbide saw tips: respiratory health and exposure-response evaluations. *Occup Environ Med* 1995;52:185-191.
48. Kerfoot EJ, Fredrick WG, Domeier E. Cobalt metal inhalation studies on miniature swine. *Am Ind Hyg Assoc J* 1975;36:17-25.
49. Kipling M. *Cobalt*. London: Academic Press, 1980:133-153.
50. Kriss JP, Carnes WH. Hypothyroidism and thyroid hyperplasia in patients treated with cobalt. *JAMA* 1955;157:117-121.
51. Kumagai S, Kusaka Y, Goto S. Cobalt exposure level and variability in the hard metal industry of Japan. *Am Ind Hyg Assoc J* 1996;57:365-369.
52. Kusaka Y, Fujimura N, Morimoto K. Hard metal disease: epidemiology and pathogenesis. In: Kobayashi S, Bellanti J, eds. *Advances in asthmology*. Amsterdam: Excerpta medica, 1991:271-276.
53. Kusaka Y, Ichikawa Y, Shirakawa T, Goto S. Effect of hard metal dust on ventilatory function. *Br J Ind Med* 1986;43:486-489.
54. Kusaka Y, Iki M, Kumagai S, Goto S. Decreased ventilatory function in hard metal workers. *Occup Environ Med* 1996;53:194-199.
55. Kusaka Y, Yokoyama K, Sera Y, Yamamoto S, Sone S, Kyono H, Shirakawa T, Goto S. Respiratory diseases in hard metal workers: an occupational hygiene study in a factory. *Br J Ind Med* 1986;43:474-485.
56. Lasfargues G, Lardot C, Delos M, Lauwerys R, Lison D. The delayed lung responses to single and repeated intratracheal administration of pure cobalt and hard metal powder in the rat. *Environ Res* 1995;69:108-121.
57. Lasfargues G, Wild P, Moulin JJ, Hammon B, Rosmorduc B, Rondeau du Noyer C, Lavandier M, Moline J. Lung cancer mortality in a French cohort of hard-metal workers. *Am J Ind Med* 1994;26:585-595.
58. Leghissa P, Ferrari MT, Piazzolla S, Caironi M, Parigi PC, Lebbolo E. Cobalt exposure evaluation in dental prostheses production. *Sci Total Environ* 1994;150:253-257.

59. Levin J-O. *Principer och metoder för provtagning och analys av ämnen på listan över hygieniska gränsvärden*. Arbete och Hälsa 2000;23:1-73. Arbetslivsinstitutet, Solna.
60. 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.
61. Lidén C, Bruze M, Menné T. Metals. In: R.J.G. Rycroft, T. Menné, P.J. Frosch and J.-P. Lepoittevin, eds. *Textbook of Contact Dermatitis*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2001:961-966.
62. Linna A, Oksa P, Palmros P, Roto P, Laippala P, Uitti J. Respiratory health of cobalt production workers. *Am J Ind Med* 2003;44:124-132.
63. Linnainmaa M, Kangas J, Kalliokoski P. Exposure to airborne metals in the manufacture and maintenance of hard metal and stellite blades. *Am Ind Hyg Assoc J* 1996;57:196-201.
64. Linnainmaa M, Kiilunen M. Urinary cobalt as a measure of exposure in the wet sharpening of hard metal and stellite blades. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:193-200.
65. Lison D. Human toxicity of cobalt-containing dust and experimental studies on the mechanism of interstitial lung disease (hard metal disease). *Crit Rev Toxicol* 1996;26:585-616.
66. Lison D. Lung fibrosis reported in a dental technician. *Aihaj* 2000;61:158-159.
67. Lison D, Buchet JP, Swennen B, Molders J, Lauwerys R. Biological monitoring of workers exposed to cobalt metal, salt, oxides, and hard metal dust. *Occup Environ Med* 1994;51:447-50.
68. Lison D, De Boeck M, Verougstraete V, Kirsch-Volders M. Update on the genotoxicity and carcinogenicity of cobalt compounds. *Occup Environ Med* 2001;58:619-625.
69. Meecham HM, Humphrey P. Industrial exposure to cobalt causing optic atrophy and nerve deafness: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:374-375.
70. Meyer-Bisch C, Pham QT, Mur JM, Massin N, Moulin JJ, Teculescu D, Carton B, Pierre F, Baruthio F. Respiratory hazards in hard metal workers: a cross sectional study. *Br J Ind Med* 1989;46:302-309.
71. Midtgård U, Binderup ML. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 114. Cobalt and cobalt compounds*. Arbete och Hälsa 1994;39:1-66. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
72. Morgan LG. A study into the health and mortality of men exposed to cobalt and oxides. *J Soc Occup Med* 1983;33:181-186.
73. Moulin JJ, Wild P, Mur JM, Fournier-Betz M, Mercier-Gallay M. A mortality study of cobalt production workers: an extension of the follow-up. *Am J Ind Med* 1993;23:281-288.
74. Moulin JJ, Wild P, Romazini S, Lasfargues G, Peltier A, Bozec C, Deguerry P, Pellet F, Perdrix A. Lung cancer risk in hard-metal workers. *Am J Epidemiol* 1998;148:241-248.
75. Moyer CF, Kodavanti UP, Haseman JK, Costa DL, Nyska A. Systemic vascular disease in male B6C3F1 mice exposed to particulate matter by inhalation: studies conducted by the National Toxicology Program. *Toxicol Pathol* 2002;30:427-434.
76. Mur JM, Moulin JJ, Charruyer-Seinerra MP, Lafitte J. A cohort mortality study among cobalt and sodium workers in an electrochemical plant. *Am J Ind Med* 1987;11:75-81.
77. Nayebzadeh A, Dufresne A, Harvie S, Bégin R. Mineralogy of Lung tissue in dental laboratory technicians' pneumoconiosis. *Am Ind Hyg Assoc J* 1999;60:349-353.
78. Nemery B, Casier P, Roosels D, Lahaye D, Demedts M. Survey of cobalt exposure and respiratory health in diamond polishers. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:610-616.
79. Nemery B, Lewis CP, Demedts M. Cobalt and possible oxidant-mediated toxicity. *Sci Total Environ* 1994;150:57-64.
80. NTP (National Toxicology Program). *TOX-5, Toxicity studies of cobalt sulfate heptahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)(CAS No. 10026-24-1)*. Springfield, VA: National Institutes of health and human services, 1991.

81. NTP (National Toxicology Program). *Toxicology and carcinogenesis; studies of cobalt sulfate heptahydrate (CAS NO. 10026-24-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)*. NIH Publication No 98-3961 NTP TR 471 (1998) 1-12.
82. Palit S, Sharma A, Talukder G. Chromosomal aberrations induced by cobaltous chloride in mice in vivo. *Biol Trace Elem Res* 1991;29:139-145.
83. Palmén N. *Criteria Document for Swedish Occupational Standards. Cobalt and cobalt compounds*. Kommer att publiceras i Arbete och Hälsa år 2005.
84. Paternain JL, Domingo JL, Corbella J. Developmental toxicity of cobalt in the rat. *J Toxicol Environ Health* 1988;24:193-200.
85. Pedigo NG, George WJ, Anderson MB. Effects of acute and chronic exposure to cobalt on male reproduction in mice. *Reprod Toxicol* 1988;2:45-53.
86. Pedigo NG, Vernon MW. Embryonic losses after 10-week administration of cobalt to male mice. *Reprod Toxicol* 1993;7:111-116.
87. Prescott E, Netterstrom B, Faber J, Hegedus L, Suadicani P, Christensen JM. Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:101-104.
88. Raffn E, Mikkelsen S, Altman DG, Christensen JM, Groth S. Health effects due to occupational exposure to cobalt blue dye among plate painters in a porcelain factory in Denmark. *Scand J Work Environ Health* 1988;14:378-384.
89. Romaguera C, Lecha M, Grimalt F, Muniesa AM, Mascaro JM. Photocontact dermatitis to cobalt salts. *Contact Dermatitis* 1982;8:383-388.
90. Roto P. Asthma, symptoms of chronic bronchitis and ventilatory capacity among cobalt and zinc production workers. *Scand J Work Environ Health* 1980;6:1-49.
91. Scansetti G, Botta GC, Spinelli P, Reviglione L, Ponzetti C. Absorption and excretion of cobalt in the hard metal industry. *Sci Total Environ* 1994;150:141-144.
92. Scansetti G, Lamon S, Talarico S, Botta GC, Spinelli P, Sulotto F, Fantoni F. Urinary cobalt as a measure of exposure in the hard metal industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;57:19-26.
93. Seghizzi P, D'Adda F, Borleri D, Barbic F, Mosconi G. Cobalt cardiomyopathy. A critical review of literature. *Sci Total Environ* 1994;150:105-109.
94. Selden A, Sahle W, Johansson L, Sorenson S, Persson B. Three cases of dental technician's pneumoconiosis related to cobalt-chromium-molybdenum dust exposure. *Chest* 1996;109:837-842.
95. Seldén AI, Persson B, Bornberger-Dankvardt SI, Winstrom LE, Bodin LS. Exposure to cobalt chromium dust and lung disorders in dental technicians. *Thorax* 1995;50:769-772.
96. Seldén AI, Berg P, Bryngelsson IL, Rodushkin I. Cobalt biomonitoring - a useful tool in occupational health. *26th International Congress on Occupational Health*. Singapore 27th August-1st September 2000:639 (Abstract No. PS 5:66).
97. Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, Goto S, Kato M, Heki S, Morimoto K. Occupational asthma from cobalt sensitivity in workers exposed to hard metal dust. *Chest* 1989;95:29-37.
98. Sjögren I, Hillerdal G, Andersson A, Zetterström O. Hard metal lung disease: importance of cobalt in coolants. *Thorax* 1980;35:653-659.
99. Smith T, Edmonds CJ, Barnaby CF. Absorption and retention of cobalt in man by whole-body counting. *Health Phys* 1972;22:359-367.
100. Sorbie J, Olatunbosun D, Corbett WE, Valberg LS. Cobalt excretion test for the assessment of body iron stores. *Can Med Assoc J* 1971;104:777-782.
101. Sprince NL, Oliver LC, Eisen EA, Greene RE, Chamberlin RI. Cobalt exposure and lung disease in tungsten carbide production. A cross-sectional study of current workers. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1220-1226.

102. Stebbins AI, Horstman SW, Daniell WE, Atallah R. Cobalt exposure in a carbide tip grinding process. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992;53:186-192.
103. Suvorov I, Cekunova M. Cobalt, alloys and compounds. In: Parmeggiani L, ed. *Encyclopedia of occupational health and safety*. 3rd ed. Geneva: International Labour Organization, 1983:493-495.
104. Swennen B, Buchet JP, Stanescu D, Lison D, Lauwerys R. Epidemiological survey of workers exposed to cobalt oxides, cobalt salts, and cobalt metal. *Br J Ind Med* 1993;50:835-842.
105. Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 4. Kobolt. Arbetet och Hälsa* 1983;35:49-56. Arbetskyddsverket, Solna.
106. Szakmary E, Ungvary G, Hudak A, Tatrai E, Naray M, Morvai V. Effects of cobalt sulfate on prenatal development of mice, rats, and rabbits, and on early postnatal development of rats. *J Toxicol Environ Health* 2001;62:367-386.
107. Teschke K, Marion S, van Zuylen M, Kennedy S. Maintenance of stellite and tungsten carbide saw tips: determinants of exposure to cobalt and chromium. *Am Ind Hyg Assoc J* 1995;56:661-669.
108. Tuchsén F, Jensen MV, Villadsen E, Lyngé E. Incidence of lung cancer among cobalt-exposed women. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:444-450.
109. van den Oever R, Roosels D, Douwen M, Vanderkeel J, Lahaye D. Exposure of diamond polishers to cobalt. *Ann Occup Hyg* 1990;34:609-614.
110. Verhamme EN. Contribution to the evaluation of the toxicity of cobalt. *Cobalt* 1973;2:29-32.
111. Wahlberg JE. Percutaneous absorption of sodium chromate ( $^{51}\text{Cr}$ ), cobaltous ( $^{58}\text{Co}$ ), and mercuric ( $^{203}\text{Hg}$ ) chlorides through excised human and guinea pig skin. *Acta Derm Venereol* 1965;45:415-426.
112. Wahlberg JE, Boman A. Sensitization and testing of guinea pigs with cobalt chloride. *Contact Dermatitis* 1978;4:128-132.
113. Wahlberg JE, Lidén C. Cross-reactivity patterns of cobalt and nickel studied with repeated open applications (ROATs) to the skin of guinea pigs. *Am J Contact Dermat* 2000;11:42-48.
114. Wehner AP, Busch RH, Olson RJ, Craig DK. Chronic inhalation of cobalt oxide and cigarette smoke by hamsters. *Am Ind Hyg Assoc J* 1977;38:338-346.
115. White MA. A comparison of inductively coupled plasma mass spectrometry with electrothermal atomic absorption spectrophotometry for the determination of trace elements in blood and urine from non occupationally exposed populations. *J Trace Elem Med Biol* 1999;13:93-101.
116. Wide M. Effect of short-term exposure to five industrial metals on the embryonic and fetal development of the mouse. *Environ Res* 1984;33:47-53.
117. Wild P, Perdrix A, Romazini S, Moulin JJ, Pellet F. Lung cancer mortality in a site producing hard metals. *Occup Environ Med* 2000;57:568-573.
118. Windholz M, ed. *The Merck index*, 9th ed. Rahway, NJ: Merck and Co Inc, 1976.

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Syntetiska oorganiska fibrer

**2003-12-03**

Underlaget uppdaterar tidigare vetenskapligt underlag från 1988 (60). Kriteriegruppen har även tidigare avgivit underlag om syntetiska oorganiska fibrer 1982 (52). En del ord, begrepp och synonymer som används inom fiberområdet redovisas i bilaga 1 och internationella klassificeringar redovisas i bilaga 2.

### **Klassificering av syntetiska oorganiska fibrer**

Syntetiskt framställda fibrer av mineraliskt ursprung, syntetiska mineralfibrer (SMF), har internationellt sammanförts under beteckningen Man-Made Mineral Fibres (MMMMF), vilka kan förekomma i såväl icke-kristallina som kristallina former. Ibland används begreppet Man-Made Vitreous Fibres (MMVF) där vitreous anger att de fibrer man avser är glasartade dvs. har en icke-kristallin struktur. Till MMVF hör de stora produktkategorierna kontinuerliga fibrer, slaggull, glasull, stenull, eldfasta keramiska fibrer och specialfibrer. I Sverige har man ur arbetarskyddssynpunkt infört beteckningen ”syntetiska oorganiska fibrer”, vilket omfattar alla sådana fibrer, även keramiska fibrer som inte är silikatfibrer, t.ex. aluminiumoxidfibrer, och vissa fibrer med kristallin struktur, t.ex. syntetiska grafitfibrer.

De *glasartade syntetiska oorganiska fibrerna* omfattar fibrer framställda av smält glas, slagg, sten (diabas/basalt) eller kaolinlera (alternativt aluminiumoxid och kvarts) via olika fibreringsprocesser. Beroende på framförallt utgångsmaterialet, fiberalstringsmetoden, fiberegenskaperna och användningsområdet skiljer man på ”kontinuerliga fibrer”, ”mineralullsfibrer (glas, sten och slagg)”, ”eldfasta keramiska fibrer” och ”specialfibrer”. Med kontinuerliga fibrer avses glasfibrer av en viss diameter dragna via munstycken från en glassmälta. Kontinuerliga fibrer är normalt grövre än  $6\ \mu\text{m}$  och inte tunnare än  $3\ \mu\text{m}$ . Glasull, stenull och slaggull går ofta under samlingsnamnet mineralull eller isolerull och de icke-kristallina fibrerna från dessa produkter brukar i Sverige gå under den gemensamma beteckningen mineralullsfibrer. Med eldfasta keramiska fibrer (eng. refractory ceramic fibres [RCF]) avses fibermaterial, som framställts från en smälta av aluminiumsilikat. Dessa fibrer används bl.a. som ersättningsmaterial för asbest i olika högtemperaturapplikationer. När de icke-kristallina eldfasta keramiska fibrerna (aluminiumsilikatfibrer) utsätts för höga temperaturer sker förändringar i atomstrukturen och nya kristallina former kan bildas. Vid ca  $1000^\circ\text{C}$  bildas mullit



(kristallint aluminumsilikat) och över ca 1080°C börjar även kristobalit (kristallin kisel-dioxid) att bildas. Denna omvandling når sitt maximum vid ca 1200°C. Över 1200°C förblir mullitandelen relativt konstant medan kristobaliten successivt sönderfaller när temperaturen stiger till 1400°C (38, 39, 48). Kristobalit-omvandlingen sker dessutom långsammare än mullit-omvandlingen (84). Med specialfibrer (eng. special-purpose glass fibres) avses i först hand vissa finfibriga glasfibrer (s.k. mikrofibrer), som används för mycket speciella ändamål, t.ex. i filter. Det finns även grövre specialfibrer men användningen av dessa är mycket begränsad.

Kemikalieinspektionen har tillämpat EGs klassificering (25) och definierat de syntetiska glasartade oorganiska fibrerna, som silikatfibrer med slumpvis fiberorientering och en kemisk sammansättning där halten oxider av alkalimetaller och alkaliska jordartsmetaller för mineralullsfibrer är mer än 18 vikts-% och för eldfasta keramiska fibrer samt specialfibrer är lika med eller mindre än 18 vikts-% (50). IPCS (International Program for Chemical Safety) (44) har gått något längre och delat in de glasartade syntetiska oorganiska fibrerna i 9 olika kategorier baserat på kemi (totalhalt av alkaliska metalloxider och jordartsmetaller), fiberorientering (parallellorientering eller slumpvis orientering) samt mer, alternativt mindre, än 1 vikts-% av olika ur hälsosynpunkt relevanta fiberfraktioner. Aktuella fiberfraktioner är för kontinuerliga fibrer < 4  $\mu\text{m}$  i diameter och för övriga syntetiska oorganiska fibrer, fraktionerna < 3  $\mu\text{m}$  respektive < 1  $\mu\text{m}$  i diameter. För såväl grova som fina specialfibrer anger IPCS intervallet 2–18 vikts-% alkaliska metalloxider och jordartsmetaller, men tillägger att fina specialfibrer av glas också kan förekomma med ett innehåll av alkaliska metalloxider och jordartsmetaller överstigande 18 vikts-%. I bilaga 1 har kemikalieinspektionens indelning av de syntetiska oorganiska fibrerna tillämpats.

Det finns ett flertal olika *kristallina oorganiska syntetiska fibrer* men här behandlas endast kiselkarbid (SiC) eftersom denna särskilt uppmärksammas toxikologiskt. Kiselkarbid, som kan förekomma både i partikulär och fibrös form, framställs genom upphettning av kvartssand, koks, grafit, sågspån och risskal i elektriska smältugnar. Den fibrösa formen av kiselkarbid kan uppträda som ”whiskers”, dvs. mycket fina enkristallfibrer av samma storleksordning som asbestfibrer och som dessutom är mycket svårlosliga. Som handelsvara förekommer kiselkarbid under varubeteckningar som Carborundum, Crystalon, Carbonite m.m.

## **Fiberkaraktistika och fiberdefinitioner**

### *Fibrers biologiska aktivitet*

Fibrernas längd och diameter och därmed sammanhängande förmåga att tränga in i andningsorgan och lungvävnad samt fibrernas motståndskraft att förbli i lungvävnad utan att lösas upp eller borttransporteras av lungvävnadens försvarsmekanismer (hög biopersistens), anses allmänt vara de viktigaste faktorerna i bedömningen av fibrers toxiska egenskaper.

Det är välbekant att fibrer med en diameter understigande  $3 \mu\text{m}$  är respirabla, dvs. de kan deponeras i lungorna. Respirabla fibrer längre än  $8 \mu\text{m}$  med hög biopersistens anses besitta hög biologisk aktivitet och därmed också toxicitet. Det bör observeras att fibrers biologiska egenskaper och toxicitet inte enbart är en fråga om fibrernas diameter och längd. Egenskaper som kemisk sammansättning, ytaktivitet och ämnen eller partiklar som transporteras av fibrerna in i andningsvägarna kan också ha betydelse. Till skillnad från asbest spjälkas inte de syntetiska glasartade fibrerna longitudinellt dvs. de ger inte upphov till flera tunnare fibrer vid hantering. Däremot kan de gå av på tvären varvid kortare fibrer bildas. Normalt dammar inte mineralullsprodukter lika kraftigt som asbest, främst pga. tillsats av dammbindningsmedel i form av olja (mineralolja) samt den strukturella skillnaden mellan asbestfibrer och mineralullsfibrer. De luftburna mineralullsfibrer som bildas vid hantering är dock huvudsakligen respirabla.

Lungvävnad har lättast att bli av med fibrer som är kortare än  $5 \mu\text{m}$ . Vid fiberlängd över  $10 \mu\text{m}$  ökar svårigheten för lungblåsornas makrofager att genom uppslukning (s.k. fagocytos) transportera bort dem för att avlägsnas från andningsvägarna av luftrörens cilieapparat. Deposition i lungan av fibrer med längder överstigande  $15 - 20 \mu\text{m}$  kan innebära att fibrerna blir kvar i lungvävnaden under lång tid. Om de bryts av på tvären till att bilda mindre partiklar blir de mera tillgängliga för kroppens försvarsmekanismer för borttransport respektive upplösning (33, 34, 53, 65).

En ytterligare bestämmande faktor för lungvävnadens reella fiberexponering är fibrernas löslighet i kroppen. Långa och fysikaliskt-kemiskt beständiga fibrer förblir kvar i lungvävnad efter att de deponerats där. Detta innebär att ju lösligare fibern är i kroppsvätskor, desto kortare tid kan man rimligen förvänta att den stannar kvar i lungan. Långa och tunna fibrer som är beständiga och i kontakt med kroppsvätskor, tenderar att bli kvar i lungan under längre tider efter att de deponerats där, vilket ökar förutsättningarna för toxiska effekter på lungvävnad och luftvägar. I allmänhet har syntetiska oorganiska fibrer 10-1000 gånger mindre varaktighet i kroppsvävnad än fibrer av asbest.

Undersökningar på råttor av biopersistensen hos fibrer ( $>20 \mu\text{m}$ ) från olika fibermaterial tyder på att följande rangordning i grova drag råder ifråga om syntetiska oorganiska fibrers biopersistens i kroppsvätskor. Jämförelsen med asbest (krokidolit och amosit) utgör en indikator på förmågan att bli kvar i lungvävnad (mest biopersitenta material placerade först i denna rangordning) (35):

Asbest (krokidolit) > asbest (amosit) > eldfasta keramiska fibrer, specialfibrer (E- och 475-glas), stenull (traditionell) > glasull > slaggull > stenull (ny typ)

Inga direkt jämförande studier har gjorts med kiselkarbidfibrer (wiskers) men de torde höra hemma i den vänstra delen i rangordningen ovan (2). I en studie med ej direkt jämförbara försöksbetingelser hade kiselkarbidfibrer längre biopersistens i råttlunga än amosit (17).

Syntetiska oorganiska fibrers löslighet i vattenlösningar sammansatta för att efterlikna kroppsvätskor har getts stor uppmärksamhet under senare år då det visat

sig att löslighet i sådana vätskor (s.k. löslighet *in vitro*) kan användas för att bedöma biopersistens. Fibrers egenskaper avseende biopersistens ligger nära deras löslighetsegenskaper i utförda jämförande studier (37).

### *Fiberdefinitioner*

Längd och diameter är de viktigaste fysikaliska egenskaperna när man skall karakterisera en fiber. Utifrån dessa parametrar har den, ur hälsosynpunkt, vanligaste fiberdefinitionen varit en partikel som är minst 3 ggr så lång som den är bred. Man talar här om en "aspect ratio" som är större än eller lika med 3:1. Detta var från början en praktisk gräns för att i mikroskopet kunna särskilja en "fiber" från en oregelbunden partikel och därmed få acceptabel noggrannhet i analyssvaren. För att ur arbetsmedicinsk synpunkt vara en fiber kopplad till gällande gränsvärde måste fibern vara respirabel dvs. efter inandning kunna nå ner till lungorna och där deponeras. Detta innebär att fiberdiametern inte får överstiga 3  $\mu\text{m}$ . Samtidigt skall den respirabla fibern vara minst 5  $\mu\text{m}$  lång för att tas med vid bedömningen av hälsofarliga fibrer. Dessa fiberkriterier är kopplade till utvärdering i ljusmikroskop.

I Sverige infördes 1990 ett avvikande kriterium för "aspect ratio" nämligen större än eller lika med 5:1 (4). Skälen till detta angavs vara (73):

1. Arbetskyddsstyrelsen delar den vedertagna medicinska bedömningen att det är de långa och tunna fibrerna som utgör den största risken för tumörer.
2. De syntetiska oorganiska fibermaterialen som reglerats tenderar, till skillnad från asbest, att sönderdelas transversellt och därmed ge upphov till kortare fibrer vid hantering.
3. Ett nytt fibergränsvärde planerades för andra naturliga kristallina fibrer än asbest. Risken för störande inverkan från partikelfragment i längd/breddintervallet 3:1 – 5:1 bedömdes därvid som stor.
4. Man hävdade att en förändring av kriteriet från 3:1 till 5:1 teoretiskt innebär en höjning av gränsvärdet, men inte i praktiken och hänvisade därvid i första hand till erfarenheter från asbest.
5. Det bedömdes viktigare att fastställa ett gränsvärde för de naturliga kristallina fibrerna än att avvakta för att i detalj klarlägga konsekvenserna av att behålla 3:1 kriteriet.

För att stärka argumenten genomfördes en begränsad undersökning av prover med fiberräkning enligt de två olika fiberkriterierna (73). Dammet bestod av syntetiska oorganiska fibrer och resultatet visade att fiberhalterna blev ca 15% lägre när kriteriet 5:1 användes. Denna skillnad stöds av en senare studie av eldfasta keramiska fibrer (51), där de som hanterade de keramiska fibermaterialen och därmed var direktexponerade för fibrer, erhöll ca 20% lägre fiberhalter om kriteriet 5:1 användes. För de indirekt exponerade, dvs. de som inte hanterade materialen men befann sig i samma lokal, var spridningen för stor för att ett samband skulle kunna redovisas. Skälet till detta angavs vara störningen från bakgrundsdammets innehåll av partikelfragment, vilket särskilt påverkade resultatet när kriteriet 3:1 användes.

Generellt kan sägas att mycket talar för en "aspect ratio" större än 3:1 när man skall räkna verkliga fibrer i ett ljusmikroskop. Dr Henry Walton som var upphovsman till fiberkriteriet 3:1, har senare varit en av de pådrivande krafterna för att ändra på detta kriterium. Huvudorsaken har varit att det senare visat sig att stor risk i många fall föreligger att parikelfragment räknas som verkliga fibrer. Som motargument har ofta framförts att ingen vet att de fiberliknande partiklarna i intervallet 3:1 - 5:1 inte är hälsofarliga. De amerikanska fackföreningarna motsatte sig emellertid en ändring av det ursprungliga fiberkriteriet framförallt för att man därmed skulle tappa kontinuiteten i de omfattande mätningar som under lång tid gjorts av asbestdamm i USA. Därmed stannade det internationella förändringsarbetet upp inom ISO med att lansera 5:1 kriteriet (45). För "ambient air" kom dock under 1995 en ISO-standard för bestämning av asbestfibrer i TEM (46) där 5:1 kriteriet användes som fiberdefinition.

Arbetet med införande av gemensamma fiberkriterier drevs dock vidare av WHO, som 1997 slutligen fastställt att de fibrer, både naturliga och syntetiska, som skall beaktas ur hälsosynpunkt skall ha en "aspect ratio" större än 3:1, diametrar mindre än  $3 \mu\text{m}$  och vara längre än  $5 \mu\text{m}$  (86). Även EU har denna fiberdefinition. Trots att mycket talat för införandet av 5:1 kriteriet, så måste WHO:s slutliga bedömning av vad som skall betraktas som en fiber ur hälsosynpunkt vara av överordnad betydelse. Detta i kombination med förenklat internationellt erfarenhetsutbyte, inte minst på det yrkeshygieniska området, är tillräckligt starka skäl för att rekommendera att Sverige ansluter sig till WHO:s fiberdefinition. Dessutom har ISO under 2002 publicerat två mätstandarder, en för bestämning av oorganiska fibrer med svepelektronmikroskopi "ambient air" (47) och en för bestämning med faskontrastmikroskopi "air quality" (45), där fiberkriteriet  $>3:1$  återfinns i bägge.

En återgång till 3:1 kriteriet för fibrer medför inga praktiska problem utöver att de laboratorier som idag utför fiberanalyser måste informeras om förändringarna. Ur gränsvärdessynpunkt bör man beakta de erfarenheter som gjorts beträffande de ca 20%-iga nivåkillnaderna vid fiberhaltsbestämning med kriteriet 5:1 respektive 3:1.

### *Nominell fiberdiameter*

Vid tillverkning av syntetiska oorganiska fibrer kan olika storlek (längd och diameter) uppkomma beroende på tillverkningsprocessen. För att karakterisera fiberprodukterna använder tillverkarna begreppet nominell diameter vilket är en längdviktad medeldiameter. Den nominella diametern för kontinuerliga glasfiberprodukter ligger mellan  $3 - 25 \mu\text{m}$ , med de flesta produkterna är runt  $6 \mu\text{m}$  i nominell diameter eller däröver. Produkter av mineralull, såsom glas- och stenull, har i regel nominella diametrar varierande mellan  $4 - 5 \mu\text{m}$ . Eldfasta keramiska fibrer processas i regel vid nominella diametrar mellan  $1,2 - 3 \mu\text{m}$ . Glasfiberprodukter för specialändamål tillverkas vid nominella diametrar mellan  $0,1 - 3 \mu\text{m}$ . Vid produktion av de icke kontinuerliga glasfiberprodukterna genereras dock fibrer med diametrar som sprider sig åtskilligt kring medelvärdet. I den

slutliga produkten finns således fibrer med diametrar som är både betydligt tunnare och tjockare än genomsnittet. Alla mineralullsprodukter innehåller dock respirabla fibrer. Uppgifter om nominell diameter för kiselkarbidwhiskers saknas, men medelvärden på diameter och längd hos industriellt framställda SiC-whiskers har rapporterats av Cheng *et al.* (12) och Johnson *et al.* (49). Whiskersfibrernas medeldiameter uppges ligga under 1  $\mu\text{m}$  medan medellängden kan variera från ca 4  $\mu\text{m}$  till 20  $\mu\text{m}$ .

### **Mätmetodik för fiberexponering**

Exponering i arbetslivet förekommer till exempel vid produktion av olika fibertyper såväl som i processer där fibermaterial förädlas eller används, och i samband med installation, byte och rivning av fibermaterial och produkter. Vid kontroll av luftburna fibrer mot gällande gränsvärden sker mätningen genom personburen provtagning på ett membranfilter med den s.k. filtermetoden (58). Den efterföljande analysen (fiberräkningen) sker med ljusoptisk mikroskopi efter att filtret först gjorts transparent. Mikroskopet är utrustat med faskontrasttillsats för att erhålla en god kontrastverkan mellan objekt och bakgrund. Trots detta finns en nedre gräns för vad som kan urskiljas pga. ljusmikroskopets upplösningsgräns. I fallet fibrer ligger denna gräns vid en fiberdiameter på ca 0,2  $\mu\text{m}$ . Fiberräkningen är en kvantitativ analys av antalet provtagna respirabla fibrer utgående från de ovan givna kriterierna för dessa fibrer. Fibrerna räknas enbart utifrån deras geometriska egenskaper, någon identifiering av fibertyp i det luftburna dammet tillåter inte ljusmikroskopet. Man utgår istället från att de fibrer som förekommer är de fibrer man söker efter, i detta fall syntetiska oorganiska fibrer. Noggrant utarbetad metodik för fiberräkning i faskontrastmikroskop finns utarbetad av WHO (86). Finns behov att identifiera de fibrer som förekommer kan detta för materialprov ske med polarisationsmikroskopi alternativt svepelektronmikroskopi. För identifiering av fibrer i luftburna prover krävs svepelektronmikroskop (SEM) utrustat med energidispersiv röntgenspektrometer (EDS). Även för SEM har WHO utarbetat särskild metodik (85). I svepelektronmikroskopet kan man både se och identifiera fibrer > 0,1  $\mu\text{m}$ , vilket betyder att så gott som alla syntetiska glasartade oorganiska fibrer kan upptäckas. SEM har också använts för att i forskningssyfte storleksbestämma SiC-whiskers (10).

### **Hälsoeffekter**

#### *Allmänt om hälsoeffekter och testsystem*

Kroppsvävnaden reagerar på inandad och deponerat främmande material, såsom fibrer deponerade i lungvävnad, med en inflammatorisk reaktion. Detta är en normal försvarsmekanism och som regel av övergående slag. En långvarig eller t.o.m. permanent reaktion kan uppstå om fibrerna har en sådan längd eller sammansättning att de inte kan tas om hand av kroppens normala försvar vilket kan resultera i att de blir kvar i lungan där de deponerats under en längre tid och att kroppsceller reagerar med en inflammatorisk reaktion. Vid långvarig eller

upprepad exponering genom inandning av biologiskt aggressiva fibrer kan kroniska vävnadsreaktioner uppkomma i andningsvägar eller lungvävnad såsom bindvävsbildning (fibros) eller tumörbildning (cancer i luftvägar eller lunga, mesoteliom i lungsäck eller bukhåla). Ett flertal djurstudier har gjorts för att påvisa olika fibrers förmåga att inducera inflammation och fibros i luftvägarna. Exponeringsnivåerna i dessa studier har varit betydligt högre än de nivåer som visats orsaka irritationssymptom hos människa och de behandlas därför inte vidare, annat än i undantagsfall, i detta underlag. De styrker dock att dessa fibrer har förmåga att framkalla inflammatorisk retning i andningsvägarna även om dos-effektförhållanden är svårbedömda. Vid exponering av oskyddad hud för fibrer kan lokala retningseffekter uppkomma.

### Lungfibros

En typ av vävnadsreaktion är lungfibros. Inandning och deposition av fibrer kan leda till förstöring av vävnadsceller och bindvävsomvandling i vävnaderna som följd av de reparativa processer som utlöses vid en längre tids kontakt med främmande agens med sådana egenskaper. En sådan bindvävsomvandling utgör en patologisk (sjuklig) vävnadsförändring och kan i framskridet skede iakttagas vid röntgenundersökning. Den nedsättning av lungfunktionen som orsakas av denna bindvävsomvandling kan vara möjlig att påvisa innan förändringen resulterat i förändringar som kan iakttagas vid en röntgenundersökning utförd med traditionell metodik.

### Lungcancer

Långvarig exponering genom inandning av asbestfibrer kan medföra en ökning av risken för lungcancer, närmare bestämt cancer i luftrörens epitelskikt – s.k. bronkialcancer. Mekanismerna för denna effekt är inte kända. En del av den tillgängliga vetenskapliga dokumentationen talar för ett samband mellan utveckling av ärrvävnad, dvs. fibros, i lungan och initiering av en tumöromvandling i den drabbade vävnaden. Andra data talar för möjligheten att asbestfibrerna verkar direkt på luftrörsvävnadens cellkärnor genom en s.k. genotoxisk effekt. Fibrer har också föreslagits vara bärare av carcinogena ämnen. Ett flertal studier har visat på en betydande synergistisk effekt mellan exponering för asbestfibrer och rökning vad gäller uppkomst av lungcancer. Asbestfibrerna nämns här som exempel på biologiskt aggressiva fibrer. Vissa slag av syntetiska oorganiska fibrer kan förete likheter med asbestfibrer avseende fysikaliska, t.ex. biopersistens, och andra karakteristika vilket bör beaktas i bedömning av deras biologiska egenskaper.

### Mesoteliom

Mesoteliom är elaktartade tumörer som iakttagits i s.k. mesotelvävnad i lungsäck eller bukhåla hos människa efter exponering för flera slag av asbestfibrer. De har också framkallats hos försöksdjur med experimentell teknik genom inandning av andra slag av mineralfibrer än asbest och vissa typer av syntetiska oorganiska

fibrer. Fibrernas verkningsmekanism är okänd. Sannolikt transporteras de efter deposition via inandning i lungan till direkt kontakt med lungsäcksvävnaden (mesotelet) och kan där orsaka omvandling till elakartad tumörvävnad. Detta sker antingen via utveckling av fibros eller via en genotoxisk effekt på samma sätt som tumöromvandling i lungvävnad. Benägenheten hos en del fiberslag att orsaka mesoteliom har utnyttjats i experimentell cancerforskning och även i utformning av testsystem för undersökning av fibrers cancerframkallande egenskaper. Den experimentella tillförseln av fibrerna sker via inandning (inhalation), injektion i luftstrupen (s.k. intratrakeal instillation) eller direkt injektion i lungsäck eller bukhåla.

### Testsystem

Generellt gäller för alla testsystem att de fibrer man använder sig av skall vara väl definierade vad avser längd, diametrar och fibertyp(er).

Experimentella undersökningar utförda på försöksdjur bör granskas med avseende på exponeringsväg eller applikationsmetod. Numera bedöms i vetenskapskretsar alltmer allmänt att heldjursstudier (s.k. studier *in vivo*) som grundas på s.k. intrakavitära test, dvs. intrapleural eller intraperitoneal injektion hos levande försöksdjur (instillation direkt i lungsäck och bukhåla) är mindre specifika och har därmed mindre relevans för riskbedömningar, än studier där man använder sig av exponering för respirabla fibrer via inandning. De intrakavitära testen baseras på en onaturlig, icke-fysiologisk, exponeringsväg och de använda doserna blir härigenom höga, vilket ger svårbedömda ospecifika effekter i testsystemet. I lungsäck och bukhåla saknas dessutom de mekanismer för borttransport av främmande material som finns i andningsvägar och lunga. Dessa undersökningars relevans och överföringen av resultat från denna testmodell till att gälla även exponering av människor i de betingelser som råder på arbetsplatser har därför kommit att ifrågasättas. Resultaten bör under alla omständigheter bedömas i ett samlat perspektiv av resultat framtagna även i andra modeller för testning.

Tester av det slag som sammanfattas i kategorin *in vitro*-undersökningar, varmed avses tester utförda på isolerade preparat av kroppsceller eller kroppsvävnader – alltså inte på levande djur – har nackdelen att de är mera ospecifika och relevansen därmed är svårtolkad.

Av EU-kommissionen förordade tester speglar ett rådande mekanistiskt tänkande och detta har 1999 sammanfattats under kommissionens ledning i ett dokument (26). Där ingår beskrivning av testsystem för:

- biopersistens vid korttidsexponering genom inhalation
- biopersistens vid intratrakeal applikation (injektion i luftstrupen)
- cancerframkallande effekt genom intraperitoneal injektion (injektion i bukhålan) hos råttor
- kronisk inhalationstest hos råttor
- subkronisk inhalationstest för testning av toxiska egenskaper

### *Effekter på hud*

Syntetiska oorganiska fibrer kan framkalla klåda och irritation orsakad av mekanisk påverkan av fibrer direkt på huden. I allmänhet anses att fibrer som är grövre än  $5\ \mu\text{m}$  i diameter står för huvuddelen av den mekaniska retningseffekten (28, 32, 70). Detta kan orsaka eksem och försämring av eksem framför allt hos personer som har eller har haft atopiskt eksem. Dessa personer har ökad benägenhet för klåda och eksem och är känsliga för t.ex. den mekaniska irritations-effekten som orsakas av syntetiska oorganiska fibrer (78). Eksem orsakat av oorganiska syntetiska fibrer är ett betydande kliniskt problem och ett yrkesproblem. Personer med atopiskt eksem kan få mycket stora svårigheter att arbeta som t.ex. isolerare, byggnadsarbetare eller elektriker pga. denna effekt (29, 78). Av dagens unga har 20% atopiskt eksem (7).

Allergiskt kontakteksem orsakat av allergiframkallande ämnen, när dessa använts som bind- och täckmedel i fiberprodukter, har rapporterats främst av epoxi- och fenolformaldehydharter både i produktionsledet och i användarledet (29, 78).

### *Kontinuerliga glasfibrer*

Fibrer av kontinuerliga glasfibrer har i allmänhet befunnits ha låg grad av toxicitet vid exponering av människor och försöksdjur. Det bör härvid beaktas att detta slag av fibrer i stor utsträckning är icke-respirabla på grund av att deras diametrar överstiger  $3\ \mu\text{m}$  och oftast  $6\ \mu\text{m}$ .

#### Humandata

Epidemiologiska studier av yrkesgrupper exponerade för kontinuerliga glasfibrer och fibrer av isolerull har inte visat något samband mellan exponeringen och utveckling av kronisk lungsjukdom. Man har inte heller kunnat påvisa någon ökad risk för lungcancer eller mesoteliom i lungsäck eller bukhåla som kunnat hänföras till just exponering för kontinuerliga glasfibrer. De utförda studierna har gjorts på stora grupper av anställda exponerade för dessa fibrer. IARC:s bedömning är att det går inte att bedöma om ämnet är cancerframkallande (42).

#### Djurdata

Vad beträffar djurexperimentella studier har inga inhalationsstudier utförts. Det finns ett antal publicerade studier av instillation av glasfibrer i lungsäck hos råttor och även instillation i bukhålan hos försöksdjur. Försöken var negativa, innebärande att ingen skillnad i tumörutveckling kunde observeras mellan experimentgrupp och kontrollgrupp. För referenser se ref. (42).

### *Glas-, sten- och slaggfibrer*

#### Humandata

I epidemiologiska studier har sambandet mellan exponering för mineralull och lungfibros, pleuraförändringar, kronisk bronkit, kroniskt obstruktiv lungsjukdom,



emfysem och astma undersökts. Inga övertygande sådana samband har kunnat påvisas (18, 42). En studie har visat ökad risk för luftvägsobstruktion bland mineralullsexponerade arbetare som är storrökare (31).

Exponering för mineralull har satts i samband med irriterande symptom i ögon och övre luftvägar (hosta, stickande/brännande känsla i ögon, näsa, svalg och rinnande täppt näsa) hos byggnadsarbetare som arbetat med isoleringsarbete. Symptomen ökade i relation till hur många timmar de arbetade med fiber-materialet per månad (68). Direkta exponeringsmätningar är ej gjorda i denna studie men exponeringsnivån vid samma typ av arbete har rapporterats vara  $\leq 3$  fibrer/ml (76).

I en liknande svensk studie (3) baserad på återkommande hälsoundersökningar som med 2-3 års mellanrum utförts på byggnadsarbetare över hela landet inkluderades män födda 1955 eller senare som 1984-93 genomgått spirometrisk undersökning och för vilka självrapporterad exponering och yrkestitel var tillgängliga (n=83 993). För undersökta perioden 1989-92 fanns samtidigt symptom från luftvägarna registrerade (n=45 716). Minst två spirometriska undersökningar 1984-93, yrkestitel och självrapporterad exponering var tillgängligt för 20 086 män. Vid exponeringsklassificeringen kombinerades bedömning av yrkeshygieniker baserad på yrkestitel (jobb-exponeringsmatris) med personens egna uppgifter om exponering vid hälsoundersökningen. I analysmodellerna inkluderades förutom isoleringsull även exponering för kvarts, asbest och isocyanater, samt rökvanor. Ett internt referensmaterial för spirometri användes. Ingen relation mellan exponering för isoleringsull och VC eller FEV<sub>1</sub> sågs vid en tvärsnittsanalys (n=83 993) eller longitudinell analys (n= 20 086). Däremot fanns en ökad förekomst (Prevalensoddskvot [POR]=2,6, 95% konfidensintervall 2,2-3,6) av ihållande hosta, rapporterad vid hälsoundersökning 1989-92, bland de byggnadsarbetare (n=1747) som klassats som högexponerade för isoleringsull. För detta krävdes att de både hade en yrkestitel som enligt jobb-exponeringsmatrisen innebar eget arbete med materialet (isolerare, rörläggare och snickare) och att de dessutom själva uppgivit att de arbetat med materialet minst 2 timmar dagligen under det senaste året. Jämförelse gjordes med byggnadsarbetare som på motsvarande sätt klassificerats som oexponerade (n=4280). I analysen justerades för asbestexponering, kvartsexponering och rökvanor, som samtliga också gav oberoende och statistiskt signifikanta riskökningar. Den skattade effekten av sådan höggradig exponering för isoleringsull var jämförbar med den för aktiv rökning (POR=2,6, 95% konfidensintervall 2,4-2,8). Även i grupper med lägre exponering för isoleringsull fanns mindre, men signifikanta, riskökningar. Personburna mätningar av respirabla fibrer (n=125) under perioden 1978-90 för isolerare och snickare (ej tillgängliga för rörläggare) utförda inom samma företagshälsovårdsorganisation, visade medianhalter på 0,10-0,42 fibrer/ml luft (75:e percentiler: 0,19-0,74 f/ml). Totaldammsmätningar (n=42) fanns bara fram till 1985 och visade medianhalter på 0,98-3,15 mg/m<sup>3</sup> (75:e percentiler 1,00-12,9 mg/m<sup>3</sup>).

Alltsedan början av 1970-talet har ett betydande antal stora epidemiologiska studier utförts för att utröna om exponering för syntetiska oorganiska fibrer,

närmast fibrer av slagg-, sten- och glasull medför ökad risk för cancer, fr.a. lungcancer och mesoteliom.

I ett tiotal epidemiologiska kohortstudier – av vilka flera kompletterats med fall-kontrollstudier inom kohorterna – har observerats höjd dödlighet orsakad av lungcancer hos anställda i mineralulls-tillverkande industri, se ref. (5) och däri citerade referenser. Risktalen, avseende fibrer av glasull uttryckta som SMR (Standardized Mortality Ratio), har varierat mellan 0.82 och 1.99. För fibrer av stenuall har i tre studier observerats SMR mellan 1,22 och 1.53 (5). I en analys av de insamlade data i dessa studier har inte de förhöjda risktalen kunnat knytas till exponering just för de studerade fibrerna (42). I ingen av dessa studier har något dos-respons-förhållande mellan exponering för de studerade fibrerna och dödsrisk för lungcancer kunnat påvisas. Därutöver finns osäkerhet i beräkningar av SMR där nationell dödlighet används för jämförelse utan korrigering för regionala variationer och socio-ekonomiska skillnader, innefattande rökvanor (5, 6). Ytterligare omständigheter att beakta i granskningen av undersökningarna utgörs av exponering för andra ämnen med cancerframkallande egenskaper (t.ex. PAH och arsenik) samtidigt med eller oberoende av exponeringen för mineralfibrer. En svårighet med dessa studier är att i detalj bedöma tidigare exponeringsförhållanden. Konfounding från asbestexponering har däremot sannolikt inte bidragit till de observerade riskökningarna. De undersökta grupperna har valts så att risken för uppträdande av asbestexponering som störningsfaktor i analyser kunnat minimeras. Därtill har någon ökning av mesoteliom inte iakttagits i dessa studier vilket styrker antagandet att asbestexponeringen som förklaringsfaktor kunnat elimineras (5, 42).

Det bör framhållas att den skattade exponeringen för glas-, sten- och slaggullsfibrer i allmänhet varit låga i de refererade studierna ovan, i förhållande till t.ex. historiska exponeringar för asbest, varför eventuella cancerrisker kan vara svåra att påvisa. En uppskattning är t.ex. att exponeringen för stenuall har varit omkring 1 f/ml (13, 23), intervall 0,03-1,42 f/ml (23). En exponering för asbest på 1 f/ml under 30 år har skattats ge ett SMR på 1,3 (5, 19).

#### Djurdata – fibrer av glasull och stenuall

I inhalationsstudier på försöksdjur med fibrer av glasull och stenuall har inte påvisat vävnads- eller organeffekter i form av tumörbildning och för fibrer av glasull inte heller lungfibros. Enstaka experimentella djurstudier utförda med fibrer från stenuall har visat viss bindvävsomvandling (42).

I ett betydande antal studier har observerats tumörbildning i lungsäck och bukhåla efter direktinjektioner, implantation, av glas- och stenuallsfibrer. Detta slag av studier bedöms numera, som ovan nämnts, utgöra otillräcklig grund för antagandet att tumörer skulle orsakas av inhalation av fibrerna. Studierna omnämns dock här eftersom man tidigare fäst större avseende vid dem, se t.ex. IARC:s tidigare bedömning av mineralfibrer (41).

### *Glasfibrer för specialändamål (specialfibrer)*

#### Humandata

Epidemiologiskt material i form av publicerade vetenskapliga rapporter för bedömning av hälsoeffekter på människa saknas.

#### Djurdata

Vad beträffar djurexperimentella fynd föreligger för ett slag av mikrofibrer av glas som beretts vid hög temperatur för specialändamål, s.k. E-glas och 475-glas, resultat av inhalationsstudie på råttor. Hos råttor (38 djur) exponerade för 475-glas fibrer observerades 4 adenom i lungorna vilket författarna ansåg inte skilde sig från kontrollen (38 djur, 1 carcinom och 1 adenom). Hos råttor (43 djur) exponerade för E-glas-fibrer observerades 7 carcinom och 3 adenom i lungorna samt 2 mesoteliom (16). Därutöver föreligger en studie på hamster exponerade för s.k. ”475-glas”, där ett fall (1/83) av mesoteliom observerades i den exponerade gruppen (36, 65). Samma iakttagelser, dvs. uppkomst av lungtumörer och mesoteliom hos försöksdjur har rapporterats även vid exponering genom instillation av fibrerna direkt i luftstrupen (71, 72).

### *Eldfasta keramiska fibrer (RCF)*

Eldfasta keramiska fibrer tillverkas och används i ökande utsträckning i arbetslivet sedan början av 70-talet. Då RCF i stor utsträckning vid bearbetning frigör fibrer med tjocklek och längd som innebär att de är respirabla och eftersom dessa har, relativt sett, dålig löslighet i kroppsvätskor och hög biopersistens bör exponering för RCF betraktas som potentiellt förenad med en högre risk än andra slag av syntetiska oorganiska fibrer. Vid användningen av RCF-material vid höga temperaturer kan en omvandling till kristallina former (silika, kristallina silikater och kristobalit) ske, se Klassificering av syntetiska oorganiska fibrer. Materialprov av upphettade eldfasta keramiska fibrer kan innehålla upp till 37% kristobalit (8). Men variationen är stor och prover på använd ugnsinfodring med inget eller mycket litet kristobalitinnehåll har rapporterats (51). I luftprover från ugnsrivning har 4-15% kristobalit hittats där ugnsinfodringen utsatts för 500 – 2550°C under 130-471 timmar (30, 61). 75% av de personburna proverna hamnade på eller överskred gränsvärdet för kristobalit (30). Kristalliseringen innebär inte att fibrerna mister sin fiberform, men de blir förmodligen sprödare genom värmebehandlingen och skulle därmed kunna ge upphov till högre damningsbenägenhet och ett kortfibrigare damm vid hantering (51). Om dammet vid ugnsrivning innehåller kristobalit utgör detta en potentiell silikosrisk.

För exponeringsdata för eldfasta keramiska fibrer vid tillverkning och i brukarledet, se bilaga 3.

#### Humandata

För närvarande föreligger inga publicerade epidemiologiska studier av risker för cancer hos grupper exponerade för eldfasta keramiska fibrer.

I fråga om andra effekter än cancer observeras i IARC:s sammanställning 2002 att uppgifter publicerats om förekomst av s.k. pleuraplack (lungsäcksförtjockning) hos arbetare som under lång tid – under 20 år eller däröver – varit exponerade för RCF (55, 59). I studien utförd av Lockett och medarbetare observerades ett samband mellan skattad kumulerad exponering för RCF – dvs. produkten av antal månader av exponering gånger halt av RCF-fibrer i inandningsluft - och uppkomst av lungsäcksförändringar, i huvudsak pleuraplack. En signifikant ökad oddskvot sågs i gruppen med högst (>135 f[fiber]-månader/ml: OR 6,0; 95% konfidensintervall, KI, 1,4-31,0) och näst högst (>45-135 f-månader/ml: OR 5,6; 95% KI 1,5-28,1) kumulativ exponering, jämfört med gruppen med lägst exponering (>0-15 f-månader/ml). Detta samband sågs efter att man kontrollerat för tidigare asbestexponering. Efter en latenstid på >20 år hade 8% av de exponerade pleuraförändringar (59). Vidare sågs ett icke signifikant samband (odds kvot 4,7; 95% KI 0,97-23,5, justerat för bl.a. ålder och tobakskonsumtion) med röntgenologiskt konstaterade lungförändringar (eng. ”irregular opacities”) i gruppen med den högsta kumulativa dosen (>135 f-månader/ml).

Vidare har i en studie utförd av Cowie *et al.* (15) av 774 RCF-exponerade anställda observerats en ökning av symptom från andningsvägarna, främst av typ luftrörsinflammation (bronkit) och antydning till samband med ökande kumulerad exponering över tid. Författarnas tolkning av fynden var att symptomen orsakats av fibrernas lokalt irriterande effekt på andningsvägarnas slemhinnor. I denna studie rapporterades också en antytt ökad förekomst av lungsäcksförändringar och pleuraplack i relation till tiden för första exponeringen som i medeltal bara var 9,6 år. Endast 9 personer hade pleuraplack av de 355 exponerade arbetarna som tidigare inte varit asbestexponerade. Även en antytt ökad förekomst av röntgenologiskt iakttagbara förändringar (eng. ”small opacities”) i lungvävnaden rapporterades. Dessa förändringar kunde dock inte sättas i samband med grad av exponering för RCF och författarna anger iakttagelsen som osäker. I samma studiepopulation iaktogs hos rökande män, efter justering för tobakskonsumtion, en nedsättning av lungfunktionen (FEV<sub>1</sub> och FVC) korrelerad till en kumulerad exponering för eldfasta keramiska fibrer. Nedsättningen motsvarande ca 20 ml av FEV<sub>1</sub> respektive FVC per f-år/ml. Ingen effekt sågs hos icke rökare. Författarnas tolkning av iakttagelsen var att en låggradig funktionsnedsättning av restriktiv typ kan orsakas av en kombinationseffekt av exponering för RCF och tobaksrökning.

Personer anställda i ett företag som producerade eldfasta keramiska fibrer (592 män och 144 kvinnor) undersöktes med spirometri. Studien innefattade både personer som arbetade direkt med produktionen av fibrerna och personer som inte gjorde det. Den tidsvägda medianexponeringen varierade mellan 0,01-1,0 fibrer/ml och medianexponeringstiden var 8,5 år (män) och 4,0 år (kvinnor). Rökande och ex-rökande män uppvisade, efter justering för bl.a. tobakskonsumtion och åldersrelaterad förändring, en signifikant ytterligare sänkning av FVC (165 ml respektive 155 ml vid 10 års exponering) och hos rökande män fanns också en signifikant sänkning av FEV<sub>1</sub> (135 ml/10 år). Hos icke-rökande kvinnor observerades en signifikant sänkning av FVC (350 ml/10 år) (56). Enligt författarna kan den observerade skillnaden mellan män och kvinnor bero på

skillnad i exponeringstid eller avspegla en reell könsskillnad i känslighet, men också på att gruppen undersökta kvinnor var liten (56).

Torrhosta och ögonirritation var vanligare hos arbetare som exponerats för halter mellan 0,2 och 0,6 fibrer/ml av keramiska fibrer vid jämförelse med arbetare som exponerats för halter lägre än 0,2 fibrer/ml. Oddskvoten för torrhosta var 2,5 (95% KI 1,3-5,1) och för ögonirritation 2,2 (95% KI 1,3-3,5) (81). Det totala antalet deltagare i denna undersökning var 628. Sammanlagt 617 (98%) var exponerade för halter under 1 fiber/ml. I denna studie fanns också ett samband mellan kumulativ exponering för keramiska fibrer och en sänkning av FEV<sub>1</sub> hos både rökare och ex-rökare. Författarnas slutsats var att kumulativ exponering för keramiska fibrer kan ge obstruktiv lungfunktionsnedsättning genom att förstärka effekten av rökning (81).

LeMasters *et al.* (57) redovisar orsaksspecifik dödlighet för män anställda vid två RCF-producerande företag. Dödligheten var lägre än förväntat jämfört med den allmänna befolkningen vilket talar för en s.k. healthy-worker-effekt. Dödligheten i lungcancer och icke-malign lungsjukdom var inte förhöjda. Inget fall av mesoteliom observerades. Studiens styrka är en detaljerad yrkes- och rökvaneanamnes baserad på intervju för flertalet av studiepersonerna, samt en rimlig latenstid (median 23 år). Svagheter är healthy-worker-effekten och att kohorten är både relativt begränsad i storlek och ung vid uppföljningens slut (median 50 år). Den statistiska styrkan för att upptäcka exempelvis en fördubblad lungcancer risk var bara 40%, vilket kraftigt begränsar informationsvärdet. Dödlighet orsakad av cancer eller elakartad tumör i urinorganen observerades som förhöjd. Denna observation baseras på få fall (5 observerade mot 1,45 förväntade) och författarna drar inte någon slutsats om orsakssamband mellan exponering för RCF och urinvägscancer på basis av studien. Ett påpekande görs om att iakttagelsen inte baseras på någon i förväg uppställd hypotes och en erinran om att en biologiskt trovärdig skademekanism för närvarande inte låter sig formuleras.

#### Djurdata

I väl utförda experiment med exponering genom inandning av RCF hos råttor har observerats uppkomst av lungfibros och ökad förekomst av lungtumörer (adenom). Vid liknande tester utförda på hamster har påvisats uppkomst av mesoteliom. Det finns även andra studier där inga sådana resultat har framkommit. I en långtidsstudie av RCF-exponering av råttor (62) har konstaterats både ökning av förekomst av lungfibros, och flera fall av mesoteliom för flera olika typer av RCF. Se även Hesterberg och Hart 2001 (37). I långtidsstudier på råttor och hamster har RCF även visats ge pleurafibros (62, 64).

#### Sammanfattande kommentar om RCF-fibrer

Vi har i dag endast ungefär 30 års erfarenhet av exponering för RCF. Detta kan innebära att en risk för mesoteliom och även för lungcancer kan finnas, men att den uppträder i sådant fall med en tidsmässig fördröjning – s.k. latenstid - som gör att den endast kommer att kunna observeras i framtida epidemiologiska studier.

Djurstudier finns som talar för att eldfasta keramiska fibrer är cancerframkallande och ger pleurafibros vid inhalationsexponering.

RCF orsakar irriterande effekter i ögon och luftvägar. Det finns även studier som antyder att yrkesmässig exponering för RCF påverkar lungfunktionen, men det går inte att avgöra om en sådan påverkan är av restriktiv eller obstruktiv typ. Den skattade effekten på lungfunktionen av exponeringen var (per f-år/ml) av samma storleksordning som den av ett paketårs tobakskonsumtion, vilket talar för att den kan vara kliniskt relevant. I två studier har exponering för RCF satts i samband med utveckling av lungsäcksförändringar, i huvudsak pleuraplack. I den ena studien hade kontroll för tidigare asbestexponering gjorts och i den andra studien bedömdes de RCF-exponerade arbetarna ha varit oexponerade för asbest. Generellt sett är det dock alltid svårt att bedöma tidigare asbestexponering.

### *Kiselkarbid (SiC)*

Kiselkarbid är en hård, syntetiskt framställd kristallin förening av kisel och kol. Det har sedan 1800-talet använts i sandpapper och i olika skärande redskap, som isoleringsmaterial mot hetta och i halvledarindustri. Partiklar av kiselkarbid kan vara klädda med amorft eller kristallin kiseldioxid.

Kiselkarbid förekommer i många former, som amorft damm, oregelbundet formade partiklar och som kristallina fibrer, s.k. whiskers. De luftburna fibrer som alstras vid industriell tillverkning av kiselkarbid uppges av Bye *et al.* (10) till 80% bestå av fibrer  $<0,5\mu\text{m}$  i diameter och  $>5\mu\text{m}$  i längd. I och med att fibrerna är tunnare än  $3\mu\text{m}$  är de respirabla.

Kiselkarbid i icke-fibrös form har låggradig toxicitet både vid exponering av människa och experimentdjur, se Bruch *et al.* 1993 (9) och Parkes *et al.* 1994 (67).

Kiselkarbid i fibrös form kan generera respirabla fibrer som har visat sig besitta biologiskt aktiva egenskaper liknande asbestfibrer. Inandade fibrer av kiselkarbid har visats ha hög biopersistens innebärande förmåga att bli kvar i lungvävnad över längre tider (77). I litteraturen finns också fallbeskrivningar av lungfibros. Hos anställda exponerade för kiselkarbid i framställning av Carborundum har iakttagits utveckling av en specifik form av dammlunga och nedsättning av lungfunktion.

### Humandata

I epidemiologiska studier av exponering för kiselkarbid, oavsett om exponering sker för fibrer eller partiklar av icke-fiberkaraktär, försvåras bedömningar och tolkning av resultat av att exponeringen som regel är av blandat slag med samtidig förekomst av andra toxikologiskt aktiva luftföroreningar. I ett arbete av Dufresne *et al.* från 1993 (20) rapporterades att i undersökning av fiberinnehåll i lungvävnad hos en SiC-exponerad anställd befanns att ca 30% av fibrerna utgjordes av SiC. Övriga fibrer bestod av amorf eller kristallinisk kvarts med inblandning av kisel och järn och därtill kiselhaltiga fibrer härrörande från kaolinit (20).

I kliniska och epidemiologiska undersökningar har observerats:

- nodulära lungförändringar med utseende liknande silikos
- bindvävsomvandling i lungvävnad vid sidan av de nodulära förändringarna
- lungfunktionsnedsättning
- astma, emfysem och kronisk bronkit

Dessa iakttagelser har redovisats av Dufresne *et al.* (20, 21), Durand *et al.* (22), Osterman *et al.* (66), Romundstad *et al.* (75), m.fl. För litteraturöversikt se Vaughan *et al.* (83). Dessa studier har gjorts vid tillverkningen av kiselkarbid med en komplex exponering och det har inte varit möjligt att med säkerhet koppla exponeringen för just kiselkarbidfibrer – till att skilja från effekter av annat partikulärt damm – till effekterna på lungorna och dra några slutsatser om dos-effekt eller dos-respons samband

I två epidemiologiska studier har redovisats förhöjd risk för lungcancer vid framställning av kiselkarbid.

Infante-Rivard *et al.* (43) genomförde i Quebec, Kanada 1994, en retrospektiv kohortstudie av anställda i produktion av kiselkarbid, varvid iakttoogs en förhöjd risk för dödlighet i andningsvägarnas sjukdomar, annat än cancer, motsvarande SMR (Standardiserat Dödstal) 2,0 (95% konfidensintervall 1,2 – 3,2) och en dödlighet i lungcancer motsvarande SMR 1,7 (95% konfidensintervall 1,1 – 2,5). Lungcancermortaliteten ökade svagt med kumulerad exponering för totaldamm. Det bör dock observeras att exponeringen för kiselkarbid varit kombinerad med exponering även för andra luftföroreningar och att mätningar utförts endast av totala dammhalter, utan att skilja upp partikulär respektive fibrös kiselkarbid.

I en norsk undersökning redovisad av Romundstad *et al.* (74), av kiselkarbid-exponerade personer, ingick 2620 män. Förutom fibrer av kiselkarbid består exponeringen av partiklar av kiselkarbid och kristallin kiseldioxid. Det fanns en stark korrelation mellan all dessa exponeringar och mellan var och en av dessa och lungcancer. Vid analysen av sambandet mellan exponering och utveckling av lungcancer uppvisade kumulerade fiberhalter av kiselkarbid ett dosrespons-samband men inte kristallin kiseldioxid, då man tog hänsyn till båda exponeringarna samtidigt. Förhöjd lungcancer risk påvisades även i den lägsta exponeringsgruppen, 0,1-0,9 f-år/ml. Det gick dock inte att skilja mellan exponering för fibrer av kiselkarbid och partikulärt kiselkarbid. Hela kohorten uppvisade en överrisk för lungcancer motsvarande ett SIR (Standardiserat incidenstal) på 1,9 (95% KI 1,5-2,3) (74). Även i denna undersökta grupp industrianställda fanns samtidig exponering för partiklar av kiselkarbid, svavel-dioxid, kristallin kiseldioxid (inklusive kristobalit) och exponering på låg nivå för polyaromatiska kolväteföreningar.

#### Djurdata

De biologiskt aktiva egenskaperna hos kiselkarbidfibrer har bekräftats i experimentella djurstudier sammanfattade av Vaughan *et al.* (82) så som iakttagelser av makrofagcellsöd, bindvävsbildning och kronisk anrikning av inflammatoriska celler.

I djurexperimentella studier har kiselkarbidfibrer påvisats ha tumörframkallande egenskaper med utveckling av mesoteliom efter injektion av fibrer direkt i lung-säcken (79). I ett 13-veckors inhalationsförsök på råttor med mycket hög exponering vid tre olika dosnivåer av kiselkarbidfibrer (630, 1746 och 7276 f/ml, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) påvisade Lapin *et al.* (54) effekter i form av:

- inflammatorisk reaktion i andningsvägarna
- slemhinnehyperplasi och adenomatos
- bronkiolit-alveolit med väggförtjockning
- fokal fibros i lungsäcksvävnad (pleura)

och därtill ett dos-responsförhållande mellan exponeringsnivån och dessa effekter.

I en studie baserad på intratrakeal instillation påvisade Petran *et al.* (69) inflammatorisk reaktion och förstöring av den normala lungstrukturen och lungfibros hos marsvin efter exponering för SiC-fibrer (50 mg engångsdos). SiC-fibrer injicerade intratrakealt har visats orsaka inflammatorisk reaktion som ökar med exponeringstid och med bildande av inflammatoriska granulom men utan bildning av tumörer (82). Liknande förändringar har också visats efter exponering för asbestfibrer (krokidolit). Det bör observeras att de använda doserna var höga, innebärande att effekten även kan tillskrivas en överbelastning av lungorna med partiklar, inklusive fibrer. Man kan inte reservationslöst se dem enbart som effekter av fibrerna i sig.

Studier har också utförts av kiselkarbidfibrer ("whiskers") instillerade i lung-säck hos råttor varvid påvisats uppkomst av mesoteliom (49). Vid exponering av cellkulturer (s.k. *in vitro*-metod) för kiselkarbidfibrer har påvisats celltoxiska egenskaper jämförbara och motsvarande asbestfibrer av typ amosit.

#### Sammanfattande kommentar om kiselkarbid

Sammanfattningsvis kan konstateras att fibrer av kiselkarbid uppvisar biologiskt aktiva egenskaper som gör att det kritiska organet för effekter kan bedömas vara lungvävnad. Hos arbetare exponerade för kiselkarbid har silikosliknande förändringar observerats men sambandet med exponering för just kiselkarbidfibrer är oklart då arbetarna även varit exponerade för bl.a. kvarts. Vid framställning av produkter av kiselkarbid, innebärande exponering för fibrer av kiselkarbid, har i två epidemiologiska studier påvisats förhöjd risk för lungcancer. I båda dessa undersökningar har även annan samtidig exponering förekommit av sådant slag att observationen inte med säkerhet kan tillskrivas exponeringen för kiselkarbidfibrer.

#### Dos-respons/dos-effekt samband

Irritativa symptom i ögon och övre luftvägar har rapporterats vid exponering för mineralull vid uppskattade exponeringsnivåer på  $\leq 3$  f/ml (68). Ihållande hosta har rapporterats vid en medianexponering på 0,1 till 0,42 f/ml (75% percentilen varierade mellan 0,19 och 0,74 f/ml) för isolerull (3).

I omfattande epidemiologiska data har inte kunnat påvisas ett samband mellan exponering för mineralullsfibrer och lungcancer. Exponeringsnivåerna har dock



varit låga, omkring 1 f/ml och lägre, för en stor del av de studerade populationerna. Eventuell cancerrisk vid högre exponering har inte studerats. Samma bedömning har gjorts av IARC (42).

Torrhosta och ögonirritation var vanligare hos arbetare som exponerats för eldfasta keramiska fibrer i exponeringsnivåer mellan 0,2 och 0,6 fibrer/ml vid jämförelse med arbetare som exponerats för halter lägre än 0,2 fibrer/ml (81).

En lungfunktionsnedsättning (FEV<sub>1</sub> och FVC) har rapporterats hos rökande män vid en genomsnittlig exponering för keramiska fibrer på 0,9-2,1 fibrer/ml med en skattad reduktion på ca 100 ml av vardera per 5 f-år/ml (15). Vidare har en sänkning av FVC visats hos rökande och ex-rökande män och sänkning av FEV<sub>1</sub> hos rökande män efter 8,5 års (median) exponering för mellan 0,01 och 1,0 f/ml. Hos icke-rökande kvinnor observerades en signifikant sänkning av FVC vid samma exponeringsnivå och en medianexponeringstid av 4,0 år. Antalet kvinnor i studien var dock få (56).

Ett signifikant ökat antal lungsäcksförändringar, i huvudsak pleuraplack, som tyder på att fibrer kommit i kontakt med lungsäckarna, har rapporterats hos arbetare exponerade för eldfasta keramiska fibrer vid en kumulerad exponering på >45-135 f-månad/ml jämfört med en grupp med lägre exponering (59). Vidare sågs i samma studie en tendens till ökning av röntgenologiskt konstaterade lungförändringar i gruppen med den högsta kumulativa dosen (>135 f-månader/ml).

Hos arbetare exponerade för kiselkarbid har silikosliknande förändringar observerats men sambandet med exponering för just kiselkarbidfibrer är oklar och några slutsatser om dos-effekt/dos-respons samband kan inte göras. Exponering för kiselkarbid har i två epidemiologiska studier satts i samband med utvecklingen av lungcancer (43, 74). I vilken grad just kiselkarbidfibrerna bidragit till riskökningen är oklart. I studien av Romundstad *et al.* påvisades förhöjd lungcancerrisk även i den lägsta exponeringsgruppen, 0,1 och 0,9 f-år/ml (74).

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för **mineralulls**-fibrer är irritation (ihållande hosta) i luftvägarna. Detta har visats vid medianexponeringsnivå på 0,1-0,4 fibrer/ml.

Data för fastställande av kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för **glasfibrer för specialändamål (specialfibrer)** saknas. Glasfibrer för specialändamål, innefattande s.k. typ E-glasfibrer och typ "475"-glasfibrer, bedöms vara möjligt carcinogena för människa.

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för **eldfasta keramiska fibrer (RCF)** är lungfunktionsnedsättning. Detta har påvisats hos en liten grupp icke-rökande kvinnor efter 4 års (median) exponering för 0,01-1,0 fibrer/ml. Vid samma exponeringsnivå har en sänkning av FVC visats hos rökande och ex-rökande män och en sänkning av FEV<sub>1</sub> hos rökande män efter 8,5 års medianexponeringstid. Irritativa effekter i ögon och luftvägar har visats vid en lägsta exponeringsnivå på 0,2-0,6 fibrer/ml. Indikationer finns på att långvarig expo-

nering för RCF kan ge lungsäcksförändringar, huvudsakligen av typ pleuraplack, hos människa och RCF-exponering har visats ge pleurafibros hos försöksdjur. Biopersistensdata och djurförsök anger carcinogen potential och RCF bedöms vara möjligt carcinogena för människa.

Studier av arbetare utsatta för **kiselkarbidfibrer** är mycket svårtolkade då de samtidigt utsatts också för bl.a. kristallin kvarts. I sådana studier har en ökad förekomst av silikosliknande förändringar iakttagits. Förhöjd cancerrisk har satts i samband med en exponeringsnivå på 0,1-0,9 fibrer/ml under flera år, men annan exponering har förelegat. Kiselkarbid bedöms vara möjligt carcinogent för människa.

För **syntetiska oorganiska fibrer** generellt gäller att fibrer (mekanisk påverkan av fibrer grövre än 5  $\mu\text{m}$ ) kan ge klåda, hudirritation och eksem, särskilt hos känsliga personer (atopiker).

Vad beträffar **fiberdefinitioner** bör de svenska kriterierna harmoniseras med de av WHO 1997 fastställda kriterierna.

## Referenser

1. ACGIH. Synthetic vitreous fibers. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. 7th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001: 16 pp.
2. Akiyama I, Ogami A, Oyabu T, Tamato H, Morimoto Y, Tanaka I. Clearance of deposited silicon carbide whisker from rat lungs inhaled during a 4-week exposure. *J Occup Health* 2003;45:31-35.
3. Albin M, Engholm G, Hallin N, Hagmar L. Impact of exposure to insulation wool on lung function and cough in Swedish construction workers. *Occup Environ Med* 1998;55:661-667.
4. Arbetskyddsstyrelsens kungörelse med föreskrifter. *Syntetiska oorganiska fibrer*. AFS 1990:9. Arbetskyddsstyrelsens författningssamling.
5. Berrigan D. Respiratory cancer and exposure to man-made vitreous fibers: a systematic review. *Am J Ind Med* 2002;42:354-362.
6. Boffetta P, Kogevinas M, Westerholm P, Saracci R. Exposure to occupational carcinogens and social class differences in cancer occurrence. In: Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P, eds. *Social Inequalities and Cancer*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC Scientific Publications 1997;138:331-341.
7. Broberg A, Svensson Å, Borres MP, Berg R. Atopic dermatitis in 5-6-year-old Swedish children: cumulative incidence, point prevalence, and severity scoring. *Allergy* 2000;55:1025-1029.
8. Brown RC, Sara EA, Hoskins JA, Evans CE, Young J, Laskowski JJ, Acheson R, Forder SD, Rood AP. The effects of heating and devitrification on the structure and biological activity of aluminosilicate refractory ceramic fibres. *Ann Occup Hyg* 1992;36:115-129.
9. Bruch R, Rehn B, Song H, Gono E, Malkusch W. Toxicological investigations on silicon carbide. 1. Inhalation studies. *Br J Ind Med* 1993;50:797-806.
10. Bye E, Eduard W, Gjønnnes J, Sørbrøden E. Occurrence of airborne silicon carbide fibers during industrial production of silicon carbide. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:111-115.
11. Cheng RT, McDermott HJ, Gia GM, Cover TL, Duda MM. Exposures to refractory ceramic fiber in refineries and chemical plants. *Appl Occup Environ Hyg* 1992;7:361-367.
12. Cheng YS, Powell QH, Smith SM, Johnson NF. Silicon carbide whiskers: characterization and aerodynamic behaviors. *Am Ind Hyg Assoc J* 1995;56:970-978.

13. Cherrie J, Krantz S, Schneider T, Ohberg I, Kamstrup O, Linander W. An experimental simulation of an early rock wool/slag wool production process. *Ann Occup Hyg* 1987;31:583-593.
14. Cherrie JW, Bodsworth PL, Cowie HA, Groat SA, Pettie S, Dodgson J. *A report on the environmental conditions at seven European ceramic fibre plants*. IOM Report No. TM/89/07.
15. Cowie HA, Wild P, Beck J, Auburtin G, Piekarski C, Massin N, Cherrie JW, Hurley JF, Miller BG, Groat S, Soutar CA. An epidemiological study of the respiratory health of workers in the European refractory ceramic fibre industry. *Occup Environ Med* 2001;58:800-810.
16. Cullen RT, Searl A, Buchanan D, Davis JMG, Miller BG, Jones AD. Pathogenicity of a special-purpose glass microfiber (E glass) relative to another glass microfiber and amosite asbestos. *Inhal Toxicol* 2000;12:959-977.
17. Davis JMG, Brown DM, Cullen RT, Donaldson K, Jones AD, Miller BG, McIntosh C, Searl A. A comparison of methods of determining and predicting the pathogenicity of mineral fibers. *Inhal Toxicol* 1996;8:747-770.
18. De Vuyst P, Dumortier P, Swaen GMH, Pairon JC, Brochard P. Respiratory health effects of man-made vitreous (mineral) fibres. *Eur Respir J* 1995;8:2149-2173.
19. Doll R, Peto J. *Asbestos. Effects on health of exposure to asbestos. Review for the UK Health and Safety Commission*. London: Her Majesty's Stationery Office 1985:1-58.
20. Dufresne A, Loosereewanich P, Harrigan M, Sébastien P, Perrault G, Bégin R. Pulmonary dust retention in a silicon carbide worker. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993;54:327-330.
21. Dufresne A, Loosereewanich P, Armstrong B, Infante-Rivard C, Perrault G, Dion C, Massé S, Bégin R. Pulmonary retention of ceramic fibers in silicon carbide (SiC) workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1995;56:490-498.
22. Durand P, Bégin R, Samson L, Cantin A, Massé S, Dufresne A, Perreault G, Laflamme J. Silicon carbide pneumoconiosis: a radiographic assessment. *Am J Ind Med* 1991;20:37-47.
23. Enterline PE. Carcinogenic effects of man-made vitreous fibers. *Annu Rev Publ Health* 1991;12:459-480.
24. Esmen NA, Corn M, Hammad YY, Whittier D, Kotsko N, Haller M, Kahn RA. Exposure of employees to man-made mineral fibers: ceramic fiber production. *Environ Res* 1979;19:265-278.
25. European Commission. Commission Directive 97/69/EG of 13 Dec 1997. *Off J Eur Comm* 1997;L 343:19-24.
26. European Commission Joint Research Centre. *Methods for the Determination of the Hazardous Properties for Human Health of Man Made Mineral Fibres (MMMMF)*. Bernstein D, Riego Sintes J, eds. EUR 187 48 EN (1999).
27. European Commission – Scientific Committee on Occupational Threshold Limits. *MMMMF*. ILSI Workshop report. SCOEL/INF/449; EMPL/D/6/kz D (1).
28. Fisher BK, Warkentin JD. Fiber glass dermatitis. *Arch Dermatol* 1969;99:717-719.
29. Fregert S, Björkner B, Bruze M, Dahlquist I, Gruvberger B, Persson K, Trulsson L, Zimerson E. *Yrkesdermatologi*. Lund: Studentlitteratur 1990:39-41.
30. Gantner BA. Respiratory hazard from removal of ceramic fiber insulation from high temperature industrial furnaces. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986;47:530-534.
31. Hansen EF, Rasmussen FV, Hardt F, Kamstrup O. Lung function and respiratory health of long-term fiber-exposed stonewool factory workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:466-472.
32. Heisel EB, Hunt FE. Further studies in cutaneous reactions to glass fibers. *Arch Environ Health* 1968;17:705-711.

33. Hesterberg TW, Miiller WC, Musselman RP, Kamstrup RD, Thevenaz P. Biopersistence of man-made vitreous fibers and crocidolite asbestos in rat lung following inhalation. *Fundam Appl Toxicol* 1996;29:267-279.
34. Hesterberg TW, Hart GA, Chevalier J, Miiller C, Hamilton RD, Bauer J, Thevenaz P. The importance of fiber biopersistence and lung dose in determining the chronic inhalation effects of X607, RFC1 and chrysotile asbestos in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;153:68-82.
35. Hesterberg T, Chase G, Axten C, Miller WC, Musselman RP, Kamstrup O, Hadley J, Morscheidt C, Bernstein DM, Thevenaz P. Biopersistence of synthetic vitreous fibers and amosite asbestos in the rat lung following inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;151:262-275.
36. Hesterberg TW, Axten C, McConnell EE, Hart GA, Miiller W, Chevalier J, Everitt J, Thevenaz P, Oberdörster G. Studies on the inhalation toxicology of two fibreglasses and amosite asbestos in the Syrian golden hamster. Part I. Results of a subchronic study and dose selection for a chronic study. *Inhal Toxicol* 1999;11:747-784.
37. Hesterberg TW, Hart GA. Synthetic vitreous fibers: a review of toxicology research and its impact on hazard classification. *Crit Rev Toxicol* 2001;31:1-53.
38. Hickling H, Thomas DH, Briggs J. High temperature behaviour of alumino-silicate ceramic fibres. *Science of Ceramics* 1981;11:397-403.
39. Holroyd D, Rea MS, Young J, Briggs G. Health-related aspects of the devitrification of aluminosilicate refractory fibres during use as a high-temperature furnace insulant. *Ann Occup Hyg* 1988;32:171-178.
40. Hori H, Higashi T, Fujino A, Yamato H, Ishimatsu S, Oyabu T, Tanaka I. Measurement of airborne ceramic fibres in manufacturing and processing factories. *Ann Occup Hyg* 1993;37:623-629.
41. IARC. Man-made mineral fibers and radon. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 43. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1988;43:1-171.
42. IARC. Man-made vitreous fibres. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 81. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002;81:1-381.
43. Infante-Rivard C, Dufresne A, Armstrong B, Bouchard P, Thériault G. Cohort study of silicon carbide production workers. *Am J Epidemiol* 1994;140:1009-1015.
44. IPCS. Man-Made Mineral Fibres. *Environmental Health Criteria 77*. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization 1988
45. ISO. *Air Quality - Determination of the number concentration of airborne inorganic fibres by phase contrast optical microscopy - Membrane filter method*. ISO 8672:1993(E).
46. ISO. *Ambient air - Determination of asbestos fibres - Direct-transfer transmission electron microscopy method*. ISO 103 12:1995(E).
47. ISO. *Ambient air - Determination of numerical concentration of inorganic fibrous particles - Scanning electron microscopy method*. ISO 149 66:2002(E).
48. Jager A, Stadler Z, Wernig J. Investigations on microstructural changes undergone by ceramic fibers at elevated temperatures, particularly as regards the formation of cristobalite. *Ber Dt Keram Ges* 1984;61:143-147.
49. Johnson NF, Hahn FF. Induction of mesothelioma after intrapleural inoculation of F344 rats with silicon carbide whiskers of continuous ceramic filaments. *Occup Environ Med* 1996;53:813-816.
50. KemI. *Kemikalieinspektionens föreskrifter om ändring i föreskrifterna (KIFS 1994:12) om klassificering och märkning av kemiska produkter*. KIFS 1998:7. Kemikalieinspektionens författningssamling 1998.

51. Krantz S, Christensson B, Lundgren L, Paulsson B, Figler B, Persson A. *Exponering för keramiska fibrer vid smältverk och gjuterier*. Arbete och Hälsa 1994;34:1-36. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
52. Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. Syntetiska oorganiska fibrer. *Underlag för Hygieniska Gränsvärden. 2*. Arbete och Hälsa 1982;8:32-44. Arbetskyddsverket, Solna.
53. Krombach F, Münzing S, Allmeling AM, Gerlach JT, Behr J, Dörger M. Cell size of alveolar macrophages: an interspecies comparison. *Environ Health Perspect* 1997;105 Suppl 5:1261-1263.
54. Lapin CA, Craig DK, Valerio MG, McCandless JB, Bogoroch R. A subchronic inhalation toxicity study in rats exposed to silicon carbide whiskers. *Fundam Appl Toxicol* 1991;16:128-146.
55. Lemasters G, Lockey J, Rice C, McKay R, Hansen K, Lu J, Levin L, Gartside P. Radiographic changes among workers manufacturing refractory ceramic fibre and products. *Ann Occup Hyg* 1994;38 Suppl 1:745-751.
56. Lemasters GK, Lockey JE, Levin LS, McKay RT, Rice CH, Horvath EP, Papes DM, Lu JW, Feldman DJ. An industry-wide pulmonary study of men and women manufacturing refractory ceramic fibers. *Am J Epidemiol* 1998;148:910-919.
57. LeMasters GK, Lockey JE, Yiin JH, Hilbert TJ, Levin LS, Rice CH. Mortality of workers occupationally exposed to refractory ceramic fibers. *J Occup Environ Med* 2003;45:440-450.
58. Levin J-O, red. *Principer och metoder för provtagning och analys av ämnen på listan över hygieniska gränsvärden*. Arbete och Hälsa 1997;6:1-67. Arbetslivsinstitutet, Solna.
59. Lockey JE, Le Masters GK, Levin L, Rice C, Yiin J, Reutman S, Papes D. A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry. *Chest* 2002;121:2044-2051.
60. Lundberg P, red. Syntetiska oorganiska mineralfibrer. *Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden. 9*. Arbete och Hälsa 1988;31:55-77. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
61. Löffler FW. Mögliche Gefährdung durch keramische Fasern. [Possible endangering by ceramic fibres] *Zbl Arbeitsmed* 1988;38:222-233. (på tyska, engelskt abstract)
62. Mast RW, McConnell EE, Anderson R, Chevalier J, Kotin P, Bernstein DM, Thévenaz P, Glass LR, Miiller WC, Hesterberg TW. Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol* 1995;7:425-467.
63. Maxim LD, Kelly WP, Walters T, Waugh R. A multiyear workplace-monitoring program for refractory ceramic fibers. *Regul Toxicol Pharmacol* 1994;20:200-215.
64. McConnell EE, Mast RW, Hesterberg TW, Chevalier J, Kotin P, Bernstein DM, Thévenaz P, Glass LR, Anderson R. Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory ceramic fiber in Syrian golden hamsters. *Inhal Toxicol* 1995;7:503-532.
65. McConnell EE, Axten C, Hesterberg TW, Chevalier J, Miiller WC, Everitt J, Oberdörster G, Chase GR, Thévenaz P, Kotin P. Studies on the inhalation toxicology of two fiberglasses and amosite asbestos in the Syrian golden hamster. Part II. Results of chronic exposure. *Inhal Toxicol* 1999;11:785-835.
66. Osterman JW, Brochu D, Thériault G, Greaves IA. Evaluation of the ATS respiratory diseases questionnaire among French-speaking silicon carbide workers. *Can J Publ Health* 1990;81:66-72.
67. Parkes WR. Non-fibrogenic ("inert") minerals and pneumoconiosis. In: Parkes WR, ed. *Occupational Lung Disorders*. Oxford: Butterworth-Heinemann 1994:253-284.
68. Petersen R, Sabroe S. Irritative symptoms and exposure to mineral wool. *Am J Ind Med* 1991;20:113-122.
69. Petran M, Cocarla A, Olinici DC. Silicon carbide induced pneumoconiosis: a microscopic and biochemical experimental study. *J Occup Health* 1999;41:253-258.
70. Possick PA, Gellin GA, Key MM. Fibrous glass dermatitis. *Am Ind Hyg Assoc J* 1970;31:12-15.

71. Pott F, Ziem U, Mohr U. Lung carcinomas and mesotheliomas following intratracheal instillation of glass fibres and asbestos. In: *Proceedings of the VIth International Pneumoconiosis Conference*. Bocuim, Federal Republic of Germany, 20-23 September 1983, Vol. 2. Geneva: International Labour Office, 1984:746-756.
72. Pott F, Ziem U, Reiffer F-J, Huth F, Ernst H, Mohr U. Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp Pathol* 1987;32:129-152.
73. Remaeus B. Varför ändrades fiberdefinitionen i Sverige? *Miljön på jobbet* nr 2/1991. Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.
74. Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T. Cancer incidence among workers in the Norwegian silicon carbide industry. *Am J Epidemiol* 2001;153:978-986.
75. Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T. Non-malignant mortality among Norwegian silicon carbide smelter workers. *Occup Environ Med* 2002;59:345-347.
76. Schneider T. Exposure to man-made mineral fibres in user industries in Scandinavia. *Ann Occup Hyg* 1979;22:153-162.
77. Searl A, Buchanan D, Cullen RT, Jones AD, Miller BG, Soutar CA. Biopersistence and durability of nine mineral fibre types in rat lungs over 12 months. *Ann Occup Hyg* 1999;43:143-153.
78. Sertoli A, Francalanci S, Giorgini S. Fiberglass dermatitis. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI, eds. *Handbook of Occupational Dermatology*. Berlin: Springer, 2000:122-134.
79. Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Kent E. Carcinogenicity of fibrous glass: pleural response in the rat in relation to fiber dimension. *J Natl Cancer Inst* 1977;58:587-603.
80. Strübel G, Faul L, Schwieger Th. Faserstaubbelastung durch alte und neue keramische Fasern bei industrieller Anwendung [Fiber dust exposure caused by old and new ceramic fibers during industrial use]. *Zbl Arbeitsmed* 1991;41:258-268. (på tyska, engelskt abstract)
81. Trethowan WN, Burge PS, Rossiter CE, Harrington JM, Calvert IA. Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres. *Occup Environ Med* 1995;52:97-104.
82. Vaughan GL, Trently SA, Wilson RB. Pulmonary response, in vivo, to silicon carbide whiskers. *Environ Res* 1993;63:191-201.
83. Vaughan GL, Trently SA. The toxicity of silicon carbide whiskers, a review. *J Environ Sci Health* 1996;31:2033-2054.
84. Vine G, Young J, Nowell IW. Health hazards associated with aluminosilicate fibre products. *Ann Occup Hyg* 1984;28:356-359.
85. WHO. *Method of monitoring and evaluating airborne man-made mineral fibres: report on a WHO consultation*. Copenhagen: World Health Organisation, Regional Office for Europe 1981.
86. WHO. *Determination of airborne fibre number concentrations. A recommended method by phase-contrast optical microscopy (membrane filter method)*. Geneva: World Health Organisation 1997.

**Bilaga 1.** Definitioner och betydelsen av en del ord, begrepp och synonymer som används inom fiberområdet.

Ord/begrepp	Definition/betydelse
Aerodynamisk diameter	Diametern hos en sfärisk partikel med densiteten 1 g/cm <sup>3</sup> , vilken i stillastående luft eller luft i laminärt flöde har samma fallhastighet som den aktuella partikeln oberoende av dennas verkliga form, storlek och densitet
Aspect ratio	Förhållandet längd/diameter hos en fiber
Bindemedel	Ämne eller förening som binder samman fibrer i en produkt så fast att den kan formas. Vanligtvis är bindemedlen fenol-formaldehyd- eller urea-formaldhydhartser
Biopersistens	Förmågan hos en fiber att bli kvar i lungan efter att den deponerats. Biopersistens avgörs av fibrers löslighet och av lungors och andningsvägars förmåga att avlägsna deponerade fibrer
Eldfasta keramiska fibrer	Syntetiska glasartade silikatfibrer framställda av smälta aluminium-silikater där fibrerna är slumpvis orienterade och deras totala innehåll av alkalimetalloxider och alkaliska jordartsmetaller är lika med eller understiger 18%
Fiber	Partikel med ett längd-breddförhållande större än 3:1 (enl. WHO)
Glasartad fiber	Icke-kristallina fiber
Glasartad syntetisk organisk fiber	Syntetisk fiber framställd av silikatmineral
Glasfiber av glasull, specialglasfiber	Bred kategori av fibrer som kan avse glasfibrer, fibrer av glasull, specialglasfiber
Kontinuerliga fibrer	Glasfibrer av viss diameter, vanligen överstigande 6 μm, dragna ur en glassmälta
Kristallin fiber	Fibrer med atomerna ordnade i ett nätverk/kristallgitter
Mikrofiber	Vanligen en glasfiber för specialanvändning med diameter mindre än 1 μm. Även kallad supertunn fiber
Mineralullsfibrer	Syntetiska glasartade silikatfibrer framställda av smält glas, sten eller slagg där fibrerna är slumpvis orienterade och deras totala innehåll av alkalimetalloxider och alkaliska jordartsmetaller överstiger 18%
Nominell diameter	Medianvärdet av fibrernas längd i en produkt sammansatt av fibrer
Refraktär	Eldfast
Respirabel fiber	Fiber med diameter <3 μm (enl. WHO) - för att räknas skall fibern dessutom var längre än 5 μm
Silikatfiber	Fiber som består av föreningar av Si, O och en eller flera metaller
Specialfibrer	Vanligen finfibriga syntetiska glasartade silikatfibrer framställda av smält glas där fibrerna är slumpvis orienterade och deras totala innehåll av alkalimetalloxider och alkaliska jordartsmetaller kan variera från 2% till mer än 18%
Whiskers	Oorganiska enkristallfibrer
WHO-fibrer	Alla fibrer med diameter understigande 3 μm, längd minst 5 μm och kvot längd/diameter (aspekt ratio) större än 3:1

## **Bilaga 2.** Internationella klassificeringar.

### *Europaunionen*

Det är värt att nämna att frågan om klassifikation av mineralfiberer i EU (tidigare EEG) länge varit kontroversiell mellan Europaländerna. Från Tysklands sida har under lång tid argumenterats utgående från en grundsyn att fiberer har i princip cancerframkallande egenskaper men kan befrias från en sådan beteckning beroende på:

- kemisk sammansättning och på denna grund framräknat Cancerogenitets-Index
- utfallet av djurexperiment med injektion av fiberer i lungsäck eller bukhåla
- utfallet av djurexperiment med inhalation eller injektion i luftstrupen av fiberer under längre tid

I november 1997 fastställde EU-kommissionen kriterier för klassificering och riskmärkning av syntetiska oorganiska fiberer grundat på bedömning av tänkbara hälsoeffekter. EU-dokumentet betecknas som 23:e adaptationen (97/69/EC) av EU-direktivet om Farliga ämnen ("Dangerous Substances Directive" – 67/548/EEC). Enligt EU-systemet klassificeras all mineralull av SMF som lokalt retande och kan därutöver klassificeras som cancerogener enligt EU-kommissionens särskilda system för detta. EU-systemet för klassificering av cancerogener sammanfaller delvis, men inte helt, med IARC:s motsvarande system. EU-kategorierna är:

- 1. Cancerogen
- 2. Sannolik cancerogen
- 3. Möjlig cancerogen

Enligt EU-kommissionens regler återfinns fiberer av mineralull i EU-klasserna 2 och 3 ovan beroende på kemisk sammansättning och resultat av löslighetstest enligt EU-kommissionens beskrivning av rekommenderade testmetoder för provning av (26):

- |                                    |   |
|------------------------------------|---|
| - Biopersistens hos mineralfiberer | - inhalation                                  |
| - Biopersistens hos mineralfiberer | - intratrakeal instillation                   |
| - Cancerogentest                   | - injektion i bukhålan hos råttor             |
| - Kronisk toxicitetstest råtta     | - inhalationstest av mineralfiberer hos råtta |
| - Subkronisk toxicitetstest råtta  | - inhalationstest av mineralfiberer hos råtta |

Det bör observeras att dessa provningsmetoder inte utgör del av EU-direktivet om Farliga Ämnen 67/548/EEC. De har status "Metoder rekommenderade av EU-kommissionen" men saknar laga kraft i EU medlemsländer om de inte genom nationell reglering gjorts gällande i enskilt land.

Se även diskussionspromemoria (ILSI Workshop Report) från EU-kommissionens vetenskapliga kommitté för hygieniska gränsvärden 2001 (27).

### *IPCS 1987*

Det Internationella Programmet för Kemisk Säkerhet (International Programme for Chemical Safety, IPCS) som bedrivs gemensamt av Världshälsoorganisationen WHO, den Internationella Arbetsorganisationen ILO och Förenta Nationernas Miljöprogram UNEP utarbetade 1987 en rapport (44) innehållande bedömningar



av mineralfibrers hälsoeffekter. IPCS uppmärksammade särskilt de lokalt retande effekterna av mineralfibrer på hud och på andningsvägars slemhinnor. Beträffande cancerogena egenskaper inskränkte sig IPCS till att konstatera att vissa mineralfibrer kunde tänkas orsaka lungcancer och rekommenderade användning av personlig skyddsutrustning i situationer där yrkesexponering för höga lufthalter förekom.

### *IARC 2002*

WHO's Internationella cancerforskningsinstitut (IARC), beläget i Lyon, Frankrike, utförde 1988 en granskning av tillgängligt studiematerial om mineralfibrer med bedömningar av fibrernas eventuella cancerframkallande egenskaper (41). Vid denna tidpunkt gjordes bedömningen att för sten- och slaggullsfibrer förelåg begränsad bevisning för fibrernas cancerframkallande effekt hos människa. IARC klassifikation av glas-, slagg- och stenullsfibrer vid den tidpunkten blev därför en placering i kategori 2 B – ämnen bedömda som möjligen cancerframkallande för människa. IARC tillkallade i november 2001 en expertgrupp för en ny bedömning och en samlad genomgång av aktuell och relevant vetenskaplig dokumentation om mineralfibrers cancerframkallande egenskaper.

Rapporten innehållande IARC-gruppens överväganden har offentliggjorts (42). I den bedömning av mineralfibrers cancerframkallande egenskaper som utfördes av IARC 2001 drogs efter granskning av ett omfattande vetenskapligt material slutsatsen att endast fibermaterial som visar hög beständighet i biologiska material bör förbli klassificerade som möjligt cancerframkallande på människa (IARC kategori 2B). Denna kategori innefattar eldfasta keramiska fibrer (RCF) som används industriellt för bl.a. isoleringsändamål vid höga temperaturer såsom industriugnar och vissa glasullsprodukter för specialändamål som inte avser isolering. Fibrer av de vanligast använda mineralfiberullprodukterna, varmed här avses glasull, stenull och slaggull för isolering behöver inte längre vara klassificerade som cancerframkallande för människa. De har av IARC arbetsgrupp därför bedömts som tillhörande kategori 3 – dvs. icke klassificeringsbara avseende cancerframkallande egenskaper. Samma bedömning har av IARC gjorts beträffande fibrer av kontinuerliga glasfibrer.

IARC sammanfattade i rapporten (42) i förekommande fall cancerframkallande egenskaper enligt följande:

- Det går inte att bedöma ("inadequate evidence") om fibrer av glasull är cancerframkallande för människa
- Det går inte att bedöma om fibrer av kontinuerliga glasfilament är cancerframkallande för människa
- Det går inte att bedöma om fibrer av sten- eller slaggull är cancerframkallande för människa
- Det går inte att bedöma om refraktära keramiska fibrer (i detta underlag benämnda eldfasta keramiska fibrer) är cancerframkallande för människa
- Det finns tillräckliga belägg för att anse vissa glasfibrer för särskild användning (engelskspråkig term: special-purpose glass fibres), innefattande fibrer av s.k. E-

- glas och glasfibrer typ "475", cancerframkallande på försöksdjur
- Det finns tillräckliga belägg för att anse refraktära keramiska fibrer (i detta underlag benämnda eldfasta keramiska fibrer) cancerframkallande på försöksdjur
  - Det finns begränsade belägg för att anse glasfibrer av isolerull cancerframkallande på försöksdjur
  - Det finns begränsade belägg för att anse fibrer av stenull (isolerull) cancerframkallande på försöksdjur
  - Det finns begränsade belägg för att anse fibrer av slaggull (isolerull) cancerframkallande på försöksdjur
  - Det finns begränsade belägg för att anse nyligen framtagna fibrer med hög beständighet i biologiska material (engelskspråkig term: biopersistens), innefattande mineralfibrer typ H, cancerframkallande på försöksdjur
  - Det går inte att bedöma om fibrer av kontinuerliga glasfilament är cancerframkallande på försöksdjur
  - Det går inte att bedöma om vissa under senare tid framtagna fibrer med låg grad av beständighet i biologiska material (engelskspråkig term : Biopersistens) – vari innefattas fibrer ingående i mineralull av alkalint jordsilikat (X-607), fibrer av mineralull innehållande låg halt av kisel (HT) och fibrer typ A, C, F och G, är cancerframkallande på försöksdjur

IARCs övergripande bedömning – sammanvägning av tillgänglig bevisning härrörande från studier av människa och djurexperimentella studier:

- Glasfibrer för specialändamål såsom fibrer av E-glas och "475"-glas är möjligen cancerframkallande för människa.  
IARC klassificering: Grupp 2 B
- Refraktära keramiska fibrer är möjligen cancerframkallande för människa.  
IARC klassificering: Grupp 2 B
- Fibrer härrörande från isolerull av glas, fibrer av kontinuerliga glasfilament och fibrer av sten- respektive slaggull går inte att klassificera vad avser carcinogenicitet för människa.  
IARC klassificering: Grupp 3

IARCs arbetsgrupp valde att inte göra en övergripande bedömning av under senare tid framtagna ullfibrer med låg beständighet i biologiska material (biopersistens) såsom alkaliskt jordsilikat, fibrer med hög halt av aluminium och låg halt av kisel. Detta beslut togs med hänvisning dels till avsaknad av humandata, oavsett att dessa material i de fall där de undersökts har visat sig ha låg cancerframkallande potential hos försöksdjur, dels på grund av de svårigheter som mötte arbetsgruppen att göra en meningsfull kategorisering av fibrerna baserad på deras kemiska sammansättning.

Det bör observeras att vad beträffar fibrer av glasull, stenull och slaggull har IARC ändrat de bedömningar som gjorts vid det tidigare tillfället 1988 (41).

### *Tyskland*

I Tyskland har djurexperimentella test med injektion i lungsäck eller bukhåla tillmätts större betydelse än i flertalet andra Europaländer och USA.

### **Bilaga 3.** Exponeringsdata för eldfasta keramiska fibrer.

Tillverkning av eldfasta keramiska fibrer sker inte i Sverige varför inhemska exponeringsdata saknas. Flera internationella studier finns dock redovisade. Esmen *et al.* (24) har studerat exponeringen vid 3 fabriker i USA och redovisar nivåer på fabriksmedelvärden mellan 0,05 – 2,6 f/ml. Högsta uppmätta värdet för ett enskilt arbetsmoment låg på 56 f/ml och avsåg efterbearbetning av produkter bl.a. sågning för hand samt emballering i oventilerad lokal. De stora skillnaderna mellan fabriksmedelvärdena förklaras av olika arbetsätt och skillnader i befintlig ventilation. I en europeisk studie av Cherrie *et al.* (14) innefattande 7 fabriker, varierade fabriksmedelvärdena för processarbetarna mellan 0,2-1,36 f/ml dvs. en faktor 7. Man pekar på olika tänkbara förklaringar till skillnaderna mellan fabriker, inkluderande ventilationssystemen samt den manuella hanteringen av fibermaterialen. Högsta uppmätt värde 3,4 f/ml rapporteras från processarbete inom gruppen ”secondary production”. Hori *et al.* (40) redovisar medelvärden mellan 0,27 – 0,66 f/ml vid tillverkning av eldfasta keramiska fibrer. Värdena representerar stationära provplatser. Vid personburen provtagning rapporteras värdena stiga med minst en faktor 2.

I brukarledet har bl.a. Cheng *et al.* (11) kartlagt fiberhalter både vid installation och rivning av ugnsisolering. Vid rivning varierade uppmätta medelvärden mellan 0,02 – 1,3 f/ml med ett högsta enskilt värde på 17 f/ml. Vid återisolering varierade medelvärdena mellan 0,14 – 0,62 f/ml, med ett högsta uppmätt värde på 2,6 f/ml. Strübel (80) redovisar fiberhalter på 7,5 f/ml (1,06 – 23,0 f/ml) vid ugnsrivning och 1,04 f/ml (0,38 – 2,45 f/ml) vid återisolering. Krantz *et al.* (51) redovisar en fiberhalt på 1,6 f/ml (medianvärde) för ett antal rivningar av ugnsisolering i olika smältverk och gjuterier. Enskilda extremvärden på 210 f/ml förekom vid arbete under i stort sett oventilerade förhållanden. Vid återisolering av ugnar låg medianvärdet på 0,44 f/ml med ett högsta uppmätt värde på 5 f/ml. Fiberhalterna för exponeringskategori 1, dvs. de som var direktexponerade för fibrerna, uppvisade en spridning på 0,26 – 1,2 f/ml mellan de 4 studerade industrierna.

Med undantag för vissa extremt dammiga efterbearbetningsmoment vid tillverkning samt rivning av ugnsisolering i användarledet, ligger rapporterade exponeringsnivåer från såväl tillverkning som användning i intervallet 0,1 – 2,6 f/ml, vilket skulle kunna tyda på att dammförhållandena under normala förhållanden är jämförbara. Å andra sidan anger ACGIH (1) genom hänvisning till 2 studier, dels Esmen *et al.* (24) och dels Maxim *et al.* (63), att 80% av proverna vid tillverkning ligger under 1 f/ml och 90% av proverna vid användning ligger under 3 f/ml, vilket skulle kunna tyda på att användning generellt sett är dammigare än tillverkning. En viss försiktighet är dock motiverad innan snabba generella slutsatser dras. Med säkerhet kan dock sägas att rivningsmoment och annan manuell torrbearbetning av eldfasta keramiska fibermaterial kan generera fiberhalter på 10 f/ml eller mer.

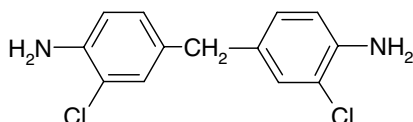
## Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

### 4,4'-diamino-3,3'-diklorofenylmetan (MOCA)

2004-02-04

#### Kemisk-fysikaliska data

CAS nr	101-14-4
Synonymer	4,4'-Metylen-di-(2-kloranilin), 4,4'-Metylen bis (2-kloroanilin), di(4-amino-3-klorofenyl)metan
Summaformel	$C_{13}H_{12}Cl_2N_2$
Strukturformel	



Molvikt	267,16 g/mol
Kokpunkt	360°C
Smältpunkt	100-109°C
Ångtryck	$1 \times 10^{-5}$ Pa vid 25°C, 0,0017 Pa vid 60°C
Mättnadskoncentration	0,0001 ppm vid 25°C
Löslighet	0,139 g/100 g vatten
Fördelningskvot	$\log P_{\text{octanol/vatten}} = 3,94$

#### Användning

Ren 4,4'-diamino-3,3'-diklorofenylmetan (eng. Methylene-bis-(o-chloroaniline), MOCA) är vid rumstemperatur ett kristallint pulver med en svag amindoft. Det är lösligt i alkohol, bensen och eter, men mindre lösligt i vatten (17). MOCA används främst som härdare vid tillverkning av polymerer och plaster och tillsätts för att variera hårdhet, flexibilitet och slagstyrka hos produkterna (10).

Yrkesexponering sker genom inandning och hudupptag (30). Den troligen viktigaste exponeringsvägen är genom huden efter kontakt med kontaminerade ytor (6, 22). MOCA och dess metaboliter har detekterats i urin och plasma från arbetare exponerade för MOCA (7, 38). Baserat på de låga halter MOCA som uppmättes i luftprov från arbetsmiljön och de relativt höga halterna MOCA i

urinprov från arbetare bedömdes, hudupptag, snarare än inandning, vara den huvudsakliga källan till absorption (22). Yrkesexponering sker huvudsakligen under produktionen av MOCA eller MOCA-innehållande polymerer (6, 22).

## Upptag Biotransformation Utsöndring

### *Upptag*

MOCA i luften vid rumstemperatur förekommer huvudsakligen som damm och tas upp via andningsvägarna eller genom huden. Flera rapporter beskriver hudupptag som den huvudsakliga exponeringsvägen (6, 8, 22). Chin *et al.* visade att MOCA upptogs snabbt i human neonatal förhud *in vitro* under 4 timmar. Upptaget var snabbast de två första timmarna och sjönk sedan. Upptaget var beroende av temperatur (5). En annan studie på human hud från bröst visade att upptaget var litet, 2,4-5,9% av den applicerade dosen hade absorberats efter 72 timmar (16). Data för kvantitativ beräkning av hudupptag saknas.

Försök att skatta upptag av MOCA i arbetsmiljön har gjorts och luftprov visade relativt låga nivåer av MOCA. Högsta halten i luftprov uppmättes från arbetare i nära kontakt med MOCA ( $0,70 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) och i golvdamm nära smältningsskåp ( $1,9 \pm 2,9 \text{ mg}/\text{m}^2$ ). Två arbetare som hanterade MOCA i direkt hudkontakt ("mixers") uppvisade MOCA-halter i luftprov från andningszonen på  $0,34$  och  $0,06 \mu\text{g}/\text{m}^3$  och i ett försök att uppskatta hudexponeringen fästes bitar av gasbinda på händerna. Dessa bitar visade sig innehålla i genomsnitt  $24,6 \pm 16$  respektive  $4,7 \pm 2,4 \mu\text{g}$  MOCA efter ett arbetspass. Dessa arbetare uppvisade också relativt höga nivåer av MOCA i urinen ( $29,9 \pm 15$  och  $94 \pm 46 \mu\text{g}/\text{liter}$  urin). Två andra arbetare som blandade smält MOCA, antingen manuellt eller automatiskt, uppvisade vid uppskattning av hudexponering på motsvarande sätt, MOCA-halter på  $7,3 \pm 9,5$  och  $3 \pm 2,4 \mu\text{g}$  samt urinhalter runt  $15 \mu\text{g}$  MOCA/liter (6). Proven uppmättes under ett arbetspass. En liknande studie på en arbetare som (utan skyddskläder) blandade smält MOCA och exponerades för "MOCA-dimma" uppvisade en MOCA-halt i luftprov på  $8,9 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  under 7 timmar. MOCA i urin hos samme arbetare låg mellan  $50$ - $120 \mu\text{g}/\text{g}$  kreatinin under hela arbetsveckan (18).

I studier på råttor har man visat att MOCA-halten var högst i levern 24 timmar efter en peroral engångsdos på  $281 \mu\text{mol}/\text{kg}$ . MOCA-halterna var följande: lever > njure > lunga > mjälte > urinblåsa > testiklar > hjärna > lymfocyter (2).

### *Biotransformation*

Biotransformation har visats viktig för toxicitet, genotoxicitet och eliminering av MOCA. Ett flertal MOCA-metaboliter har identifierats. MOCA metaboliseras huvudsakligen i levern av cytochrom P450 enzymer (främst CYP3A4) (1, 42). N-hydroxy-MOCA har identifierats som den mest reaktiva och den huvudsakliga carcinogena metaboliten (4). Förutom oxidering involverar metabolism av MOCA konjugering med acetyl-, sulfat- och glukuronid-grupper (30). Det har spekulerats att MOCA-konjugat som bildas i levern transporteras vidare till urinblåsan där det

sura pH:t hydrolyserar konjugatet till N-hydroxy-MOCA (19). N-glukuronid-MOCA har identifierats som den huvudsakliga metaboliten i urin från exponerade arbetare (7). Den vanligaste MOCA-DNA-addukten som påvisats i urin från MOCA-exponerade arbetare är N-deoxyadenosin-8-yl-amino-3-chlorobenzyl alkohol (19).

### *Utsöndring*

MOCA utsöndras både i urin och avföring. Fördelningen mellan utsöndringsvägarna varierar i olika studier beroende på djurslag och administrationssätt. Höga halter av MOCA i urinen hos arbetare har minskats genom att införa förbättrad arbetshygien, skyddskläder, handskar, glasögon samt förbättrad ventilation. Dessutom används i många länder upprepad biologisk monitorering av MOCA-halter i urinen för att detektera eventuellt upptag (28). Arbetare med höga MOCA-halter i urinen har ofta arbetat i direkt kontakt med MOCA, ofta utan handskar (6, 30). Flera analyser av urin från MOCA-exponerade arbetare har visat att halveringstiden för MOCA i urin är ungefär 23 timmar (7, 28). I blod har halveringstiden för globin-addukter beräknats till 16 dagar, medan halveringstiden för albumin-addukter var 4,6 dagar (2).

I råttor (engångsdos 13 och 100 mg/kg i.p.) och hund (10 mg i.v.) såg man att bara ett par procent av intaget radioaktivt märkt MOCA utsöndrades i icke-metaboliserad form (10, 23). En studie på råttor (där radioaktivt MOCA gavs per os, 5,5-5,6 mg/råtta) visade att MOCA huvudsakligen eliminerades inom 24 timmar, största delen via feces (31-50%) och via urin (16-27%) (26). I en studie på hundar applicerades radioaktivt märkt MOCA (10 mg) på huden. Av den totala dosen eliminerades 1,3% av radioaktiviteten i urinen och 0,62% i gallan. 90% av den applicerade dosen fanns kvar i huden efter 24 timmar (23). 0,4% av MOCA detekterat i urinen var icke-metaboliserat MOCA. Ytterligare en studie på råttor visade att av den totala mängden radioaktivt märkt MOCA (2,5 mg), applicerat på huden, utsöndrades 2,5% av radioaktiviteten i urinen inom 72 timmar. Utsöndringshastigheten var relativt konstant under 3 dagar. Däremot verkade MOCA ha en lång retentionstid i huden då 40-60% var kvar i kroppen efter 72 timmar (11).

### **Biologisk exponeringsmätning**

GC-MS och HPLC är de vanligaste analysmetoderna för att detektera MOCA i urin samt som hemoglobinaddukter i blod (30). Analys av MOCA i urin lämpar sig för att mäta exponeringen under ett arbetspass. Ofta är halterna av icke-metaboliserat MOCA i urinen låg. Genom att hydrolysera urinprov innehållande MOCA kan man få högre nivåer av s.k. "fritt MOCA". Analys av fritt MOCA efter hydrolysering är en rekommenderad metod för att mäta MOCA-exponering i urin från arbetare (7). För att bedöma längre tids exponering har en metod utarbetats för kvantitativ analys av MOCA bundet till hemoglobin (3). Beräkningar gällande sambandet mellan MOCA i luft och urinkoncentration saknas.

## Toxiska effekter

### Humandata

Ett par incidenter med MOCA-exponering i samband med olyckor har rapporterats. 1987 exponerades en arbetare för MOCA genom spill på huden och oavsiktligt intag genom munnen. Arbetaren klagade över irritation i ögon samt illamående. Nivåerna av MOCA i urinen var 1400  $\mu\text{g/g}$  kreatinin (5 timmar efter), som minskade till 30  $\mu\text{g/g}$  kreatinin (23 timmar efter). Urinen innehöll vid 5 timmar också stora mängder protein, möjligen beroende på njurskada (15).

Vid en spillolycka sprutade en 30-årig man ungefär 3 gallon (ca 11 liter) smält MOCA över bröst, rygg och extremiteter. Mannen bar skyddskläder (uppkavlade ärmarna), andningsmask, skyddshandskar och glasögon, och han duschade i 45 min efteråt. Mannen klagade över rödflammig och "solbränd" hud. Höga nivåer MOCA i urinen kunde detekteras (2169  $\mu\text{g/g}$  kreatinin 4 timmar efter). Efter 4 dagar var nivån på 78  $\mu\text{g}$  MOCA/g kreatinin (28). Halveringstiden beräknades till 23 timmar (28). Inga andra effekter än hudpåverkan enligt ovan finns beskrivna.

### Djurdata

I cancerstudier med MOCA i dieten minskade viktökningen hos råttor både vid 500 och 1000 ppm. I samma studie fann man att livslängden minskade signifikant med 500 och 1000 ppm MOCA i dieten (standarddiet) och vid 500 ppm (den högsta halten i lågproteindiet) hos råttor (20). I en studie på hundar detekterades signifikant högre halter av glutamatpyruvattransaminas (GPT)aktivitet, som tyder på leverskador, samt en ökning av röda blodkroppar, leukocyter och epitelceller i urinen vid dagligt intag av 100 mg MOCA per os (36). I en annan studie rapporterades om ökad dödlighet hos honmöss som fått hög dos MOCA (2000 ppm) i dieten. Man fann även en minskad viktökning hos råttor som fått 1000 ppm i dieten (31), tabell 1.

## Mutagenicitet och genotoxicitet

Både *in vivo* och *in vitro* experiment visar att MOCA är genotoxiskt och mutagen. MOCA var mutagen endast efter aktivering med S9-mix från leverceller i *Salmonella typhimurium*, stammarna TA98 och TA100 (13, 21, 29). De N-acetylerade metaboliterna var inte mutagena under samma betingelser (13). Man har funnit att MOCA inducerar DNA-reparation i hepatocyter från råttor, mus och hamster (24, 25). Dessutom uppmättes högre systerkromatidutbyte i lymfocyter från arbetare som exponerats för MOCA (kontrollanter, laboratoriepersonal och processarbetare) jämfört med oexponerade kontrollpersoner. Exakta exponeringshalter saknas. Ökade halter av systerkromatidutbyte påvisades också i lymfocyter från råttor som exponerats för MOCA (5 dagliga i.p. injektioner, 125 och 250 mg MOCA/kg bw) (9).

Analys av avstötta urotelceller i urin från MOCA-exponerade arbetare visade att dessa hade signifikant högre halter mikrokärnor jämfört med kontrollpersoner. MOCA-arbetarna hade olika uppgifter i fabriken, varav de flesta sysslade med

polyuretangjutning. Koncentrationen MOCA i urin från arbetarna var mellan 0,4-48,6  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin, medan kontrollpersonerna inte hade någon MOCA alls i urinen. Mikrokärnor korrelerade inte med MOCA-halten i urin. Rökning verkade inte ha någon effekt på antalet mikrokärnor i denna studie, varken hos exponerade eller hos kontroller. Antalet rökare var dock litet (5 personer i vardera gruppen) (27).

Flera studier har visat MOCA-addukter på DNA och i hemoglobin (3, 32, 33, 34). Urin från en arbetare som exponerades oavsiktligt för MOCA analyserades för MOCA-DNA addukter. Höga nivåer addukter påvisades 4 timmar efter exponering. En dramatisk minskning av DNA-addukter i urinen detekterades under de 17 efterföljande timmarna, därefter skedde en långsam minskning (19).

## **Carcinogenicitet**

IARC (International Agency for Research on Cancer) har klassificerat MOCA som troligen cancerframkallande för människa (grupp 2A) (17). Trots otillräckliga bevis för carcinogenicitet hos människa anses bevisen, baserat på djurexperiment, tillräckliga för att klassa MOCA som troligen cancerframkallande för människa. Resultaten av cancerstudier på råttor, möss och hundar är sammanfattade i tabell 2 och nedan.

### *Humandata*

Tre fall av blåscancer hos arbetare som jobbat med MOCA har rapporterats. Urin- och cellprov från 385 av totalt 552 arbetare på en MOCA-fabrik analyserades. Medelintervallet mellan första exponeringen till provtagning beräknades till 11,5 år. Totalt uppvisade 16 arbetare blod i urinen och 21 arbetare atypiska cellprov. Efter att första cancerfallet upptäcktes utfördes en grundligare undersökning av alla arbetare. Två cancerfall upptäcktes då trots att blod i urinen (hematuria) saknades. Alla tre hade endast arbetat en kort tid på fabriken (1,5 månader-1 år) men hade då sannolikt exponerats för höga halter MOCA. Två av arbetarna var 28 och 29 år gamla, icke-rökare och hade enligt rapporten inte arbetat med andra kemikalier misstänkta för att orsaka blåscancer. Latenstiden från exponering till diagnos var 8 respektive 11 år. Den tredje arbetaren var 44 år, rökare och hade arbetat med andra kemikalier. Latenstiden mellan exponering till diagnos var 16 år (39, 40). På uppdrag av Polyurethane Manufacturers Association har Hogan (14) försökt rekonstruera exponeringen för de tre fallen. Han kom fram till att de eventuellt kan ha exponerats för andra carcinogener, bl.a. andra aromatiska aminer. Hogans exponeringsuppskattning har kritiserats (41).

### *Djurdata*

MOCA har visats vara carcinogent på råttor som fick MOCA i dieten. Proteinfattig diet gav en ökad tumörincidens jämfört med standarddieten, varför protein har förslagits ha en skyddande roll i MOCA-inducerad cancer. Tumörer uppkom huvudsakligen i lunga, lever och bröst (35), tabell 2. Russfield *et al.* visade att MOCA gav levertumörer och hemiangiosarkom i möss, samt tumörer i lunga och



lever i råttor (31). Hundar utvecklade blåscancer efter 9 års exponering för MOCA (36). Grundmann *et al.* visade att MOCA i dieten gav lung- och levertumörer i råttor (12), tabell 2.

Studier *in vitro* visade att N-hydroxy-MOCA kunde transformera icke-tumorigena cell-linjer till tumorigena. Injektion av dessa celler i nakna möss inducerade tumörer inom 17 veckor (37).

## Reproduktionseffekter

Inga teratogena eller reproduktionsstörande effekter har rapporterats.

## Dos-Effekt/dos-respons samband

Data för fastställande av dos-responssamband på människa och djur saknas. Toxiska effekter och cancereffekter på djur är sammanfattade i tabell 1 och 2.

## Slutsatser

Humandata för att fastställa en kritisk effekt för MOCA är otillräckliga. Baserat på djurförsök är den kritiska effekten cancer. MOCA-exponering sker huvudsakligen genom hudupptag. MOCA är genotoxiskt *in vitro* och ger DNA-addukter *in vivo*. MOCA är cancerframkallande hos försöksdjur och bör betraktas som carcinogent för människa.

**Tabell 1.** Toxiska effekter.

Art	Dos/Administrations-sätt	Exponeringstid	Effekt	Ref.
Mus, HaM/ICR 25 hanar 25 honor	0, 1000, 2000 ppm standarddiät, per os	18 månader	2000 ppm honor: ökad dödlighet	31
Råttor, ChR CD 25 hanar	0, 500, 1000 ppm standarddiät, per os	18 månader	1000 ppm: minskad viktökning	31
Råttor, ChR-SD 100, 100, 75, 50 hanar	0, 250, 500, 1000 ppm standarddiät, per os	18 månader	500 ppm: minskad viktökning, minskad livslängd* 1000 ppm: minskad viktökning, minskad livslängd*	20
Råttor, ChR-SD 100, 100, 75, 50 hanar	0, 125, 250, 500 ppm lågproteindiet, per os	18 månader	500 ppm: Minskad livslängd *	20
Hund, Beagle 6 honor, varav 1 dog tidigt	0, 100 mg/dag per os, kapsel	9 år	100 mg/dag: ökad GPT-aktivitet*, samt en ökning av röda blodkroppar, leukocyter och epitelceller i urinen.	36

\* Signifikant skiljt från kontroldjur

**Tabell 2.** Cancertester på djur.

Art	Dos/Administrationsätt	Exponeringstid	Effekt	Ref.
Mus, HaM/ICR hanar honor	0, 1000, 2000 ppm standarddiät, per os	18 månader	0 ppm hanar: hepatom 3/18, lungadenom 5/18. 1000 ppm hanar: hepatom 3/13, hemangiom 2/13, hemangiosarkom 1/13, lungadenom 3/13. 2000 ppm hanar: hepatom 4/20, hemangiom 5/20, hemangiosarkom 3/20, lungadenom 2/20, lungadenocarcinom 2/20. 0 ppm honor: hemangiom 1/20, lungadenom 4/20, lungadenocarcinom 2/20, lymfosarkom 4/20, retikulosarkom 6/20. 1000 ppm honor: hepatom 9/21*, lungadenom 3/21, lymfosarkom 3/21, retikulosarkom 3/21. 2000 ppm honor: hepatom 7/14*, hemangiom 4/14, hemangiosarkom 2/14, lung adenom 2/14, lymfosarkom 1/14.	31
Råtta, Wistar hanar honor	1000 ppm tot. dos 27g/kg lågproteindiet, per os	535-565 dagar	0 ppm hanar, honor: bröstfibroadenom 2/50. 1000 ppm hanar: multipla hepatom 22/25, primära lungtumörer 8/25. 1000 ppm honor: multipla hepatom 18/25, primära lungtumörer 5/25.	12
Råtta, ChR CD hanar	0, 500, 1000 ppm standarddiät, per os	18 månader	0 ppm: cholangiocarcinom 1/22, lungadenom 1/22. 500 ppm: hepatom 1/22, lungadenomatos 3/22, lungadenom 1/22, lungadenocarcinom 1/22, urinblåsecancer 2/22, gliom 1/22. 1000 ppm: hepatom 4/19, lungadenomatos 4/19, lungadenom 1/19, lungadenocarcinom 1/19, magsäcksadenocarcinom 1/19, hörselgångsadenom 1/19.	31
Råtta, ChR-CD hanar honor	0, 1000 ppm standarddiät, per os	548-560 dagar	0 ppm hanar: lungadenomatos 1/44, leukemi 2/44, lymfom 2/44, bröstfibroadenom 1/44, hypofysadenom 4/44. 1000 ppm hanar: lungadenomatos 14/44*, lungadenocarcinom 21/44*, skivepitelcancer 1/44, pleurala tumörer 4/44, pleural lipom 1/44, leveradenom 3/44, levercarcinom 3/44, leukemi 1/44, lymfom 4/44, bröstfibroadenom 1/44, bröstadenocarcinom 3/44, hypofysadenom 4/44, Interstitiell testikeladenom 4/44, njuradenom 1/44. 0 ppm honor: lungadenomatos 1/44, pleural lipom 1/44, lymfom 1/44, bröstfibroadenom 17/44, bröstadenocarcinom 3/44, bröstfibrosarkom 1/44, hypofysadenom 12/44. 1000 ppm honor: lungadenomatos 11/44*, lungadenocarcinom 27/44*, skivepitelcancer 1/44, pleurala tumörer 2/44, hemangiom 1/44, leveradenom 2/44, levercarcinom 3/44, cholangiom 1/44, leukemi 1/44, lymfom 3/44, bröstfibroadenom 18/44, bröstadenocarcinom 5/44, hypofysadenom 1/44*, vaginal fibrosarkom 1/44, njuradenom 1/44, njuradenocarcinom 1/44.	35

**Tabell 2.** Fortsättning.

Art	Dos/Administrationsätt	Exponeringstid	Effekt	Ref.
Råtta, ChR-CD hanar honor	0, 1000 ppm lågproteindiet, per os	400-423 dagar	0 ppm hanar: lungadenomatos 1/21. 1000 ppm hanar: lungadenomatos 8/21*, lungadenocarcinom 5/21*, pleuratumör 1/21, leveradenom 5/21*, levercarcinom 11/21*, skivepitelcancer 1/21, lymfom 1/21, njurlipom 1/21, ganglioneurom 1/21. 0 ppm honor: lungadenomatos 1/21. 1000 ppm honor: lungadenomatos 14/21*, lungadenocarcinom 6/21*, pleuratumör 1/21, leveradenom 2/21, levercarcinom 1/21, bröstfibroadenom 1/21*, bröstadenocarcinom 6/21*, peritoneallipom 1/21, adenocarcinom i ileum 1/21.	35
Råtta, ChR-SD hanar	0, 250, 500, 1000 ppm standarddiet, per os	18 månader	0 ppm: primär lungtumör 1/100, bröstadenocarcinom 1/100, zymbal-körteltumörer 1/100, hemangiosarkom 2/100, hypofysadenom 42/100. 250 ppm: lungadenocarcinom 14/100*, primär lungtumör 23/100*, bröstadenocarcinom 5/100, zymbal-körteltumörer 8/100*, levercarcinom 3/100, hemangiosarkom 4/100, hypofysadenom 36/100. 500 ppm: lungadenocarcinom 20/75*, primära lungtumörer 28/75*, bröstadenocarcinom 8/75*, zymbal-körteltumörer 5/75, levercarcinom 3/75, hemangiosarkom 3/75, hypofysadenom 19/75*. 1000 ppm: lungadenocarcinom 31/50*, primära lungtumörer 35/50*, bröstadenocarcinom 14/50*, zymbal-körteltumörer 11/50*, levercarcinom 18/50*, hemangiosarkom 0/50, hypofysadenom 2/50*.	20
Råtta, ChR-SD hanar	0, 125, 250, 500 ppm lågproteindiet, per os	18 månader	0 ppm: hemangiosarkom 1/100, hypofysadenom 23/100. 125 ppm: lungadenocarcinom 3/100, primära lungtumörer 6/100*, bröstadenocarcinom 1/100, zymbal-körteltumörer 0, levercarcinom 0, hemangiosarkom 2/100, hypofysadenom 16/100. 250 ppm: lungadenocarcinom 7/75*, primära lungtumörer 11/75*, bröstadenocarcinom 3/75, zymbal-körteltumörer 4/75*, levercarcinom 0, hemangiosarkom 4/75, hypofysadenom 9/75*. 500 ppm: lungadenocarcinom 8/50*, primära lungtumörer 13/50*, bröstadenocarcinom 3/50*, zymbal-körteltumörer 6/50*, levercarcinom 9/50*, hemangiosarkom 4/50*, hypofysadenom 10/50.	20
Hund, Beagle honor	0, 100 mg/dag kapsel, per os	9 år	Kontrolldjur: Bröstnoduli 5/6, bröstadenocarcinom, carcinom eller carcinosarkom 4/6. 100 mg/dag: Urinblåsecancer (papillärt övergångsepitelcellcarcinom) 4/5*, urinrör (övergångsepitelcellcarcinom och adenocarcinom) 1/5, levernoduli 3/5.	36

\* Signifikant skiljt från kontrolldjur

## Referenser

1. Butler MA, Guengerich FP, Kadlubar FF. Metabolic oxidation of the carcinogens 4-aminobiphenyl and 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) by human hepatic microsomes and by purified rat hepatic cytochrome P-450 monooxygenases. *Cancer Res* 1989;49:25-31.
2. Cheever KL, Richards DE, Weigel WW, Begley KB, DeBord DG, Swearengin TF, Savage RE. 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline)(MOCA): Comparison of macromolecular adduct formation after oral or dermal administration in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1990;14:273-283.
3. Cheever KL, DeBord DG, Swearengin TF. 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA): the effect of multiple oral administration, route, and phenobarbital induction on macromolecular adduct formation in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1991;16:71-80.
4. Chen TH, Kuslikis BI, Braselton WE. Hydroxylation of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) by canine, guinea pig, and rat liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1989;17:406-413.
5. Chin B, Tobes MC, Han SS. Absorption of 4,4'-methylenebis [2-chloroaniline] by human skin. *Environ Res* 1983;32:167-178.
6. Clapp DE, Piacitelli GM, Zaebst DD, Ward E. Assessing exposure to 4,4'-Methylenebis(2-chloroaniline) (MBOCA) in the workplace. *Appl Occup Environ Hyg* 1991;6:125-130.
7. Cocker J, Boobis AR, Wilson HK, Gompertz D. Evidence that a  $\beta$ -N-glucuronide of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline)(MbOCA) is a major urinary metabolites in man: implications for biological monitoring. *Br J Ind Med* 1990;47:154-161.
8. Ducos P, Maire C, Gaudin R. Assessment of occupational exposure to 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) "MOCA" by a new sensitive method for biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;55:159-167.
9. Edwards JW, Priestly BG. Biological and biological-effect monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline). *Hum Exp Toxicol* 1992;11:229-236.
10. Farmer PB, Rickard J, Robertson S. The metabolism and distribution of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline) (MBOCA) in rats. *J Appl Toxicol* 1981;1:317-322.
11. Groth DH, Weigel WW, Tolos WP, Brewer DE, Cheever KL, Burg JR. 4,4'-methylene-bis-ortho-chloro-aniline (MBOCA): absorption and excretion after skin application and gavage. *Environ Res* 1984;34:38-54.
12. Grundmann E, Steinhoff D. [Liver and lung tumors following 3,3'-dichloro-4,4'-diaminodiphenylmethane in rats]. *Z Krebsforsch* 1970;74:28-39. (på tyska)
13. Hesbert A, Bottin MC, Ceaurriz JD. Mutagenicity of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) "MOCA" and its N-acetyl derivatives in *S. typhimurium*. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;55:169-174.
14. Hogan TJ. Case study "carcinogens:" the MBOCA TLV example. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993;54:458-460.
15. Hosein HR, Van Roosmalen PB. Acute exposure to methylene-bis-ortho chloroaniline (MOCA). *Am Ind Hyg Assoc J* 1978;39:496-497.
16. Hotchkiss SAM, Hewitt P, Caldwell J. Percutaneous absorption of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) and 4,4'-methylenedianiline through rat and human skin in vitro. *Toxic in Vitro* 1993;7:141-148.
17. IARC. Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines. Aromatic amines. *IARC monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Humans*, Vol 57. Lyon: International Agency for Research of Cancer 1993;57:270-303.
18. Ichikawa Y, Munehiro Y, Okayama A, Hara I, Morimoto K. Biological monitoring for workers exposed to 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline). *Am Ind Hyg Assoc J* 1990;51:5-7.

19. Kaderlik KR, Talaska G, DeBord DG, Osorio AM, Kadlubar FF. 4,4'-Methylene-bis(2-chloroaniline)-DNA adduct analysis in human exfoliated urothelial cells by 32P-postlabeling. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:63-69.
20. Kommineni C, Groth DH, Frockt IJ. Determination of the tumorigenic potential of methylene-bis-ortho-chloroaniline. *J Environ Pathol Toxicol* 1979;2:149-171.
21. Kugler-Steigmeier ME, Friederich U, Graf U, Lutz WK, Maier P, Schlatter Ch. Genotoxicity of aniline derivatives in various short-term tests. *Mutat Res* 1989;211:279-289.
22. Linch AL, O'Connor GB, Barnes JR, Killian AS, Neeld WE. Methylene-bis-ortho-chloroaniline (MOCA): evaluation of hazards and exposure control. *Am Ind Hyg Assoc J* 1971;32:802-819.
23. Manis MO, Williams DE, McCormack KM, Chock RJ, Lepper LF, NG Y-C, Braselton WE. Percutaneous absorption, disposition, and excretion of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in dogs. *Environ Res* 1984;33:234-245.
24. McQueen CA, Maslansky CJ, Crescenzi SB, Williams GM. The genotoxicity of 4,4'-methylenebis-2-chloroaniline in rat, mouse, and hamster hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;58:231-235.
25. Mori HN, Yoshimi N, Sguie S, Iwata H, Kawai K, Mashizu N, Shimizu H. Genotoxicity of epoxy resin hardeners in the hepatocyte primary culture/DNA repair test. *Mutat Res* 1988;204:683-688.
26. Morton KC, Lee M-S, Siedlik P, Chapman R. Metabolism of 4,4'-methylene-bis-2-chloroaniline (MOCA) by rats in vivo and formation of N-hydroxy MOCA by rat and human liver microsomes. *Carcinogenesis* 1988;9:731-739.
27. Murray EB, Edwards JW. Micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) (MOCA). *Mutat Res* 1999;446:175-180.
28. Osorio AM, Clapp D, Ward E, Wilson HK, Cocker J. Biological monitoring of a worker acutely exposed to MBOCA. *Am J Ind Med* 1990;18:577-589.
29. Rao TK, Dorsey GF, Allen BE, Epler JL. Mutagenicity of 4,4'-methylenedianiline derivatives in the Salmonella histidine reversion assay. *Arch Toxicol* 1982;49:185-190.
30. Robert A, Ducos P, Francin JM. Biological monitoring of workers exposed to 4,4'-methylene-bis-(2-ortho-chloroaniline) (MOCA). II. Comparative interest of "free" and "total" MOCA in the urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:229-237.
31. Russfield AB, Homburger F, Boger E, Van Dongen CG, Weisburger EK, Weisburger JH. The carcinogenic effect of 4,4'-methylene-bis-(2-chloroaniline) in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;31:47-54.
32. Sabbioni G, Neumann HG. Quantification of haemoglobin binding of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) (MOCA) in rats. *Arch Toxicol* 1990;64:451-458.
33. Segerbäck D, Kaderlik KR, Talaska G, Dooley KL, Kadlubar FF. 32P-postlabelling analysis of DNA adducts of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) in target and nontarget tissues in the dog and their implications for human risk assessment. *Carcinogenesis* 1993;14:2143-217.
34. Silk NA, Lay JO, Martin CN. Covalent binding of 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) to rat liver DNA in vivo and of its N-hydroxylated derivative to DNA in vitro. *Biochem Pharmacol* 1989;38:279-287.
35. Stula EF, Sherman H, Zapp JA, Wesley Clayton J. Experimental neoplasia in rats from oral administration of 3,3'-dichlorobenzidine, 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline), and 4,4'-methylene-bis(2-methylaniline). *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;31:159-176.
36. Stula EF, Barnes JR, Sherman H, Reinhardt CF, Zapp JA. Urinary bladder tumors in dogs from 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline) (MOCA). *J Environ Pathol Toxicol* 1977;1:31-50.
37. Swaminathan S, Frederickson SM, Hatcher JF, Reznikoff CA, Butler MA, Cheever KL, Savage RE. Neoplastic transformation and DNA-binding of 4,4'-methylenebis(2-

- chloroaniline) in SV40-immortalized human uroepithelial cell lines. *Carcinogenesis* 1996;17: 857-864.
38. Vaughan GT, Kenyon RS. Monitoring for occupational exposure to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) by gas chromatographic-mass spectrometric analysis of haemoglobin adducts, blood, plasma and urine. *J Chromatography* 1996;678:197-204.
  39. Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Fink B, Koss L, Osorio M, Schulte P. Bladder tumors in two young males occupationally exposed to MBOCA. *Am J Ind Med* 1988;14: 267-272.
  40. Ward E, Halperin W, Thun M, Grossman HB, Funk B, Koss L, Osorio AN, Schulte P. Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. *J Occup Med* 1990;32:865-868.
  41. Ward E. Response to "Case study 'Carcinogens': the MBOCA TLV example. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993;54:461-463.
  42. Yun CH, Shimada T, Guengerich FP. Contributions of human liver cytochrome P450 enzymes to the N-oxidation of 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline). *Carcinogenesis* 1992;13:217-222.

## Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

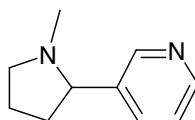
### Nikotin

**2004-06-02**

Underlaget är baserat på publicerade originalartiklar som registrerats i databaserna Medline och Toxline t.o.m. 2003 samt aktuell litteratur av reviewkaraktär.

#### **Kemisk-fysikaliska data Användning**

CAS nr	54-11-5
Synonymer	3-(1-metyl-2-pyrrolidinyl)pyridin
Summaformel	$C_{10}H_{14}N_2$
Strukturformel	



Molekylvikt	162,2
Densitet	1,01 (20°C)
Kokpunkt	247°C
Smältpunkt	-79°C
Ångtryck	5,7 Pa (20°C)
Mättnadskoncentration	56 ppm
Fördelningskoefficient (log $P_{\text{octanol/vatten}}$ )	1,17
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> =0,149 ppm (20°C); 1 ppm= 6,73 mg/m <sup>3</sup> (20°C)

Nikotin är en tertiär amin med en pyridin- och en pyrrolidinring. Nikotin är en oljig färglös/blekt gul till mörkbrun vätska med en fiskliknande odör när den värmes. Nikotin är hygroskopiskt och bildar vattenlösliga salter. Nikotin är en svag bas med pKa 7,9.

#### **Bakgrundsexponering**

Vid bedömning av nikotinboxponering i arbetsmiljön är det essentiellt att känna till bakgrundsexponeringen. Nikotin är en drog som används regelbundet vanligtvis dagligen av 1/3 –1/2 av världens befolkning. Genom rökning av cigaretter och pipa och/eller snusning eller användande av tuggtobak får denna del av popula-

tionen en mycket hög nikotinexponering. En cigarett ger en dos av ungefär 1-1,2 mg nikotin. Genom s.k. passiv rökning, dvs. exponering för miljötobaksrök (eng. environmental tobacco smoke; ETS), utsätts större delen av befolkningen regelbundet, många dagligen, för nikotin. I genomsnitt är denna exponering dock endast 1/100-1/1000 av den aktiva exponeringen hos rökare. Särskilt hög blir exponeringen för miljötobaksrök om det röks i små, trånga utrymmen, t.ex. i bil eller inomhus i hemmet. Man kan räkna med i genomsnitt 10 gånger högre total nikotindos om 2 personer är rökare i hemmet jämfört med om ingen röker. En hel del exponeringsdata avseende passiv rökning i hemmiljön finnes (92). Bakgrundsexponeringen för nikotin i inomhusluft är ungefär  $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (93). En relativ hög bakgrundsexponering framförallt i innemiljön hos rökare kan dock föreligga (95, 97). I en experimentell studie i en buss där det tidigare hade röckts, medförde dammet från inredningen att lufthalten av nikotin låg på ca  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (93). Nikotininnehållet i föda ger däremot inget mätbart bidrag till nikotin eller kotinin i olika kroppsvätskor (94). Ett medianvärde för kotininhalten i urin för icke rökare/snusare som ej heller har en rökig arbetsmiljö eller passiv rökning i hemmet är  $2 \mu\text{g}/\text{l}$  (92), se även tabell 1. En grupp som helt undviker exponering för miljötobaksrök (i en experimentell situation) har 10 gånger lägre halt (93).

**Tabell 1.** Biologiska exponeringsmätningar av kotinin i plasma och urin efter nikotinexponering från cigarettökning, miljötobaksrök, tobaksskördearbete och vid läkemedelstillverkning.

Exponering	Plasma-kotinin ( $\mu\text{g}/\text{l}$ )	Urin-kotinin ( $\mu\text{g}/\text{l}$ )	Ref.
Miljötobaksrök $110 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 2 timmar		13	93
Miljötobaksrök $110 \mu\text{g}/\text{m}^3$ *		180	92
Miljötobaksrök $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ *		730	92
Miljötobaksrök $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (restaurangarbete 8 timmar/dag)		16	91, 92
Rökning av 3,9 cigaretter/dag (1 cig ~1-1,2 mg absorberad dos)	54		14
Rökning av 5 cigaretter/dag	70		14
”Rökare” (plasmanikotin= 20-30 $\mu\text{g}/\text{l}$ )	>300	>2500	14, 90
Läkemedelstillverkning nikotin (hud+inhalation) (plasmanikotin= 0-0,3 $\mu\text{g}/\text{l}$ )		3-70	96
Tobaksskördearbete (utan symptom)	15	100	24

\*vid steady state~100 timmar



## Nikotinexponering i arbetsmiljön

Arbete med tobak, särskilt tobaksskördearbete (hudupptag) och besprutningsarbete där nikotin används som insekticid (hudupptag; mag-tarmupptag) ger en hög nikotinexponering men förekommer inte eller väldigt lite i Sverige. Det finns några publicerade rapporter med exponeringsdata där olika halter av nikotin från tobaksblad rapporteras, se tabell 1. Nikotinhalten i dagg från tobaksblad i en studie var  $1,9 \mu\text{g/l}$ , tobaksbladen innehöll  $20 \text{ mg/g}$  (24). Det är visat att tobaksskördearbetare får en hög nikotinexponering (39, 60). Mätning av kotinhalten i saliv visade att skördearbetarna hade högre nikotinexponering än andra tobaksarbetare (72).

Nikotin har dock börjat processas i läkemedelsindustrin (hudupptag/inhalation). Det finns inga publicerade exponeringsdata men en del information finns i interna företagsrapporter och i en undersökning av tillverkning av rökavvänjningshjälpmedel (96), se tabell 1. Vid läkemedelstillverkning av nikotinplåster sker den högsta exponeringen i samband med pulverblandning (nikotinet är bundet till en jonbytare, nikotinresinat). Processen pågår inuti slutna boxar där lufthalten uppmätts till  $20\,000 \mu\text{g/m}^3$ . Personalens exponering utanför boxarna är  $100\text{-}200 \mu\text{g/m}^3$  (96). I samband med arbete med att ta emot färdiga plåster är halten upptill  $100 \mu\text{g/m}^3$  i andningszonen. Vid paketering av nikotinläkemedel sker en kraftig hudexponering som undviks med dubbla nitrilhandskar som bytes var 20:e minut (101).

Nya data har också kommit om nikotinexponering via miljötabaksrök (inhalation). Särskilt utsatta är arbetare i restaurangmiljön och särskilt i trånga dåligt ventilerade utrymmen där den passiva tobaksröksexponeringen kan bli betydande men som regel inte överstiger  $100 \mu\text{g/m}^3$  luft. Exponeringsdata avseende passiv rökning i arbetsmiljön finns i viss utsträckning, se tabell 1. Man kan räkna med att ett exponerat yrke ger ca 10-100 gånger högre nikotinexponering jämfört med yrken där rökning inte skall förekomma (28, 58, 91, 92).

Exponeringsförhållandena i arbetsmiljön för nikotin varierar således kraftigt.

## Upptag, biotransformation, utsöndring

Upptaget av nikotin genom huden är beroende av nikotinkoncentration, pH och lösningsmedel. Så ger t.ex. applicering av 50% nikotin i vattenlösning ca 15 gånger snabbare upptag än ren nikotin, medan en 1% lösning (buffrad till pH 7) ger samma upptag som ren nikotin. En sänkning av pH eller nikotin löst i etanol minskar upptaget (101). I en studie (101) anges absorptionshastigheten för ren nikotin i humanhud *in vitro* till  $82 \mu\text{g/cm}^2/\text{timme}$ . Om ECETOCs kriterier för hudmärkning tillämpas (29), dvs. exponering av  $2000 \text{ cm}^2$  hud (motsvarande händer och underarmar) under 1 timme (ekivalent med exponering av  $250 \text{ cm}^2$  hud eller 70% av en hand under 8 timmar) och användning av absorptionshastigheten ovan så erhålls en dermalt absorberad dos på 164 mg. Detta motsvarar omkring 70 gånger högre upptagen mängd (2,5 mg) än vid 8 timmars inhalations-

exponering vid SCOELs nivågränsvärde på  $0,5 \text{ mg/m}^3$  (32), om man antar inhalation av  $10 \text{ m}^3$  luft under 8 timmar och att 50% absorberas i lungorna. Hudexponering för nikotin kan sålunda resultera i signifikant absorption med systemisk påverkan.

Nikotin absorberas mycket snabbt från lungan varvid blodpeak-koncentrationen uppnås redan efter 10-20 sekunder (cigarettrökning) (12). Upptaget via munslemhinna är betydligt långsammare (tuggtobak, snus eller nikotintuggummi) och koncentrationen i blod stiger långsamt till ett maximalt värde efter ca 30 minuter. Betydligt mindre humandata finns om upptaget från mag-tarmkanalen men nikotin tas lätt upp (1).

Efter absorption via lungorna koncentreras nikotin i hjärnan, njurarna, magen, binjuremärgen, näsan och i spottkörtlarna (13).

Nikotin passerar placenta och har uppmätts i fostervatten och passerar också över i bröstmjölk (13). Nikotinkoncentrationen i fostervatten, placenta och plasma från navelsträngsblod har visats överstiga nikotin i plasma hos modern (59).

Nikotin metaboliseras snabbt och extensivt primärt i levern men också i viss utsträckning i lunga och njure. Utsöndring via njurarna beror på pH och urinflöde och är 2-35% av totala eliminationen hos människor (11). Halveringstiden är ca 2 timmar (blod, urin och saliv) (36). Huvudmetaboliterna är kotinin och nikotin-N-oxid. Kotinin har en halveringstid på ca 19 timmar (93).

### **Biologisk exponeringsmätning**

Användning av luftmätningar för monitorering av nikotinboxponering kan ge en felaktig bild eftersom hudupptaget ofta dominerar. Kotinin har visat sig vara en utmärkt biomarkör för nikotinboxponering (93). Mycket bra analytiska metoder för att bestämma kotinin, framför allt gaskromatografi/masspektrometri, finns sedan flera år och användning av masspektrometri gör bestämningarna säkra under  $\mu\text{g/l}$ -halter (77). Det finns publicerade underlag för att använda kotinin i urin (U-kotinin) (43, 92) och kotinin i plasma (24) samt blod (14) för beräkning av nikotindosen:

$$\text{Daglig nikotindos (mg)} = (\text{plasma kotinin}_{ss} [\mu\text{g/l}]) \times 0,08 \quad (24)$$

Man kan således beräkna det dagliga nikotinintaget utifrån kotininhalten i såväl plasma, saliv som urin då steady state (ss) nivåerna, som uppnås efter ca 100 timmar, är proportionella. Den dagliga nikotindosen i mg kan beräknas genom att man multiplicerar plasmakotininhalten (i  $\mu\text{g/l}$ ) med 0,08, se formel ovan (24) och urinkotininhalten (i  $\mu\text{g/l}$ ) med 0,012 (92, 94). Kreatinin- eller densitetskorrigering är inte viktig och kan t.o.m. vara felaktigt på individnivå men har ingen större påverkan på medelvärden för kotininhalten i urin ( $\mu\text{g/g}$  kreatinin blir ungefär samma som  $\mu\text{g/l}$ ). Det bästa är att standardisera tidpunkten för provtagningen till att gälla morgonurinprov. Förhållandet saliv-till-plasma var i en studie 1,1 (94).

Läkemedelsframställning av rökavvänjningsmedel gav kotininhalter i urinen varierande från 3-70  $\mu\text{g/l}$  beroende på arbetsuppgift. Den högsta halten motsvarar en nikotindos på 0,8 mg/dag från hud- och inhalationsexponering, se tabell 1 (96).

Då arbetstagarna i denna studie använde skyddskläder och dubbla nitrilhandskar är det troligt att upptaget framför allt kom via inhalation.

Hos 10 friska tobaksarbetare (samt 5 kontroller) med god skyddsutrustning (regnrock och gummihandskar) fann man en kraftigt ökad nikotinhalt i blodet efter arbetspasset (medelvärde  $3,5 \mu\text{g/l}$ ). Kotinhalten i plasma var  $15 \mu\text{g/l}$  och i urin  $100 \mu\text{g/l}$ . I enlighet med formeln ovan motsvarar detta en daglig dos av 1,2 mg (24). Detta motsvarar rökning av 1 cigarett dagligen. Arbetsförhållanden beskrevs som bra. Ungefär 10 gånger högre kotinhalten (range 30-3000  $\mu\text{g/l}$ ) rapporterades av Gehlbach *et al.* (39) hos tobaksskördearbetare där 25% hade symptom. Ännu högre halter och högre prevalens symptom (53%) hade man i en studie av Ghosh *et al.* (40). Här var det dock en dålig kontroll av rökstatus, skyddsutrustning och analysmetod.

Restauranganställda hade urinkotininvärden kring  $16 \mu\text{g/l}$  (medianvärde, range 10-28  $\mu\text{g/l}$ ) (91). Medianvärdet innebär en beräknad nikotinmedelexponering på  $10 \mu\text{g/m}^3$  under ett 8-timmars arbetspass (urinkotinin<sub>maxvärde</sub> =  $30 \mu\text{g/l}$ ) med ett 16 timmars exponeringsfritt intervall (beräknat baklänges baserat på experimentell miljötabaksröksexponering) (92).

För att bestämma exponeringen för nikotin så ger kotinin i urin en säkrare bedömning av intagen dos än en lufthalt pga. risken för ett betydande hudupptag.

## Toxiska effekter

### Akuta förgiftningar

Den starka giftigheten hos nikotin har varit känd i 100 år. Det finns många rapporterade akuta förgiftningar, framför allt genom oralt eller hudupptag, speciellt på 20- och 30-talet när nikotin (nikotinsulfat) var populärt som insekticid. En del fatala yrkesexponeringar har rapporterats. Svåra förgiftningssymptom kan uppkomma inom några minuter. Oralt LD<sub>50</sub> för nikotin var 3,3 mg/kg på mus och 53 mg/kg på råttor (56). Utan säker dokumentation anses den akuta dödliga humana dosen vara 50-60 mg (56). Flera förgiftningstillfällen vid suicidförsök med rökavvänjningsmedel finns rapporterade (99). Vid svårare förgiftning uppkommer konvulsioner, hjärtarytmi och död inom minuter till en timme.

Vanliga symptom vid lättare förgiftning är illamående, kräkningar, diarré, huvudvärk, förvirring, ökad hjärtfrekvens, förhöjt blodtryck och salivavsöndring. Lättare förgiftningar är inte ovanliga hos processarbetare och insekticidanvändare. Vanligast är "Green tobacco sickness" (GTS) som har rapporterats i flera studier bland tobaksfältsarbetare (39, 40, 60, 71). Symptomen är yrsel, kräkningar, huvudvärk, svaghet, magsmärtor, kramper, salivation och svettning och förekommer frekvent hos icke-rökare, ofta i upptill 50% i grupper av tobaksarbetare. Upptaget sker via huden. De som plockade tobaksbladen hade de högsta kotinhalten (medelvärde  $890 \mu\text{g/g}$  kreatinin, vilket motsvarar ungefär samma halt i  $\mu\text{g/l}$ ) och 25% av dessa hade GTS-symptom (39). De som använde plastregnrockar hade betydligt lägre värden. Ökad utsöndring av nikotin och kotinin har konstaterats hos de symptomatiska arbetarna (yrsel och illamående) (39, 40) men

den halt som ger symptomen har inte rapporterats. Ovana rökare som röker 3-6 cigaretter på en timme får sådana symptom och deras nikotin/kotininhalter motsvarar tobaksskördearbetare med symptom. Symptom (rinnande ögon och oskarpt seende) har rapporterats i signifikant högre frekvens ( $p < 0,04$ ) hos icke-rökande tobaksodlare med urinkotininhalter på  $\geq 50 \mu\text{g/l/m}^2$  (range 50-290  $\mu\text{g/l/m}^2$ ) jämfört med tobaksodlare med urinkotininhalter under  $50 \mu\text{g/l/m}^2$ . Sambandet sågs endast efter att urinkotininhalten korrigerats med kroppsytan (68). Författarna föreslår att symptomen är relaterade till GTS men att de också kan bero på exponering för organiska fosfater.

#### *Akuta och kroniska kardiovaskulära effekter*

Mycket såväl human- som djurdata finnes om exponering och kardiovaskulära effekter av cigarettrökning (53). Det snabba nikotinupptaget och höga nivåer som rökning ger, antas stimulera sympatiska nervsystemet och ge systemisk katekolaminutsöndring med påverkan av hemodynamiken (17). Det finns emellertid mycket lite humandata men en del djurdata om kardiovaskulära effekter vid ren nikotinoxponering.

I djurstudier har som regel höga doser, liknande dem som erhålles vid rökning, använts. Endast ett fåtal har dock mätt halten av nikotin i plasma men allt från 0,5-2 mg/kg/dag har nämnts ge halter kring  $25 \mu\text{g/l}$ , dvs. halter som hos rökare (10). Hanråttor utsattes för hypoxi och nikotinoxponering från dricksvattnet i 3 grupper: 0 (n=80), 1,14 (n=100), resp 4,56 (n=100) mg/kg/dag i 34 veckor (89). Vid samtidig hypoxi sågs en ökning av mortaliteten vid den högsta nikotindosen, dvs. vid halter som uppmäts hos storrökare ( $>20$  cigaretter/dag). Ingen effekt sågs avseende hematokrit. I andra djurstudier har höga intramuskulära (i.m.) eller subcutana (s.c.) injektionsdoser av nikotin givit förändringar i plasmalipoproteiner (37, 84). Humandata anger att liknande lipoproteinförändringar ses hos rökare (23, 38). Endast minimala förändringar konstateras dock i humanstudier med transdermal nikotinapplicering (4, 73). Kaniner med hyperkolesterolemi som exponerats i.m. och s.c. för höga doser (11 mg/kg/dag) visade atheroscleros (84). Kolesterolhalterna var dock högre än vad som anses kliniskt relevant. Lägre doser av nikotin (1 mg/kg/dag) och låg kolesteroldiet gav ingen effekt i en studie av Fischer *et al.* (37). Vaskulär toxicitet av nikotin har klart påvisats i djurförsök vid högre exponeringar än vad som förekommer vid rökning. Effekten på glattmuskelmorfologi i aorta var dosberoende med endast små effekter vid halter som motsvarar rökning (85). Råttor (n=68) inhalerade  $0,5 \text{ mg nikotin/m}^3$ , 20 timmar/dag, 5 dagar/vecka under två år och jämfördes med kontroller (n=34). De exponerade råttorna uppvisade ingen överrisk för död eller arterioskleros men en viktminskning jämfört med kontrollerna. Exponeringen medförde plasmanikotinhalter över  $100 \mu\text{g/l}$  (motsvarande 2 gånger den exponering en rökare har) (88).

Ahmed *et al.* (2), påvisade abnorm vänsterkammarfunktion och interstitiell fibros i hjärtat hos Beaglehundar (18 månaders ålder vid studiens start) med trakeostomi efter 22 månaders exponering för cigarettrök (7 cigaretter/dag,

motsvarande 377  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ;  $n=9$ ) eller enbart nikotin (210  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.m. två gånger per dag;  $n=8$ ), jämfört med kontroller ( $n=7$ ). Att effekterna syntes i båda grupperna tyder på att nikotin spelar en roll för kardiovaskulära effekter.

Endast få humanstudier finnes. I en stor prospektiv studie av byggnadsarbetare fanns en förhöjd risk för död i hjärt-kärlsjukdom hos dem som använde snus (19). Risken var dock lägre än hos rökare. Den relativa risken (RR) var 1,4 (95% konfidensintervall [KI] 1,2-1,6) för snusare (jämfört med icke-rökare/snusare); RR=1,9 (95% KI, 1,7-2,2) för rökare (>15 cigaretter/dag), se tabell 2. Med i analysen fanns endast aktiva snusare som aldrig rökt. Blandat tobaksbruk eller piprökning undersöktes inte. I en mindre retrospektiv fall-kontrollstudie av hjärtinfarktinsjuknande fann däremot Huhtasaari *et al.* (47) ingen överrisk hos snusare. I denna studie var cigarrettrökares RR=1,87 (95% KI 1,40-2,48) och snusares RR=0,89 (95% KI 0,62-1,29). "Tobaksanvändare" var alla som snusade eller rökte minst 1 gång dagligen. Ej heller i denna studie analyserades blandbruk eller annan nikotinanvändning. Ytterligare en studie av Huhtasaari *et al.* var negativ avseende sambandet mellan snusning och kardiovaskulära effekter (48).

Hansson *et al.* (42) lät friska försökspersoner inhalera aerosoler av nikotinlösningar (1–8 mg/ml; 0,01 ml/inhalation). I ett försök gjorde varje person 21 inhalationer under 5 minuter och inhalerade sammanlagt 0, 0,4, 0,8 eller 1,7 mg nikotin. Påverkan på systoliskt blodtryck och hjärtfrekvens sågs under en efterföljande 30-minutersperiod även efter den lägsta dosen (0,4 mg). Även hostreaktioner registrerades vid en engångsinhalation av en lösning med 4 mg nikotin/ml. Den lägsta dos som framstår som hostutlösande var 0,04 mg. Författarna drar slutsatsen att nikotin stimulerar hostreflexer via nervändar lokalt i bronkialmucosan, se vidare Luftvägseffekter och överkänslighet.

Snusare har ungefär samma genomsnittliga nikotinxponering som rökare (90). Det kan antas att skadeeffekten av nikotin är större vid lungexponering i samband med rökning jämfört med andra administrationsätt/vägar då höga arteriella peak-koncentrationer uppnås snabbare (16). Vidare är det en allmänt spridd uppfattning att effekten av rökning beror på samverkan mellan flera andra ämnen förutom nikotin i röken såsom t.ex. koloxid (16). Det är således oklart hur stor roll nikotin spelar för kardiovaskulär sjukdom. Det är visat att nikotin stimulerar sympatiska nervsystemet, ökar hjärtfrekvensen och blodtrycket, kan påverka lipidmetabolismen och ge endotelskada relaterad till arteriosklerosutveckling vid exponeringar ungefär vid halter som konstateras hos rökare och snusare (plasma nikotin >10-20  $\mu\text{g}/\text{l}$ ). Det finns inga övertygande belegg för nikotineffekter vid lägre exponering (17).

### *CNS och beroendeframkallning*

Nikotins påverkan på CNS är komplex (15), se även under avsnittet Reproduktionseffekter. Vakenhet och relaxation påverkas. Den beroendeframkallande egenskapen hos nikotin gör att de flesta rökare inte kan sluta trots att majoriteten i flera studier framfört en sådan önskan. Nikotin ger EEG-aktivering med förändrat spektrum (69). Aktivering av nikotineriga acetylcholinreceptorer i CNS (nAChRs)

är relaterad till beroendet (15). Råttstudier visar att det mesolimbiska dopamin-systemet är centralt för den beroendeframkallande effekten av nikotin. Dosen, snabbheten i upptaget och toleransutveckling är viktigaste faktorerna för beroendet. Det snabba upptaget vid inhalation kanske mera korrelerar till den beroendeframkallande effekten än mängden nikotin (13). Inhalation ger den snabbaste och högsta exponeringen i hjärna. Rökning av en cigarett i ca 5 minuter (motsvarar en absorberad dos av ca 1-1,2 mg nikotin) ger en första hög peak-koncentration i hjärnan inom 10-20 sekunder efter det första blosset. Man kan alltså förvänta sig en mindre beroendeframkallande effekt vid yrkesmässig exponering under 8 timmar för samma dos som en rökare får i sig på 5 minuter. Ett stöd för detta är att nikotinplåster är mindre beroendeframkallande jämfört med andra nikotinberedningsformer (70). Tröskelvärde för den beroendeframkallande effekten är dåligt dokumenterad. Benowitz (12) nämner att rökning av 2 cigaretter dagligen skulle innebära risk för beroende. Å andra sidan antar samma författare i en senare publikation att tröskeldosen för den beroendeframkallande dosen skulle vara ca 5 mg nikotin per dag, dock utan underlag. Författaren hänvisar till att det finns en grupp rökare (ungefär 10%) som röker mindre än 5 cigaretter per dag och inte tycks vara beroende (14). Dessa individer kan hålla upp en eller flera dagar utan abstinenssymptom. Fem mg nikotin per dag skulle enligt formeln (se avsnittet Biologisk exponeringsmätning) innebära kotininnivåer på ca 60  $\mu\text{g/l}$  plasma och ca 400  $\mu\text{g/l}$  urin.

#### *Övriga effekter*

Ett stort antal olika effekter finns rapporterade men vid höga exponeringsnivåer, t.ex:

##### Luftvägseffekter och överkänslighet

Inhalerat nikotin ger en dosberoende host- och luftvägssammandragning som liknar effekten av capsaicin. Höga exponeringar ger kraftig hostretning och andningsbesvär (42), se tabell 2. Vid läkemedelstillverkning, i samband med städning av arbetslokaler/maskiner där pulver innehållande nikotin (nikotin-resinat respektive nikotinbetacyklodextrin) hanteras, upplevs ofta hostretning (96). Nikotin är starkt hud- och ögonirriterande i mycket höga doser, t.ex. kan kraftig ögonirritation uppkomma vid läkemedelstillverkning av nikotin i samband med maskinstopp i slutna system (se avsnittet Nikotinxponering i arbetsmiljön) om skydd ej används. Användning av nikotinplåster har givit upphov till lokala vasculiter i flera fallrapporter (87).

##### Neuromuskulära effekter

Nikotin stimulerar Renshaw celler och minskar muskeltonus hos spastiska patienter. Å andra sidan kan nikotin också öka EMG-aktiviteten i trapezius-muskeln (33).

##### Endokrina effekter

Halten av katekolaminerna adrenalin och noradrenalin ökar i plasma efter cigarettökning (17). Även acetylkolin, vasopressin, tillväxthormon, dopamin,

serotonin, kortisol, och ACTH ökar i samband med rökning vilket antas vara relaterat till nikotin (9, 12).

### **Mutagenicitet, carcinogenicitet**

En enorm dokumentation om riskerna med rökning finnes, bl.a. finns ett stort antal carcinogener i tobaksrök (45, 49). Man har fram till nyligen inte ansett att nikotin ensamt är cancerogent och man har inte ansett att nikotin har någon betydelse för tobaksrelaterad cancer (12). Även när det gäller ETS exponering har ökade risker setts för lungcancer (50) men detta har inte kopplats till nikotin. Det har under senare år emellertid framkommit belägg för att nikotin kan ha en viktig roll i carcinogenesen genom att fungera som tillväxtpromotor, hämma apoptos och inducera oxidativ stress som ger DNA-skada (se ref. 8 och 21, och däri citerade referenser).

I en två-års inhalationsexponering med nikotin av råttor motsvarande 2 gånger den exponering en rökare har, sågs ingen ökad tumörfrekvens (88). Nikotin-exponeringen var  $0,5 \text{ mg/m}^3$ , 20 timmar per dag, 5 dagar varje vecka. Försöksdjurens plasmanikotinnivå var något över  $100 \mu\text{g/l}$ , vilket motsvarar mer än 2 gånger den exponering en rökare får.

I de flesta försök har nikotin varit negativ i korttidstester för mutagenicitet och genotoxicitet. Induktion av SCE i CHO-celler kunde inte konstateras i en studie gjord av Doolittle *et al.* (27) men fanns i en studie av Trivedi *et al.* (86). Nikotin var negativt i Ames test med *Salmonella typhimurium* i flera studier (20, 26, 27, 61). Nikotin hade ingen effekt i en bakteriell gentoxtest baserat på kemiluminescens, men testen var positiv för kotinin (100).

En stor prospektiv studie av byggnadsarbetare (se ovan) fann ingen ökad risk för cancer hos dem som använde snus (19), se vidare tabell 2. En svensk fall-kontrollstudie studerade sambandet mellan snus och cancer i munhåla, svalg och matstrupe. Användningen av snus hade en liten eller ingen effekt på förekomsten av dessa cancerformer. Om man bara inkluderade personer som aldrig rökt fanns det endast 9 fall och 10 referenter som endast använt snus. De relativa riskerna för före detta snusare var 10,5 (95% KI 1,4-117) och för aktiva snusare 3,3 (95% KI 0,8-12,0) (57). Tidigare hade en studie från norra Sverige visat en tendens till överrisk för läppcancer hos ex-snusare (RR 1,8; 95% KI 0,9-3,7) (75).

### **Reproduktionseffekter**

Studier av reproduktionstoxiska effekter hos människa orsakade av exponering för ren nikotin har inte påträffats. Nikotin som läkemedel är placerat i kategori C avseende graviditet (ämnen som har givit eller på goda grunder förmodas kunna medföra risk för fostret eller det nyfödda barnet utan att vara direkt missbildningsframkallande) och grupp III avseende amning (ämnen som passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även vid terapeutiska doser) (34).

Exponering för tobaksrök har satts i samband med en rad reproduktionstoxiska effekter hos människa så som placenta previa, placentaavlossning, prematur förlösning, intrauterin tillväxthämning, låg födelsevikt, multipla missbildningar, spontanaborter, plötslig spädbarnsdöd (eng. Sudden Infant Death Syndrome, SIDS), störningar i neurologisk utveckling (bl.a. hyperaktivitet, inlärningssvårigheter och minnesproblem), ökning av infektioner i luftvägarna och försämrad lungfunktion (5, 6, 25, 44, 54, 55, 64, 74, 76). Hos snusande gravida har man observerat signifikant ökad risk för preeklampsi (förstadium till havandeskapsförgiftning) och förtidig födsel (30).

Baserat på ett stort antal djurexperimentella studier kan flera av dessa reproduktionstoxiska effekter misstänkas, direkt eller indirekt, orsakas av nikotin (67, 83). Några representativa studier och studier med låga exponeringsnivåer redovisas nedan.

Nikotin kan orsaka effekter ospecifikt genom att orsaka kärlkonstriktion som ger hypoxi/ischemi och mer specifikt genom att binda till nikotinergera acetylkolinreceptorer och bl.a. påverka proliferation och differentiering av nervceller, både i centrala och perifera nervsystemet (82, 83). Storleken på dosen och administrationssättet har betydelse för toxiciteten. Höga engångsdoser (t.ex. 2 x 3 mg nikotin/kg bw [kroppsvikt, eng. body weight] och dag, s.c.) som ger höga toppkoncentrationer i plasma, givet under flera dagar under dräktigheten till råttor, orsakar tillväxthämning hos mödrarna och deras foster. Det senare troligtvis huvudsakligen genom att varje injektion orsakar hypoxi/ischemi i fostret. Även kontinuerlig infusion av 6 mg nikotin/kg bw och dag (ger ett plasmanikotinvärde på ca 84 µg/l, vilket är en något högre exponering än hos storrökare) har visats ge tillväxthämning utan att ge synliga tecken på hypoxi/ischemi så som blek hud eller cyanos (63, 82, 83). Vid lägre doser, t.ex. infusion av 2 mg/kg bw och dag (ger ett plasmanikotinvärde på ca 28 µg/l, ungefär motsvarande exponeringen hos personer som röker ett paket cigaretter om dagen), har inte någon tillväxthämning påvisats, vare sig hos mödrarna eller hos fostren (63, 66, 82, 83).

Dräktiga möss injicerades dagligen subkutant med 0,9, 1,8 och 2,7 mg nikotin/kg (fördelat på två injektioner/dag) under första trimestern (dag 0-6 av dräktigheten), andra trimestern (dag 7-12) eller tredje trimestern (dag 13-partus). En signifikant minskad dräktighetslängd rapporterades vid den lägsta och högsta dosen givna under den tredje trimestern. Doserna motsvarar ungefär rökning av 10, 20 respektive 30 cigaretter om dagen (65).

Hos råttor som behandlades dagligen subkutant med 6,0 mg nikotin/kg (fördelat på 2 injektioner/dag), dag 4-20 av dräktigheten, orsakade behandlingen minskad tillväxtökning och ökad maternell dödlighet, ökad total resorption av foster och minskad hjärn- och kroppsvikt hos avkomman. En ökning av ornitindekarboxylasaktiviteten i hjärnan påvisades hos avkomman, både pre- och postnalt. Effekten var mest uttalad i lillhjärnan och kunde påvisas 20 dagar efter det att exponeringen upphört (18 dagar efter partus). Även förändringar i DNA (syntes, mängd och koncentration) påvisades i olika delar av hjärnan. Även detta mest uttalat i lillhjärnan (78). Liknande resultat erhöles med samma dos givet som infusion men förändringarna var inte längre kraftigast i lillhjärnan (79). Enligt författarna tyder



dessa resultat på att nikotinexponering prenatalt påverkar tidiga biokemiska händelser som styr nervcellsproliferation och differentiering (78, 79).

I en studie där dräktiga råttor exponerades med kontinuerlig infusion s.c. för 2 och 6 mg nikotin/kg bw och dag, dag 5 till 22 av dräktigheten, gav den högsta dosen en minskad viktökning hos mödrarna och en liten men signifikant minskning av födelsevikt hos avkomman. Dagen efter födseln visade avkomman i den högre dosgruppen en kraftigt ökad mortalitet efter hypoxiprovokation (5% O<sub>2</sub> i 60 eller 75 minuter) jämfört med lågdosgruppen och kontrollgruppen. Vidare i högdosgruppen (lågdosgruppen undersöktes inte vidare) sågs minskning i frisättning av katekolaminer från binjuremärgen vid hypoxiprovokation, minskad mängd adrenerga β-receptorer i hjärtat, minskad basal noradrenalinomsättning i hjärnan och kraftigt ökad noradrenalinfrisättning i hjärnan efter hypoxiprovokation, jämfört med kontrollgruppen (80).

I en studie av Navarro *et al.* (66), exponerades dräktiga råttor med kontinuerlig infusion s.c. för 2 mg nikotin/kg bw och dag, från dag 4 till dag 21 av dräktigheten. Behandlingen påverkade inte vikten hos mödrarna eller resorptionsfrekvensen av foster. Inte heller pre- och postnatal viktsutveckling hos avkomman påverkades. Däremot sågs en ökning av bindningsställen för nikotin i hjärnan hos avkomman, både pre- och postnatalt, och förändringar i ornitindekarboxylasaktiviteten. I lillhjärnan sågs postnatalt en minskning av DNA, både i koncentration och totalmängd, vilket enligt författarna tyder på en reduktion av antalet celler (66). Med samma administrationssätt, med nikotindoserna 2 och 6 mg/kg bw och dag, givna dag 4 till 21 (men inte om givna dag 4 till 12), visades en icke snabbt övergående ökning av mRNA som kodar för c-fos (proto-onkoprotein) i hjärnan hos avkomman. Denna ökning visades prenatalt (dag 18) och postnatalt dag 2 (3 dagar efter att nikotininfusionen upphörde) utan att vikten av hjärnan påverkades signifikant. Författarna diskuterar möjligheten att apoptos (via aktivering av c-fos), förutom hämning av replikationen, bidrar till minskningen av celler i centrala nervsystemet efter nikotinexponering prenatalt (81).

Råttor exponerades från dag 6 eller 7 av dräktigheten med kontinuerlig infusion för 0,53, 1,05 eller 2,11 mg nikotin/kg bw och dag. Exponeringen gav serumnikotinnivåer på 8, 19, respektive 35 μg/l. Dag 20 varierade nikotinkoncentrationen i serum från fostren mellan 91 och 240% av mödrarnas serumhalt. Förmågan att återhämta sig efter upprepad anoxiprovokation var signifikant försämrad hos avkomman (5 eller 6 dagar gamla) i de två högsta dosgrupperna (35).

En möjlig förklaring till en försämrad försvarsreaktion vid hypoxi gav Holgert *et al.* (46) i en undersökning av 3 dagar gamla råttor. Effekter av nikotin (0,6 mg/kg bw, injektion i buken) på perifera arteriella kemoreceptorer konstaterades, vilket kan ge ökad känslighet för hypoxi och försämrad försvarsreflex vid en apne/hypoxiperiod. Gruppen har senare föreslagit att β<sub>2</sub>-subenheten i nikotinergera acetylkolinreceptorer (nAChRs) har en viktig roll för nikotins effekt på andningsreglerande delar av nervsystemet (både perifert på kemoreceptorer i karotis och i centra i hjärnstammen som reglerar andningen). Möss som var 35 till 48 dagar gamla reagerade sämre (mindre ökning av

andningsvolym per minut) på hypoxi under sömn efter en engångsinjektion av nikotintartrat (0,5 mg/kg, motsvarar 0,18 mg nikotin/kg bw) i buken. Hos muterade möss, som saknar  $\beta$ 2-subenheten av receptorn, hade nikotinexponering ingen effekt (22).

Dräktiga rhesusapor (n=3) som exponerades subkutant med kontinuerlig infusion för 1,0 mg nikotin/kg bw och dag, från dag 26 fram till kejsarsnitt, dag 134, visade ingen viktninskning jämfört med kontrollgruppen (n=3). Koncentrationen av nikotin i amnionvätska var 15,5  $\mu$ g/l. Hos avkomman orsakade behandlingen minskad fostervikt med 8%, ökat antal bindningsställen för nikotin och ökat uttryck av nikotineriga actetylkolinreceptorer i lungan, samt lunghypoplasi och påverkan på alveolernas utveckling (76).

Dräktiga får exponerades med kontinuerlig infusion s.c. för 0,18 mg nikotin/kg bw, dag, under tredje trimestern (dag 98 fram till partus, dag 147) (41). Nikotinexponeringen resulterade i en plasmanikotinhalt på 7  $\mu$ g/l och en plasmakotinhalt på 18  $\mu$ g/l. 5 dagar efter födseln visade den nikotinexponerade gruppen (n=7) minskat andnings- och hjärtfrekvenssvar och försenad "arousal" vid hypoxiprovokation (10% O<sub>2</sub>) i sovande tillstånd jämfört med kontrollgruppen (n=11). Författarnas anser att deras resultat är förenliga med en påverkan perifert på kemoreceptorer och/eller i CNS (41).

Dräktiga möss injicerades dagligen s.c. med 0,5 mg nikotin/kg bw i 9 eller 10 dagar med start dag 10 av dräktigheten. Hos avkomman sågs minskad kroppsviktökning postnalt (följdes upp till dag 21), försenad kroppsbehåring, ögonöppning och utveckling av reflexer och hyperaktivitet som kvarstod till fullvuxen ålder (3).

Hanmöss (3, 10 och 19 dagar gamla) injicerades s.c. två gånger per dag i fem dagar med 66  $\mu$ g nikotin/kg bw (31). En dag efter sista injektionen kunde inga bindningsställen med låg affinitet för nikotin detekteras i hjärnbarken i någon av de tre grupperna. I kontrollgrupperna, som behandlats på motsvarande sätt med koksaltlösning, påvisades mellan 13 och 29% bindningsställen med låg affinitet för nikotin. Mössen undersöktes igen vid 4 månaders ålder med avseende på bindningsställen med låg affinitet, spontant beteende ("motor activity, locomotion, rearing") och nikotininducerat (provokation med 40 eller 80  $\mu$ g nikotin/kg bw, s.c.) rörelsebeteende. Ingen av grupperna skiljde sig från kontrollgruppen avseende spontant beteende men i gruppen som behandlades dag 10-14 kvarstod avsaknaden av bindningsställen med låg affinitet för nikotin och exponering för nikotin gav ett hypoaktivt beteende. De övriga två grupperna skiljde sig inte från kontrollgruppen med avseende på bindningsställen eller nikotininducerat beteende (ökad aktivitet) (31). I liknande försök på råttor har bestående effekter på nikotinbindning i CNS påvisats efter nikotinbehandling med 0,1 mg nikotin/kg bw, s.c. två gånger dagligen postnalt, dag 8 till 16. Vid 115 dagars ålder, visades en avsaknad av bindningsställen med låg affinitet för nikotin och en ökning av bindningsställen med hög affinitet, jämfört med kontrollgruppen (62).

I en studie av Ankarberg *et al.* (7), exponerades grupper av 10 dagar gamla hanmöss för 3,3, 33 respektive 66  $\mu$ g nikotin/kg bw, s.c., två gånger dagligen i 5 dagar. Fyra månader senare undersöktes spontant och nikotininducerat

(provokation med 40 eller 80  $\mu\text{g}$  nikotin/kg bw, s.c.) rörelsebetende. I de båda högre dosgrupperna framkallade nikotinexponering hypoaktivitet medan den lägsta dosgruppen inte skilde sig från kontrollgruppen, dvs. nikotinexponering gav ett hyperaktivt beteende. Möss i den högsta dosgruppen undersöktes också avseende inlärnings- och minnesfunktioner vid 4 och 7 månaders ålder. Vid 4 månaders ålder sågs ingen skillnad jämfört med kontrollgruppen men vid 7 månaders ålder sågs en signifikant försämring av dessa färdigheter (7).

Arton Sprague-Dawley honråttor (ålder 25-29 dagar) exponerades för nikotin genom peritoneal injektion av 6,25 ng nikotin/g av djurets vikt varje 6, 8, respektive 12 timme. Det fanns också 6 kontroller för varje dos som exponerades för koksalt (18). Tolv timmar senare fick alla 20 IU hästserum-gonadotropin s.c. för att inducera follikelutveckling; 48 timmar senare fick alla råttor 10 IU humant choriongonadotropin (hCG) för att inducera ovulation. 18-20 timmar senare avlivades djuren och serumprov togs och oviducter dissekerades för att bestämma antalet oocyter. Man fann en dosberoende reduktion i antalet ovulerade oocyter med LOEL i lägsta dosen. S-estradiolkoncentrationen sjönk i de 2 högsta dosgrupperna (ingen effekt vid lägsta dosen). Studien är dock svårbedömd eftersom det kan ha varit en lokal effekt på ovarierna. I ett liknande försök med kotinin sågs inga effekter.

Witschi *et al.* (98) visade att nikotin applicerat som nikotinplåster 3,5 mg/dag (plasmanivå 240  $\mu\text{g/l}$ ) respektive 1,75 mg/dag (40  $\mu\text{g/l}$ ) på dräktiga Sprague-Dawley honråttor förhindrade dräktigheten hos 100% resp 50% av djuren.

Kavitharaj *et al.* (51) fann ett LOAEL för testikeffekter på hanråttor på 0,2 mg/kg för s.c. injektioner av nikotin i 21 dagar. Denna studie är dock dåligt dokumenterad.

## **Dos-respons/dos-effekt samband**

Humandata som visar dos-effektsamband vid exponering för nikotin redovisas i tabell 2.

Förutom exponeringen från tobak vid rökning och snusning sker exponering i arbetslivet via passiv rökning, vid tobaksberedning, och tillverkning av farmaka. Dessa tre exponeringsförhållanden ger sannolikt starkt varierande absorptionskinetik och olika effekter.

Vid inhalation kan en låg dos (0,04 mg) nikotin ge lokal hostretning och vid en dos på 0,4 mg hjärt-kärlpåverkan (42). På rätta uppnåddes systemeffekter efter injektion av ca 0,02 mg/kg (motsvarande 1,4 mg för människa, vikt 70 kg) i bukhålan (18). Ett snabbt upptag kan sannolikt förklara de låga doserna. För att uppnå samma effekt av nikotin vid passiv rökning torde dock höga koncentrationer i den inandade luften behövas ( $>1 \text{ mg/m}^3$ ).

Nikotin är beroendeframkallande men tröskeldosen för den beroendeframkallande effekten är inte känd. Utan egentligt underlag har det rapporterats att rökning av 2-5 cigaretter (ca 2-5 mg nikotin) dagligen skulle ge beroende, och att ett snabbt och högt nikotinintag via inhalation (som vid aktiv rökning) ger hög risk för beroende. Doser som vid aktiv rökning förknippas med beroende-

utveckling (2-5 mg) kan tänkas vara utan denna effekt om upptaget sker genom inandning under längre tid, t.ex. en 8-timmarsperiod. Beroendeframkallande effekter har inte rapporterats vid arbetsmiljöexponering.

Vid tobaksskördearbete framstår hudupptaget från bladen som dominerande vilket måhända bidrar till symptombilden (Green Tobacco Sickness). De som plockade bladen hade ett medianvärde på 890  $\mu\text{g}$  kotinin/g kreatinin (motsvarar ungefär samma halt i  $\mu\text{g/l}$ ) i urinen och av dessa hade 25% symptom. Kotininkoncentrationen i urinen motsvarar ett intag av ca 10 mg nikotin/dag (ca 8-10 cigaretter/dag). Vid antagande av ett 50%-igt upptag och en inhalerad luftvolym av 10 m<sup>3</sup> motsvarar detta en luftkoncentration på ca 2 mg/m<sup>3</sup>.

Vid farmakatillverkning torde återigen intag via luftvägar vara av störst intresse (om adekvata skyddskläder används). Farmakatillverkningen speglas sannolikt bäst i de djurförsök som anger en effekt i form av viktminskning vid 0,5 mg/m<sup>3</sup> i luften, se nedan. Vid höga lufthalter av nikotinföreningar i pulverform har reffekter i luftvägarna (hosta) visats.

I flera studier av intresse i detta sammanhang har exponeringsnivån bedömts med hjälp av metabolithalter i urin eller blodplasma. En enkel formel för dosberäkning kan då användas. Då hudupptaget kan vara betydande torde urinblodhalter i många fall ge en säkrare skattning av intagen dos än lufthalter.

Två-års inhalationsexponering av råttor med nikotin motsvarande 0,5 mg/m<sup>3</sup>, 20 timmar/dag, 5 dagar/vecka (plasma nikotin 100  $\mu\text{g/l}$ , motsvarande 2 gånger den exponering en rökare har) visade ingen ökad risk för död eller arterioskleros. Däremot sågs en viktminskning jämfört med kontrollgruppen (88).

Nikotin har i djurförsök visats orsaka reproduktionstoxiska effekter, se tabell 3. Råttor som behandlas med höga doser nikotin (6 mg nikotin/kg bw och dag, s.c.) under dräktigheten visar en ökad frekvens resorption av foster och föder avkomma med lägre födelsevikt och postnatal tillväxthämning. Vid dosen 2 mg nikotin/kg bw och dag (ungefär motsvarande exponeringen hos personer som röker ett paket cigaretter om dagen), har en ökning av antalet bindningsställen för nikotin, förändringar i ornitindekarboxylasaktiviteten och minskning av mängden DNA visats i CNS hos avkomman. Försämrad reaktion på hypoxi/anoxi har visats hos avkomman till råttor som exponerats för 1,05 mg nikotin/kg bw och dag (plasmanikotinnivå 19  $\mu\text{g/l}$ ) och hos lamm när mödrarna exponerats för 0,18 mg nikotin/kg bw, dag (plasmanikotinhalt 7  $\mu\text{g/l}$ , plasmakotinhalt 18  $\mu\text{g/l}$ ), under dräktigheten. Påverkan på utvecklingen av lungorna har visats hos avkomman till rhesusapor som exponerats för 1,0 mg nikotin/kg bw och dag, under dräktigheten. Försenad kroppsbehåring, ögonöppning och utveckling av reflexer, minskad kroppsviktsökning postnatalt och hyperaktivitet som kvarstod till fullvuxen ålder, har visats hos avkomman till möss som exponerats för 0,5 mg nikotin/kg bw under dräktigheten. Avsaknad av bindningsställen med låg affinitet för nikotin i CNS har visats hos vuxna råttor och möss som behandlats med 200 respektive 132  $\mu\text{g}$  nikotin/kg bw och dag, postnatalt till ca 2 veckors ålder. Påverkan på minnes- och inlärningsfunktioner har visats hos 7 månader gamla möss som behandlats vid 10 dagars ålder med 132  $\mu\text{g}$  nikotin/kg bw och dag, s.c. i 5 dagar. Vid dosen 66  $\mu\text{g}$  visades förändringar i nikotininducerat rörelsebetende

vid 4 månaders ålder. Ingen effekt sågs vid 7  $\mu\text{g}$ . Dosen 66  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bw och dag till mus (LOAEL, Lowest Observed Adverse Effect Level) motsvarar en inhalations-exponering på människa för en lufthalt på 0,13  $\text{mg}/\text{m}^3$  med antagande av en kroppsvikt på 70 kg, en kalorisk faktor på 7 (52), en 50%-ig absorption i lungorna och en inandad luftvolym på 10  $\text{m}^3$  under 8 timmar. Motsvarande beräkning från dosen 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bw (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) ger en lufthalt på 0,014  $\text{mg}/\text{m}^3$ .

## Slutsatser

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att identifiera kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för nikotin. Baserat på djurförsök är den kritiska effekten vid nikotinboxponering effekter på reproduktionen med påverkan på nervsystemets utveckling hos avkomman. Förändringar i nikotininducerat rörelsebetende har visats hos 4 månader gamla möss som behandlats vid 10 dagars ålder med 66  $\mu\text{g}$  nikotin/kg bw och dag, s.c. (fördelat på två injektioner/dag) i 5 dagar. Omräknat till en yrkesrelaterad inhalationsexponering motsvarar detta en luftnivå på ca 0,1  $\text{mg}$  nikotin/ $\text{m}^3$ .

Akuta förgiftningssymptom (s.k. Green Tobacco Sickness med yrsel, kräkningar, huvudvärk, svaghet, magsmärtor, kramper, salivation och svettning) är vanligt förekommande hos tobaksskördearbetare, där nikotinboxponeringen främst sker via huden. Symptomen har påvisats vid kotininnivåer i urin omkring 900  $\mu\text{g}/\text{l}$  (median), vilket kan beräknas motsvara en inhalationsexponering på ca 2  $\text{mg}/\text{m}^3$ .

Nikotin är beroendeframkallande men tröskeldosen för den beroendeframkallande effekten är inte känd.

Nikotinboxponeringar motsvarande den hos rökare ger även akuta kardiovaskulära effekter.

Djurförsök har inte visat att nikotin är cancerframkallande. Studier avseende carcinogenicitet på människa saknas för ren nikotinboxponering.

Nikotin tas lätt upp via hud och risk för akut förgiftning med allvarlig utgång föreligger vid hudexponering.

**Tabell 2.** Dos-effekt/dos-responssamband i vid exponering för nikotin i humanstudier.

Exponerade grupper, studiedesign	Urinkotinin ( $\mu\text{g/l}$ )	Effekter	Ref.
Tobaksskördearbetare, ej tobaksanvändare, bra skyddsutrustning n=10; 5 kontroller	100 (median)	Inga symptom	24
Tobaksskördearbetare, ej tobaksanvändare. dålig skyddsanvändning n=43	0 – 24 före skift 26 – 2930 (median 890) nästa morgon	25% med GTS-symptom (Green Tobacco Sickness: yrsel, kräkningar, huvudvärk, svaghet, magsmärtor, kramper, salivation, svettning)	39
Tobaksskördearbetare, dålig kontroll av rökstatus, dålig skyddsanvändning n=289	3800	53% med GTS-symptom	40
Tre grupper: snusare – rökare - ej tobak, prospektiv kohortstudie, 12 år; n=135036	- *	Förhöjd hjärtkärlödlighet hos snusare (RR=1,4; 95% KI 1,2-1,6) och rökare (RR=1,9; 95% KI 1,7-2,2), ingen ökad risk för cancerdöd hos snusare (RR=1,1; 95% KI 0,9-1,4) RR rökare=2,5; 95% KI 2,2-3,0)	19
Två grupper: snusare - ej tobak, fall-kontrollstudie, n=585/589	- *	Ingen förhöjd risk för hjärtinfarkt hos snusare (RR=0,89; 95% KI 0,62 – 1,29)	47
Friska försökspersoner, 21 engångsinhalationer av 0,01 ml nikotinaerosol i konc. intervall 0 - 64 mg/ml n=24	-	Ökat blodtryck och hjärtfrekvens, dosberoende ökning av luftvägs-motstånd och hostattacker, LOAEL 2 mg/ml; 0,4 mg	42

\*Snusare och rökare har plasmanikotin omkring 20-30  $\mu\text{g/l}$  och urinkotinin omkring 2000-3000  $\mu\text{g/l}$

**Tabell 3.** Reproduktionseffekter av nikotinoxponering på djur.

Dos/Art (mg/kg.dag)	Admin. sätt	Tid för exponering	Plasma nikotin ( $\mu$ g/l)	Effekt	Ref.	
6	råtta	infus.	pren.	84	Tillväxthämning	63, 82, 83
2	råtta	infus.	pren. d 4-21	28	Minskning av konc. och mängd DNA, förändringar i ornitin-dekarboxylasaktiviteten, ökning av nikotinbindningsställen och ökning av mRNA kodande för c-fos i CNS	63, 66, 81, 82, 83
2,7	mus	injekt. <sup>1</sup>	pren. d 13 – partus (d 19)		Minskad dräktighetslängd	65
1,8		injekt. <sup>1</sup>	pren. d 13 – partus (d 19)			
0,9		injekt. <sup>1</sup>	pren. d 13 – partus (d 19)		Minskad dräktighetslängd	
2,11	råtta	infus.	pren. d 6/7-partus	35	Försämrad återhämtning efter anoxi	35
1,05		infus.	pren. d 6/7-partus	19	Försämrad återhämtning efter anoxi	
0,53		infus.	pren. d 6/7-partus	8	Ingen effekt	
1,0	rhesus apa	infus.	Pren. d 26- kejsarsnitt (d 134)	- <sup>2</sup>	Påverkan på lungutveckling, ökning av nikotinbindningsställen och receptorer i lungan	76
0,5	mus	injekt.	pren. d 10-19/20		Minskad kroppsviktökning postn., försenad kropps-behåring, ögon-öppning och utveckling av reflexer och hyperaktivitet som kvarstod till fullvuxen ålder	3
0,2	råtta	injekt. <sup>1</sup>	postn. d 8-16		Vid 115 d ålder, avsaknad av bindningsställen med låg och ökat antal med hög affinitet för nikotin	62
0,18	får	infus.	pren. d 98- partus (d 147)	7 <sup>3</sup>	Försämrat arousal vid hypoxi	41
0,132	mus	injekt. <sup>1</sup>	postn. d 10-14		Vid 4 månaders ålder, avsaknad av bindningsställen med låg affinitet för nikotin och hypoaktivt beteende vid nikotinprovokation	31
0,132	mus	injekt. <sup>1</sup>	postn. d 10-14		Försämrad inläring och minne vid 7 mån ålder	7
0,066		injekt. <sup>1</sup>	postn. d 10-14		Hypoaktivitet vid nikotinprovokation vid 4 mån ålder	
0,007		injekt. <sup>1</sup>	postn. d 10-14		Ingen effekt	

pren. = prenatalt; postn. = postnatalt; injekt. = injektion s.c.; infus. = infusion s.c.

<sup>1</sup> fördelat på två injektioner per dag

<sup>2</sup> 15,5  $\mu$ g nikotin/l i amnionvätska

<sup>3</sup> 18  $\mu$ g kotinin/l plasma

## Referenser

1. ACGIH. Nicotine. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. 7th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2002: 4 pp.
2. Ahmed S, Moschos C, Lyons M, Oldewurtel H, Coumbis R, Regan T. Cardiovascular effects of long-term cigarette smoking and nicotine administration. *Am J Cardiol* 1976;37:33-40.
3. Ajarem JS, Ahmad M. Prenatal nicotine exposure modifies behavior of mice through early development. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;59:313-318.
4. Allen SS, Hatsukami D, Jensen J, Grillo M, Bliss R. Effects of treatment on cardiovascular risk among smokeless tobacco users. *Prev Med* 1995;24:357-362.
5. Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* 1997;52:1003-1009.
6. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000;5:231-241.
7. Ankarberg E, Fredriksson A, Eriksson P. Neurobehavioural defects in adult mice neonatally exposed to nicotine: changes in nicotine-induced behaviour and maze learning performance. *Behav Brain Res* 2001;123:185-192.
8. Argentin G, Cicchetti R. Genotoxic and antiapoptotic effect of nicotine on human gingival fibroblasts. *Toxicol Sci* 2004;79:75-81.
9. Baron JA, Comi RJ, Cryns V, Brinck-Johnsen T, Mercer NG. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:151-155.
10. Becker BF, Terres W, Kratzer M, Gerlach E. Blood platelet function after chronic treatment of rats and guinea pigs with nicotine. *Klin Wochenschr* 1988;66:28-36.
11. Benowitz NL, Jacob P 3<sup>rd</sup>. Nicotine renal excretion rate influences nicotine intake during cigarette smoking. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;234:153-155.
12. Benowitz NL. Drug Therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988;17:1318-1330.
13. Benowitz NL. Pharmacokinetic considerations in understanding nicotine dependence. *Ciba Found Symp* 1990;152:186-209.
14. Benowitz NL, Henningfield JE. Establishing a nicotine threshold for addiction. The implications for tobacco regulation. *N Engl J Med* 1994;331:123-125.
15. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: Addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:597-613.
16. Benowitz NL. Systemic absorption and effects of nicotine from smokeless tobacco. *Adv Dent Res* 1997;11:336-340.
17. Benowitz NL, Gourlay G. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1422-1431.
18. Blackburn C, Peterson A, Hales H, Carrell D, Jones K, Urry R, Peterson C. Nicotine, but not cotinine has a direct toxic effect on ovarian function in the immature gonadotropin-stimulated rat. *Reprod Toxicol* 1994;8:325-331.
19. Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, de Faire U. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health* 1994;84:399-404.
20. Brams A, Buchet JP, Crutzen-Fayt MC, De Meester C, Lauwerys R, Leonard A. A comparative study with 40 chemicals of the efficiency of the Salmonella assay and the SOS chromotest (kit procedure). *Toxicol Lett* 1987;38:123-133.
21. Campaign JA. Toxicological highlight. Nicotine: potentially a multifunctional carcinogen? *Toxicol Sci* 2004;79:1-3.



22. Cohen G, Han ZY, Grailhe R, Gallego J, Gaultier C, Changeux JP, Lagercrantz H.  $\beta_2$  nicotine acetylcholine receptor subunit modulates protective responses to stress: a receptor basis for sleep-disordered breathing after nicotine exposure. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:13272-13277.
23. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784-788.
24. D'Alessandro A, Benowitz NL, Muzi G, Eisner M, Filiberto S, Fantozzi P, Montanari L, Abritti G. Systemic nicotine exposure in tobacco harvesters. *Arch Environ Health* 2001;56:257-263.
25. DiFranza JR, Lew RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J Fam Pract* 1995;40:385-394.
26. Doolittle DJ, Rahn CA, Lee CK. The effect of exposure to nicotine, carbon monoxide, cigarette smoke or cigarette smoke condensate on the mutagenicity of rat urine. *Mutat Res* 1991;260:9-18.
27. Doolittle DJ, Winegar R, Lee C, Caldwell W, Hayes A, de Bethizy J. The genotoxic potential of nicotine and its metabolites. *Mutat Res* 1995;344:95-102.
28. Eatough DJ, Caka FM, Crawford J, Braithwaite S, Hansen LD, Lewis EA. Environmental tobacco smoke in commercial aircraft. *Atmos Environ* 1992;26A:2211-2218.
29. ECETOC. Strategy for skin notation. *ECETOC Document* 1993;31.
30. England LJ, Levine RJ, Mills JL, Klebanoff MA, Yu KF, Cnattingius S. Adverse pregnancy outcomes in snuff users. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:939-943.
31. Eriksson P, Ankarberg E, Fredriksson A. Exposure of nicotine during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain nicotinic receptors and in behaviour of adult rats. *Brain Res* 2000;853:41-48.
32. European Commission. *Occupational Exposure Limits*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1998.
33. Fagerström KO, Gotestam KG. Increase in muscle tonus after tobacco smoking. *Addict Behav* 1977;2:203-206.
34. FASS 2004. Läkemedelsinformation AB (LINFO). *FASS 2004 – Läkemedel i Sverige* (Pharmaceutical products in Sweden). Kungsbacka: Elanders Publishing AS, 2004.
35. Fewell JE, Smith FG, Ng VKY. Threshold levels of maternal nicotine impairing protective responses of newborn rats to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2001;90:1968-1976.
36. Feyerabend C, Ings RM, Russel MA. Nicotine pharmacokinetics and its application to intake from smoking. *B J Clin Pharmacol* 1985;19:239-247.
37. Fisher ER, Rothstein R, Wholey MH, Nelson R. Influence of nicotine on experimental atherosclerosis and its determinants. *Arch Pathol* 1973;96:298-304.
38. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, Lindsay GM, Gaffey D, Packard CJ, Shepherd J. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest* 1993;23:630-640.
39. Gehlbach SH, Williams WA, Perry LD, Freeman JI, Langone JJ, Peta LV, Van Vunalus H. Nicotine absorption by workers harvesting green tobacco. *Lancet* 1975;305:478-480.
40. Ghosh SK, Saiyed HN, Gokani VN, Thakker MU. Occupational health problems among workers handling Virginia tobacco. *Int Arch Occup Environ Health* 1986;58:47-52.
41. Hafström O, Milerad J, Sundell HW. Prenatal nicotine exposure blunts the cardiorespiratory response to hypoxia in lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1544-1549.
42. Hansson L, Choudry NB, Karlsson JA, Fuller RW. Inhaled nicotine in humans: effect on the respiratory and cardiovascular systems. *J Appl Physiol* 1994;76:2420-2427.
43. Haufroid V, Lison D. Urinary cotinine as a tobacco-smoke exposure index: a minireview. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:162-168.
44. Higgins S. Smoking in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:145-151.

45. Hoffman D, Hoffman I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 1997;50:307-364.
46. Holgert H, Hökfelt T, Hertzberg T, Lagercrantz H. Functional and developmental studies of the peripheral arterial chemoreceptors in rat: Effects of nicotine and possible relation to sudden infant death syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7575-7579.
47. Huhtasaari F, Asplund K, Lundberg V, Stegmayr B, Wester PO. Tobacco and myocardial infarction: is snuff less dangerous than cigarettes? *BMJ* 1992;305:1252-1256.
48. Huhtasaari F, Lundberg V, Eliasson M, Janlert U, Asplund K. Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction: a population-based study in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1784-1790.
49. IARC. Tobacco smoking. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 38. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986;38:1-421.
50. IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 83. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002;83:1-1452.
51. Kavitharaj NK, Vijayammal PL. Nicotine administration induced changes in gonadal functions in male rats. *Pharmacology* 1999;58:2-7.
52. KemI. *Human health risk assessment. Proposal for the use of assessment (uncertainty) factors. Application to risk assessment for plant protection products, industrial chemicals and biocidal products within the European Union*. Report No 1/03. The Swedish Chemicals Inspectorate, Solna, 2003.
53. Kilburn KH. Stop inhaling smoke: prevent coronary heart disease. *Arch Environ Health* 2003;58:68-73.
54. Klonoff-Cohen HS, Edelstein SL, Lefkowitz ES, Srinivasan IP, Kaegi D, Chang JC, Wiley KJ. The effect of passive smoking and tobacco exposure through breast milk on sudden infant death syndrome. *JAMA* 1995;273:795-798.
55. Källen K. Multiple malformations and maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:227-233.
56. Lazutka FA, Vasiliaske AD, Gefen SG. Toxicological evaluation of the insecticide nicotine sulphate. *Gig Sanit* 1969;34:30-33.
57. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biörklund A, Rutqvist LE. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1998;82:1367-1375.
58. Lindgren T, Willers S, Skarping G, Norbäck D. Urinary cotinine concentrations in flight attendants, in relation to exposure to environmental tobacco smoke during intercontinental flights. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:475-479.
59. Luck W, Nau H, Hansen R, Steldinger R. Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Dev Pharmacol Ther* 1985;8:384-395.
60. McBride J, Altman D, Klein M, White W. Green tobacco sickness. *Tob Control* 1998;7:294-298.
61. McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:5135-5139.
62. Miao H, Liu C, Bishop K, Gong ZH, Nordberg A, Zhang X. Nicotine exposure during a critical period of development leads to persistent changes in nicotinic acetylcholine receptors of adult rat brain. *J Neurochem* 1998;70:752-762.
63. Murrin LC, Ferrer JR, Zeng WY, Haley NJ. Nicotine administration to rats: methodological considerations. *Life Sci* 1987;40:1699-1708.
64. Naeye RL. Cognitive and behavioral abnormalities in children whose mothers smoked cigarettes during pregnancy. *J Dev Behav Pediatr* 1992;13:425-428.

65. Nasrat HA, Al-Hachim GM, Mahmood FA. Perinatal effects of nicotine. *Biol Neonate* 1986;49:8-14.
66. Navarro HA, Seidler FJ, Schwartz RD, Baker FE, Dobbins SS, Slotkin TA. Prenatal exposure to nicotine impairs nervous system development at a dose which does not affect viability or growth. *Brain Res Bull* 1989;23:187-192.
67. Oncken CA, Hardardottir H, Smeltzer JS. Human studies of nicotine replacement during pregnancy. In: Benowitz N, ed. *Nicotine Safety and Toxicity*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1998:107-116.
68. Onuki M, Yokoyama K, Kimura K, Sato H, Nordin RB, Naing L, Morita Y, Sakai T, Kobayashi T, Araki S. Assessment of urinary cotinine as a marker of nicotine absorption from tobacco leaves: a study on tobacco farmers in Malaysia. *J Occup Health* 2003;45:140-145.
69. Pickworth WB, Herning RI, Henningfield JE. Spontaneous EEG changes during tobacco abstinence and nicotine substitution in human volunteers. *J Pharm Exp Ther* 1989;251:976-982.
70. Pickworth WB, Bunker EB, Henningfield JE. Transdermal nicotine: reduction of smoking with minimal abuse liability. *Psychopharmacology* 1994;115:9-14.
71. Quandt S, Arcury T, Preisser J, Norton D, Austin C. Migrant farmworkers and green tobacco sickness: new issues for an understudied disease. *Am J Ind Med* 2000;37:307-315.
72. Quandt SA, Arcury TA, Preisser JS, Bernert JT, Norton D. Environmental and behavioral predictors of salivary cotinine in Latino tobacco workers. *J Occup Environ Med* 2001;43:844-852.
73. Quensel M, Agardh CD, Nilsson-Ehle P. Nicotine does not affect plasma lipoprotein concentrations in healthy men. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49:149-153.
74. Rantakallio P. A follow-up study to the age of 14 of children whose mothers smoked during pregnancy. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:747-753.
75. Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral snuff, smoking habits, and alcohol consumption in relation to oral cancer in a Swedish case-control study. *Int J Cancer* 1998;77:341-346.
76. Sekhon HS, Jia Y, Raab R, Kuryatov A, Pankow JF, Whitsett JA, Lindstrom J, Spindel ER. Prenatal nicotine increases pulmonary alpha-7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest* 1999;103:637-647.
77. Skarping G, Willers S, Dalene M. Determination of cotinine in urine using glass capillary gas chromatography and selective detection, with special reference to the biological monitoring of passive smoking. *J Chromatogr* 1988;454:293-301.
78. Slotkin TA, Greer N, Faust J, Cho H, Seidler FJ. Effects of maternal nicotine injections on brain development in the rat: ornithine decarboxylase activity, nucleic acid and proteins in discrete brain regions. *Brain Res Bull* 1986;17:41-50.
79. Slotkin TA, Orband-Miller L, Queen KL, Whitmore WL, Seidler FJ. Effects of prenatal nicotine exposure on biochemical development of rat brain regions: maternal drug infusions via osmotic minipumps. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:602-611.
80. Slotkin TA, Lappi SE, McCook EC, Lorber BA, Seidler FJ. Loss of neonatal hypoxia tolerance after prenatal nicotine exposure: implications for sudden infant death syndrome. *Brain Res Bull* 1995;38:69-75.
81. Slotkin TA, McCook EC, Seidler FJ. Cryptic brain cell injury caused by fetal nicotine exposure is associated with persistent elevation of c-fos protooncogene expression. *Brain Res* 1997;750:180-188.
82. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:931-945.

83. Slotkin TA. The impact of fetal nicotine exposure on nervous system development and its role in sudden infant death syndrome. In: Benowitz NL, ed. *Nicotine Safety and Toxicity*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1998:89-97.
84. Strohschneider T, Oberhoff M, Hanke H, Hannekum A, Karsch KR. Effect of chronic nicotine delivery on the proliferation rate of endothelial and smooth muscle cells in experimentally induced vascular wall plaques. *Clin Investig* 1994;72:908-912.
85. Thyberg J. Effects of nicotine on phenotypic modulation and initiation of DNA synthesis in cultured arterial smooth muscle cells. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1986;52:33-40.
86. Trivedi AH, Dave BJ, Adhvaryu SG. Monitoring of smokeless tobacco consumers using cytogenetic endpoints. *Anticancer Res* 1993;13:2245-2249.
87. Van der Klauw MM, Van Hillo B, Van den Berg WH, Bolsius EP, Sutorius FF, Stricker BH. Vasculitis attributed to the nicotine patch (Nicotinell). *Br J Dermatol* 1996;134:361-364.
88. Waldum HL, Nilsen OG, Nilsen T, Rorvik H, Syversen V, Sanvik AK, Haugen OA, Torp SH, Brenna E. Long term effects of inhaled nicotine. *Life Sci* 1996;58:1339-1346.
89. Wenzel DG, Richards MH. Effects of chronic nicotine, acute hypoxia, and their interactions on myocardial enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970;16:656-667.
90. Willers S, Attewell R, Bensryd I, Schutz A, Skarping G, Vahter M. Exposure to environmental tobacco smoke in the household and urinary cotinine excretion, heavy metals retention, and lung function. *Arch Environ Health* 1992;47:357-363.
91. Willers S, Bensryd I, Skarping G, Skerfving S. Urinary cotinine excretion at work. In: Lester JN, Perry R, Reynolds GL, eds. *Quality of the Indoor Environment*. London, 1992:347-351.
92. Willers S. *Environmental tobacco smoke - Cotinine in urine as a biomarker and some effects*. Dissertation, Lund University, 1994.
93. Willers S, Skarping G, Dalene M, Skerfving S. Urinary cotinine in children and adults during and after semi-experimental exposure to environmental tobacco smoke. *Arch Environ Health* 1995;50:130-138.
94. Willers S, Axmon A, Feyerabend C, Nielsen J, Skarping G, Skerfving S. Assessment of environmental tobacco smoke exposure in children with asthmatic symptoms by questionnaire and cotinine concentrations in plasma, saliva and urine. *J Clin Epidemiol* 2000;53:715-721.
95. Willers S, Hein HO, Jansson L. Assessment of environmental tobacco smoke (ETS) exposure: Urinary cotinine concentrations in children are strongly associated with house dust concentrations of nicotine at home. In: *Proceedings of the 9th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*. Indoor Air, 2002.
96. Willers S, Thulin H, Lindh C. *Nikotinexponering vid läkemedelstillverkning*. Intern rapport från Yrkes & miljömedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund, 2002.
97. Willers S, Hein HO, Jansson L. Assessment of environmental tobacco smoke exposure: urinary cotinine concentrations in children are strongly associated with the house dust concentrations of nicotine at home. *Indoor Air* 2004;14:83-86.
98. Witschi H, Lundgaard S, Rajini P, Hendrickx AG, Last JA. Effects of exposure to nicotine and to sidestream smoke on pregnancy outcome in rats. *Toxicol Lett* 1994;71:279-286.
99. Woolf A, Burkhart K, Caraccio T, Lidovitz T. Self-poisoning among adults using multiple transdermal nicotine patches. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:691-698.
100. Yim SH, Hee SS. Genotoxicity of nicotine and cotinine in the bacterial luminescence test. *Mutat Res* 1995;335:275-283.
101. Zorin S, Kuylenstierna F, Thulin H. In vitro test of nicotine's permeability through human skin. Risk evaluation and safety aspects. *Ann Occup Hyg* 1999;6:405-413.

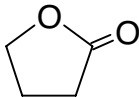
## Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

### $\gamma$ -Butyrolakton

#### 2004-06-02

Underlaget baserar sig huvudsakligen på ett kriteriedokument framtaget av den Nordiska Expertgruppen (28).

#### Kemisk-fysikaliska data Användning

CAS nr	96-48-0
Synonymer	Dihydro-2(3-H)-furanon; 4-butyrolakton; tetrahydro-2-furanon; 1,2-butanolid; 1,4-butanolid, 4-hydroxysmörssyralakton
Summaformel	$C_4H_6O_2$
Strukturformel	
Molvikt	86,1
Kokpunkt	206°C
Smältpunkt	-44°C
Flampunkt	98°C ("open cup")
Ångtryck	0,15 kPa (20°C)
Mättnadskoncentration	1480 ppm (20°C)
Löslighet i vatten	blandbar
pH	4,51 (10% vattenlösning)
Omräkningsfaktorer (20°C)	1 ppm = 3,57 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,28 ppm

$\gamma$ -Butyrolakton (GBL) är en färglös, oljig vätska med relativt lågt ångtryck och mild karamelliknande lukt. Den är löslig i t.ex. metanol, etanol, aceton och bensen och blandbar i vatten. En pH-beroende jämvikt föreligger mellan GBL och  $\gamma$ -hydroxybutyrat (GHB). I basiska media hydrolyseras GBL ganska snabbt till GHB, medan hydrolysen är långsam i sura media. Fullständig omvandling till GHB sker inom minuter vid pH 12, medan jämviktsblandningen 2:1 av GBL: GHB uppkommer efter månader i rent vatten och inom dagar vid pH 2 (28).

## Förekomst/Användning

GBL förekommer naturligt och har identifierats i vissa livsmedel (t.ex. kött, tomater, kaffe) och i alkoholhaltiga drycker (28). GBL används som lösningsmedel, i färgborttagningsmedel, som pH-regulator, som vulkmedel, för att modifiera viskositet, vid etsning och som kemisk intermediär vid framställning av pyrrolidoner, herbicider/pesticider och läkemedel (28). Användning av GBL som kosttillskott, lugnande medel och för behandling av alkoholberoende har också rapporterats. GBL förekommer dessutom som drog (1, 5).

I Sverige används GBL i ren form främst som lösningsmedel inom elektronikindustrin och för tillverkning av olika produkter. Produkter som innehåller GBL används här huvudsakligen som färgborttagningsmedel (t.ex. klottersaneringsvätska), rengöringsmedel, färger, elektrolyter och framkallare (20, 23).

GHB har i andra länder använts som anestesimedel, som lugnande medel, vid narkolepsibehandling och vid avvänjning från alkohol- och opiatmissbruk. Ämnet har också förekommit som kosttillskott och nyttjats av kroppsbyggare och bantare. GHB används vidare som drog och har under senare år klassats som narkotikum i ett flertal länder, bl.a. Sverige (9, 23).

## Upptag, biotransformation, utsöndring

GBL kan upptas via huden. Absorptions hastigheten på humanhud *in vitro* har rapporterats vara  $110 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{timme}$  vid steady-state (32). Vid en beräkning baserad på ECETOCs kriterier för hudmärkning (8) dvs. exponering av  $2000 \text{ cm}^2$  hud (motsvarande händer och underarmar) under 1 timme och absorptions hastigheten ovan, erhålls ett hudupptag som motsvarar ca 25% av upptaget vid inhalation under 8 timmar vid 50 ppm (provisoriskt danskt gränsvärde för GBL), om man antar inhalation av  $10 \text{ m}^3$  luft och 50%-igt upptag av GBL. Vid applikation av 546 mg GBL/kg bw på hud på råttor noterades de högsta koncentrationerna GHB i plasma efter 0,5-2 timmar. Åtminstone 10% av applicerad dos GBL absorberades (11). Upptaget av GBL via mag-tarmkanalen är snabbt och fullständigt (28). GBL tas upp snabbare från mag-tarmkanalen och ger högre plasmanivåer än GHB (5, 15, 19, 26). Vid försök på råttor med peroral administration av 136 eller 546 mg GBL/kg bw rapporterades maximal plasmakoncentration av GHB inom 1 timme (11, 19). Inga data om upptag vid inhalation har påträffats (28).

GBL omvandlas inom minuter i blod och lever till den neurologiskt aktiva metaboliten GHB. Denna hydrolys katalyseras av enzymet laktonas. GHB förekommer även naturligt i mikromolära koncentrationer i hjärnan och i perifera vävnader (9, 23, 28). GHB passerar blodhjärnbarriären och placentabarriären (9). GBL är dock mer fettlösligt än GHB, har annorlunda distributionsmönster och ger t.ex. högre koncentrationer i bl.a. hjärna. Trots snabb hydrolys av GBL i blod sker alltså viss ansamling i olika vävnader av denna prekursor till GHB (15, 19). Metabolismen av GHB, som varierar beroende på plasmanivåer av GHB och organ, är inte fullständigt klarlagd (28). Genomsnittlig halveringstid för GHB

i blod efter intravenös administration av GBL (500 mg/kg bw) till råttor har uppgivits till ca 45 minuter (28). Ökad utsöndring av bl.a. glykolat och S-3,4-dihydroxybutyrat har påvisats i urin hos människa efter peroral administration av GBL, vilket antyder metabolism genom  $\beta$ -oxidation. Acetyl-CoA och till slut  $\text{CO}_2$  (via citronsyracykeln) bildas genom denna metabolismväg (18, 28). I en alternativ metabolismväg oxideras GBL till succinat, som går in i citronsyracykeln (1). Även metabolism till  $\gamma$ -aminobutyrat (GABA) från GHB har rapporterats (33). Vid intravenös singelinjektion på råttor av  $^{14}\text{C}$ -märkt GHB utsöndrades 60% av radioaktiviteten som  $^{14}\text{CO}_2$  inom 2,5 timmar (28). Liknande resultat erhöles med GBL. GBL elimineras således främst som urinmetaboliter och som  $\text{CO}_2$  via lungorna (28).

## Toxiska effekter

### *Humandata*

Inga rapporter över effekter vid yrkesmässig exponering har påträffats. Ett flertal förgiftningsfall i samband med peroralt intag av GBL och GHB har dock beskrivits. Symptom och kliniska fynd hos människa efter intag av GBL och GHB är likartade, men det är inte klarlagt huruvida upprepad användning kan ge bestående skador (23, 28). Akuta toxiska effekter är t.ex. bradykardi, hypotermi, CNS-dämpning, medvetlöshet (vanligen 1-2 timmar), förvirring, aggressivitet och okontrollerade rörelser (28). Stora skillnader mellan individer föreligger dock när det gäller förgiftningssymptomens grad och karaktär (9). En patient med förgiftningssymptom uppgavs ha intagit omkring 90 mg GBL/kg bw (negativ blodetanoltest) (5). I en annan studie rapporterades medvetlöshet hos 2 män som druckit 50 ml av ett nagellackborttagningsmedel innehållande 50% GBL och 50% etanol. Bradykardi konstaterades och behandlades och patienterna tillfrisknade efter ett par timmar (2).

Lungödem samt akut påverkan på nervsystemet med koma observerades hos ett barn som druckit (och troligen även inhalerat) en produkt innehållande GBL (24). Kroniskt bruk av GBL kan leda till beroende och neurotoxiska effekter som t.ex. oro, depression och darrningar (13).

Generellt har uppgivits att det behövs en peroral engångsdos på ca. 1-4 gram (motsvarande 15-60 mg/kg bw) för att uppnå en lugnande och sederande effekt hos människa (23). Erfarenhet från patienter visar att GBL är mer effektivt än GHB när det gäller att framkalla sömn (19). GHB har uppgivits ge kortvarig minnesförlust och hypotoni vid 10 mg/kg bw peroralt, eufori vid 20-30 mg/kg bw, anestesi vid 50 mg/kg bw och koma vid 50-70 mg/kg bw (4, 9, 23, 28). En intravenös dos på 50-60 mg/kg bw ger allmän anestesi inom 5 minuter (9). Förgiftningar med GHB inträffar vanligen vid drogbruk (ofta tillsammans med alkohol), vid perorala doser omkring 2-3 g (ca 35 mg/kg bw). Effekterna på CNS potentiellas av samtidigt intag av alkohol. En dödlig dos av enbart GHB, kan grovt uppskattas till omkring 20-30 g (ca 300-400 mg/kg bw) eller mer (9, 23).

### *Djurdata*

GBL har måttlig till låg akut toxicitet på försöksdjur. Djurdata visar också att GBL är mer potent än GHB, såväl vid peroral som parenteral administration (19). Förgiftningsbilden karakteriseras av CNS-påverkan med anestesi. Hos råtta har en bifasisk effekt noterats vid relativt låga doser GBL, med initialt reducerad rörlighet följt av hyperaktivitet (21, 28). LD<sub>50</sub> för GBL har rapporterats vara 5600 mg/kg bw vid hudapplikation (marsvin) och 500-1800 mg/kg bw vid peroral administration (råtta, mus, marsvin) (28). Övergående EEG-förändringar och beteendepåverkan (bl.a. orörlighet) har rapporterats hos unga råttor vid engångsinjektion i bukhålan av 50 mg GBL/kg bw och hos vuxna råttor vid 150 mg GBL/kg bw (29). I tester som mäter spontan rörlighet och koordination rapporterades övergående försämring på mus vid engångsinjektion i bukhålan av 55 mg GBL/kg bw; i någon utsträckning t.o.m. vid dosnivån 22 mg/kg bw (27). I en ej refereegranskad rapport noterades reversibel påverkan, bl.a. slöhet, ytlig andning och klar utsöndring från nosen, men inga dödsfall, vid 4 timmars inhalations-exponering av råtta vid dosnivån 5100 mg GBL/m<sup>3</sup> (28). I en annan opublicerad rapport anges LC<sub>50</sub> (4 h) för råtta till >2680 mg/m<sup>3</sup> (10).

Möss och råttor sondmatades i en studie med GBL, 12 dagar under en 16-dagarsperiod, med dagliga doser på 0, 87, 175, 350, 700 eller 1400 mg/kg bw (mus) och 0, 75, 150, 300, 600 eller 1200 mg/kg bw (råtta). Inaktivitet och hos en del djur oregelbunden andning/andnöd strax efter administrationen rapporterades hos mus från dosnivån 350 mg/kg bw och hos råtta från 600 mg/kg bw. Försämrad kroppsviktsökning noterades hos honråttor som fått 600 mg/kg bw. Alla/nästan alla djur i högdosgrupperna (1200-1400 mg/kg bw) dog (21, 28).

I en 13-veckorsstudie sondmatades möss (0, 65, 131, 262, 525, 1050 mg/kg bw) och råttor (0, 56, 112, 225, 450, 900 mg/kg bw) 5 dagar/vecka med GBL. Inga anmärkningsvärda histopatologiska förändringar noterades. Inflammation i nos-slemhinnan observerades hos råtta, men detta ansågs bero på återflöde av GBL i samband med administrationen. Övergående påverkan (orörlighet) efter administrationen sågs hos alla råttor vid dosnivån 900 mg/kg bw/dag och vecka 8 dog alla hanråttor och en honråtta i denna dosgrupp. Råttor som erhållit 225 och 450 mg/kg bw/dag uppvisade till en början lätt inaktivitet efter administrationen, men föreföll utveckla tolerans efter 2-3 veckor. Hanråttor som fått 450 mg/kg bw/dag hade dessutom minskad kroppsviktsökning. GBL-relaterade dödsfall förekom även hos möss i högdosgruppen (1050 mg/kg bw/dag). Hos handjur i denna dosgrupp rapporterades minskad tillväxt. Måttlig inaktivitet efter administrationen sågs hos mus vid dosnivån 262 mg/kg bw/dag. Högre doser gav inaktivering under åtskilliga minuter. Dessa akuta reaktioner minskade dock efter 3-4 veckor vid administration av 525 mg/kg bw/dag eller mindre (21, 28). I en cancerstudie (se under rubriken Mutagenicitet Carcinogenicitet) uppgavs att honråttor som fått 450 mg GBL/kg bw/dag peroralt 5 dagar/vecka under 2 år hade sämre tillväxt, men ej visade tecken på toxicitet. Inga anmärkningsvärda effekter rapporterades vid 225 mg/kg bw/dag (båda könen). Vid motsvarande administration till mus av 262 och 525 mg GBL/kg bw/dag observerades sämre tillväxt och i högdos-



grupperna (525 mg/kg bw/dag) tecken på CNS-påverkan kort efter exponeringen. Sämre överlevnad hos hanmöss i högdosgruppen (aggressions-/stressrelaterade effekter) noterades också (21, 28).

Inga adekvata studier över hudirritation har påträffats och det är därför svårt att dra definitiva slutsatser. Enstaka äldre data antyder dock att GBL kan ha svagt hudirriterande effekt (6, 28). GBL har också rapporterats förorsaka ögonirritation, men ej bestående ögonskada i experimentella studier (28). I äldre opublicerade studier har GBL sålunda uppgivits förorsaka allvarlig irritation på bindhinna och skador på hornhinna, iris och bindhinna vid instillation i öga (6, 28). I nyare studier har GBL bedömts som ögonirriterande såväl *in vivo* som *in vitro* (12, 28). Enligt en bedömning baserad på struktur-aktivitetssamband kan ögonirritation förväntas av GHB, men inte GBL. Även ”respiratorisk överkänslighet” förutsades för GHB, men ej GBL (25).

### **Mutagenicitet Carcinogenicitet**

GBL har prövats i många tester *in vitro* och i några *in vivo*-tester. GBL är inte mutagen i bakterietester och har heller inte bedömts som mutagen/genotoxiskt i tester på jästsvamp.

Ämnet har vidare bedömts som negativt *in vitro* i ett flertal testsystem för påvisande av primär DNA-skada. Vid test på däggdjursceller *in vitro* rapporterades kromosomavvikelser och systerkromatidutbyten i en studie vid höga koncentrationer (och tillsats av exogent metaboliserande system), medan sådana effekter ej sågs i två andra studier med lägre koncentrationer GBL. Negativt resultat rapporterades även i genmutationstest på celler *in vitro*. Onkogen transformation av däggdjursceller observerades i en av två studier, men denna test har bedömts som mindre användbar för att förutsäga carcinogenicitet. Vid prövning på bananflugor med peroral administration av upp till 2,8% i födan eller injektion av 1,5% befanns GBL ej inducera genmutationer eller rekombination. Inte heller rapporterades ökning av mikrokärnor i benmärgsceller vid injektioner av GBL i bukhålan på mus (2 x 560 respektive 2 x 984 mg/kg bw) (21, 28). GBL var också negativt i ett test för mätning av mutagenicitet i könsceller (100-400 mg/kg bw i bukhålan) och i spermimorfologitest (5 x 0,1-1 mg/kg bw/dag i bukhålan) vid prövning på mus (22, 31). I ett arbete rapporterades bl.a. att bedömningar baserade på struktur-aktivitetssamband antyder att GBL kan vara aktivt i *in vivo*-tester avseende SCE och mikrokärnor. Den övergripande bedömningen blev dock att GBL sannolikt ej är genotoxiskt (25).

I en NTP-studie med sondmatning med GBL till råttor (hanrätta: 0, 112, 225 mg/kg bw; honrätta: 0, 225, 450 mg/kg bw) och mus (0, 262, 525 mg/kg bw) 5 dagar/vecka under upp till 2 år, uppgavs inga belägg för carcinogen aktivitet av GBL hos råttor eller honmus. Däremot sågs minskade incidenser cystor och fibroadenom i bröstkörteln samt hypofyscystor hos honrätta. Resultaten avseende hanmus var svårtolkade, bl.a. pga. låg överlevnad i högdosgruppen. Ökad incidens proliferativa skador i binjuremärken, framförallt fokal hyperplasi, noterades hos hanmöss i lågdosgruppen. Minskad incidens levercellstumörer observerades också

hos hanmus (21, 28). I andra studier med peroral administration, hudapplikation eller injektioner under huden av GBL på mus eller råtta har säkerställda GBL-relaterade ökning av tumörincidenser ej visats (28).

Bedömningar baserade på kemisk struktur, genotoxicitets- och toxicitetstester ger vid handen att det är osannolikt att GBL har carcinogen effekt (14, 25, 30). IARC konkluderade 1999 att det inte gick att bedöma om GBL är carcinogent på människa, men att data talar för att ämnet ej är carcinogent på försöksdjur. IARC:s övergripande värdering var att GBL inte kunde klassificeras avseende human-carcinogenicitet (grupp 3) (28).

### **Reproduktionseffekter**

I en råttstudie med engångsinjektion i bukhåla av GBL i doser mellan 62,5 och 750 mg/kg bw rapporterades signifikant reduktion av luteiniserande hormon (LH) i serum vid doser från 250 mg/kg bw. Reduktion av follikelstimulerande hormon (FSH) i serum noterades från 500 mg/kg bw (anestetisk dos). En reduktion av antal ovulerande råttor förelåg redan vid den lägsta dosnivån, 62,5 mg/kg bw. Vid 750 mg/kg bw (anestetisk dos) blockerades ovulationen hos alla djur och vid denna dos förelåg också signifikant ökad livmodervikt (3). En direkt effekt på äggcellerna med hämmad mognad som följd har indikerats i en *in vitro*-studie med GBL (17).

I en ofullständig rapporterad studie uppgavs kraftigt reducerad testikelvikt hos unga råttor vid administration av 0,5 eller 1% GBL i dricksvatten (motsvarar ca 550, 1100 mg/kg bw/dag) troligen under ca 20 dagar. Ingen skillnad i serumprolaktinnivåer rapporterades mellan djur som fått GBL och kontrollgruppen (7, 28).

Vid försök på råtta med sondmatning med 10, 50, 125, 250 eller 500 mg GBL/kg bw/dag, dag 6-15 under dräktighet, rapporterades något reducerad placentavikt (alla dosnivåer) och signifikant ökad fostervikt i vissa dosgrupper (50-250 mg/kg bw/dag). I övrigt sågs inga exponeringsrelaterade effekter på embryon eller foster eller signifikanta skillnader avseende pre-/postimplantationsförluster (16).

### **Dos-effekt/dos-responssamband**

Inga data föreligger som direkt kan användas för att bedöma dos-effekt/dos-responssamband vid yrkesmässig exponering för GBL. Dos-effektsamband för GBL vid peroral administration är inte heller välundersökta, men i en studie uppgavs att en patient med förgiftningssymptom intagit omkring 90 mg GBL/kg bw (5). GBL omvandlas snabbt i kroppen till den neurologiskt aktiva metaboliten GHB och symptom och kliniska fynd hos människa efter intag av GBL och GHB är likartade (23, 28). Dock föreligger kvantitativa skillnader i upptag och omsättning. GBL tas upp snabbare från mag-tarmkanalen och ger högre plasmanivåer än GHB. Vidare är GBL mer fettlösligt än GHB och distributionsmönstret är annorlunda, t.ex. ger GBL högre koncentrationer i bl.a. hjärna (19). Erfarenhet från patienter och djurdata visar också att GBL är mer potent än GHB, såväl vid

peroral som parenteral administration (19). GHB har uppgivits ge kortvarig minnesförlust och hypotoni vid 10 mg/kg bw peroralt, eufori vid 20-30 mg/kg bw, anestesi vid 50 mg/kg bw och koma vid 50-70 mg/kg bw (4, 9, 23, 28). Generellt har uppgivits att det behövs en peroral engångsdos på ca. 1-4 g (motsvarande 15-60 mg/kg bw) för att uppnå en lugnande och sederande effekt hos människa (23). En dödlig dos av GHB kan grovt uppskattas till omkring 20-30 g (ca 300-400 mg/kg bw) eller mer (9, 23).

Om man utgår från perorala dos-effektdata för GHB kan man göra följande beräkning. Akuta CNS-effekter på människa vid peroralt intag av GHB har rapporterats vid ca. 10-50 mg/kg kroppsvikt. Omräknat till 8 timmars inhalations-exponering (om man antar 100% upptag, kroppsvikt 70 kg, inandad luftmängd 10 m<sup>3</sup>) ger det 70-350 mg GHB/m<sup>3</sup> (16-81 ppm). En sådan omräkning från oralt intag till inhalation tenderar dock att överskatta risken vid inhalation, eftersom CNS-påverkan troligen är relaterad till peak-nivån av GHB i plasma och oral dosering kan ge högre peak än 8 timmars inhalation av samma totaldos.

Utgående från det perorala dos-effektsambandet för GHB och omräknat till GBL skulle en motsvarande inhalationsnivå för GBL kunna beräknas till 58-290 mg GBL/m<sup>3</sup> (16-81 ppm). Då GBL framstår som mer toxiskt än GHB innebär denna beräkning dock sannolikt en underskattning av risken.

Dos-effektsamband för GBL i djurförsök redovisas i tabell 1.

## **Slutsatser**

Data för fastställande av kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för GBL saknas. Erfarenheter med GBL och dess metabolit GHB från oralt intag i berusningssyfte och förgiftningsfall samt djurdata, tyder på att den kritiska effekten är akut påverkan på CNS. Begränsade djurdata antyder att GBL kan påverka fertiliteten. GBL kan vid direktkontakt orsaka ögonirritation. Hudexponering för GBL i vätskeform kan resultera i signifikant systemisk exponering.

**Tabell 1.** Effekter på mus och råtta vid administration av GBL.

Exponering	Adm. väg*	Djurart	Effekter	Ref.
22 mg/kg bw, engångsdos	i.p.	mus	Övergående försämring av rörlighet och koordination	27
50 mg/kg bw/d, d 6-15 under dräktighet	p.o.	råtta	Ökad fostervikt, något minskad placentavikt	16
50 mg/kg bw, engångsdos	i.p.	råtta (ungar)	Övergående EEG-förändringar och beteendepåverkan (bl.a. orörlighet)	29
55 mg/kg bw, engångsdos	i.p.	mus	Övergående försämring av rörlighet och koordination	27
62,5 mg/kg bw, engångsdos	i.p.	råtta	Hämmad ovulation hos 22% av djuren	3
125 mg/kg bw, engångsdos	i.p.	råtta	Hämmad ovulation hos 20% av djuren	3
150 mg/kg bw, engångsdos	i.p.	råtta	Övergående EEG-förändringar och beteendepåverkan (bl.a. orörlighet)	29
175 mg/kg bw/d, 12 d	p.o.	mus	NOAEL	21
225 mg/kg bw/d, 5 d/v, 13 v	p.o.	råtta	Lätt inaktivitet efter administrationen de första veckorna	21
250 mg/kg bw, engångsdos	i.p.	råtta	Hämmad ovulation hos 63% av djuren, reduktion av LH i serum	3
262 mg/kg bw/d, 5 d/v, 13 v	p.o.	mus	Måttlig inaktivitet efter administrationen de första veckorna	21
262 mg/kg bw/d, 5 d/v, 2 år	p.o.	mus	Sämre tillväxt Handjur: ökad incidens proliferativa skador i binjuremärgen	21
300 mg/kg bw/d, 12 d	p.o.	råtta	NOAEL	21
350 mg/kg bw/d, 12 d	p.o.	mus	Inaktivitet efter administrationen, oregelbunden andning	21
450 mg/kg bw/d, 5 d/v, 13 v	p.o.	råtta	Lätt inaktivitet efter administrationen de första veckorna Handjur: försämrad kroppsviktsökning	21
450 mg/kg bw/d, 5 d/v, 2 år	p.o.	honrätta	Sämre tillväxt	21
500 mg/kg bw, engångsdos	i.p.	råtta	Anestetisk effekt, hämmad ovulation hos 71% av djuren, reduktion av LH och FSH i serum	3
0,5% i dricksvatten (ca 550 mg/kg bw/d), troligen i 20 d	p.o.	råtta	40% reduktion i testikelvikt	7

\*i.p.=i bukhålan, p.o.= peroralt

## Referenser

1. Adams TB, Greer DB, Doull J, Munro IC, Newberne P, Portoghese PS, Smith RL, Wagner BM, Weil CS, Woods LA, Ford RA. The FEMA GRAS assessment of lactones used as flavour ingredients. *Food Chem Toxicol* 1998;36:249-278.
2. Andersen MB, Netterstrøm B. Bevidstløshed efter indtagelse af neglelakfjerner. *Ugeskr Laeger* 154;1992:3064.

3. Beattie CW, Gluckman MI, Corbin A. A comparison of  $\gamma$ -butyrolactone and pimoziide on serum gonadotrophins and ovulation in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976;15: 147-150.
4. CDC. US Centers for Disease Control and Prevention. Gamma hydroxy butyrate use - New York and Texas, 1995-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:281-283.
5. CDC. US Centers for Disease Control and Prevention. Adverse events associated with ingestion of gamma-butyrolactone - Minnesota, New Mexico, and Texas, 1998-1999. *JAMA* 1999;281:979-980.
6. Chemie BG (ed). Toxicological evaluations. In: *Potential Health Hazards of Existing Chemicals*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 1990:133-153.
7. Debeljuk L, Diaz MD, Maines VM, Seilicovich A. Prolonged treatment with  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)-mimetic substances in prepubertal male rats. *Arch Androl* 1983;10:239-243.
8. ECETOC. Strategy for skin notation. *ECETOC Document* 1993;31.
9. Engelsen J, Christensen HR. Gammahydroxybutyrat – en endogen substans og et nyt rusmiddel. *Ugeskr Laeger* 1999;161:6903-6907.
10. EPA.  $\gamma$ -Butyrolactone. U.S. EPA HPV Challenge Program Revised Submission. U.S. Environmental Protection Agency, 201-14672A, 2003.
11. Fung HL, Lettieri JT, Bochner R. Percutaneous butyrolactone absorption in rats. *J Pharmaceut Sci* 1979;68:1198-1200.
12. Gautheron P, Giroux J, Cottin M, Audegond L, Morilla A, Mayordomo-Blanco L, Tortajada A, Haynes G, Vericat JA, Pirovano R, Gillio Tos E, Hagemann C, Vanparys P, Deknudt G, Jacobs G, Prinsen M, Kalweit S, Spielmann H. Interlaboratory assessment of the bovine corneal opacity and permeability (BCOP) assay. *Toxicol In Vitro* 1994;8:381-392.
13. Herold AH, Sneed KB. Treatment of a young adult taking gamma-butyrolactone (GBL) in a primary care clinic. *J Am Board Fam Pract* 2002;15:161-163.
14. King RD, Srinivasan A. Prediction of rodent carcinogenicity bioassays from molecular structure using inductive logic programming. *Environ Health Perspect* 1996;104 Suppl 5:1031-1040.
15. Kohrs FP, Porter WH.  $\gamma$ -Hydroxybutyrate intoxication and overdose. *Ann Emerg Med* 1999;33:475-476.
16. Kronevi T, Holmberg B, Arvidsson S. Teratogenicity test of  $\gamma$ -butyrolactone in the Sprague-Dawley rat. *Pharmacol Toxicol* 1988;62:57-58.
17. Kubelka M, Motlik J, Schultz RM, Pavlok A. Butyrolactone I reversibly inhibits meiotic maturation of bovine oocytes, without influencing chromosome condensation activity. *Biol Reproduct* 2000;62:292-302.
18. Lee CR. Evidence for the  $\beta$ -oxidation of orally administered 4-hydroxybutyrate in humans. *Biochem Med* 1977;17:284-291.
19. Lettieri J, Fung HL. Improved pharmacological activity via pro-drug modification: comparative pharmacokinetics of sodium  $\gamma$ -hydroxybutyrate and  $\gamma$ -butyrolactone. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1978;22:107-118.
20. Mickelsson K, Pettersson B. *Gammabutyrolakton (GBL): Industrikemikalie och drog? Kartläggning av den industriella hanteringen av GBL i Sverige*. Folkhälsoinstitutet, F-serie 2001;7:1-16.
21. NTP. *Toxicology and carcinogenesis studies of  $\gamma$ -butyrolactone in F344/N rats and B6C3F1 mice. Technical report series No 406*. Research Triangle Park, NC: US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, 1992.
22. Otto FJ, Oldiges H. Entwicklung einer durchflußcytophotometrischen Methode für Mutagenitätsprüfungen an Keimzellen der Maus. *Wissensch Umwelt* 1986;1:15-30.
23. Persson SÅ, Eriksson A, Hallgren N, Eklund A, Berkowicz A, Druid H. GHB - farlig, beroendeframkallande och svårkontrollerad "partydrog". *Läkartidningen* 2001;98:4026-4035.

24. Piastra M, Barbaro R, Chiaretti A, Tempera A, Pulitanò S, Polidori G. Pulmonary oedema caused by "liquid ecstasy" ingestion. *Arch Dis Child* 2002;86:302-303.
25. Rosenkranz HS. Computational toxicology and the generation of mechanistic hypotheses:  $\gamma$ -butyrolactone. *SAR and QSAR in Environ Res* 2001;12:435-444.
26. Shannon M, Quang LS. Gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone, and 1,4-butanediol: A case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:435-440.
27. Sieroslawska J. Pharmacologic properties of  $\gamma$ -aminobutyric acid and its derivatives. *Arch Immunol Ther Exp* 1965;13:70-126.
28. Söderlund E. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 135.  $\gamma$ -Butyrolactone*. Arbete och Hälsa 2004;7:1-49. Arbetslivsinstitutet, Stockholm.
29. Takizawa N, Tanaka M, Liu Z, Koriyama Y, Matsukawa T, Kato S. A dissociation of  $\gamma$ -butyrolactone-induced absence seizure and CRE- and AP-1 DNA-binding activities in the developing rat brain. *Neurosci Res* 2003;45:483-490.
30. Tennant RW, Spalding J, Stasiewicz S, Ashby J. Prediction of the outcome of rodent carcinogenicity bioassays currently being conducted on 44 chemicals by the National Toxicology Program. *Mutagenesis* 1990;5:3-14.
31. Topham JC. Evaluation of some chemicals by the sperm morphology assay. In: de Serres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program. Progress in mutation research*. Vol 1. Amsterdam: Elsevier science publishers, 1981:718-720.
32. Ursin C, Hansen CM, Van Dyk JW, Jensen PO, Christensen IJ, Ebbehøj J. Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 1995;56:651-660.
33. Vayer P, Mandel P, Maitre M. Conversion of  $\gamma$ -hydroxybutyrate to  $\gamma$ -aminobutyrate in vitro. *J Neurochem* 1985;45:810-814.

## Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 25. Arbete och Hälsa 2004:16:1-121. Arbetslivsinstitutet, Stockholm.

Sammanställningar baserade på kritisk genomgång och värdering av de vetenskapliga fakta, vilka är relevanta som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Volymen omfattar de underlag som avgivits från Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden under perioden juli 2003 – juni 2004.

Nyckelord:  $\gamma$ -Butyrolakton, 4,4'-Diamino-3,3'-diklorofenylmetan, GBL, Hygieniskt gränsvärde, Kobolt, Koboltföreningar, MOCA, Nikotin, Riskvärdering, SMF, Syntetiska oorganiska fibrer, Tenn, Tennföreningar, Toxikologi, Vetenskapligt underlag.

## Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 25. Arbete och Hälsa 2004:16:1-121. National Institute for Working Life, Stockholm.

Critical review and evaluation of those scientific data which are relevant as a background for discussion of Swedish occupational exposure limits. This volume consists of the consensus reports given by the Criteria Group at the Swedish National Institute of Occupational Health from July, 2003 through June, 2004.

Key Words: Cobalt, Cobalt compounds,  $\gamma$ -Butyrolactone, GBL, 4,4'-methylene-bis(2-chloroaniline), MOCA, Nicotine, Occupational exposure limit (OEL), Risk assessment, Scientific basis, SMF, Synthetic mineral fibers, Tin, Tin compounds, Toxicology.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXV" will be published in Arbete och Hälsa 2005.

## BILAGA

**Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer**

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH	(nr)
Acetaldehyd	1987-02-17	1987:38	(8)
Acetamid	1991-12-11	1992:46	(13)
Aceton	1987-10-20	1988:31	(9)
Acetonitril	1989-09-12	1991:7	(11)
Akrylamid	1991-04-17	1992:2	(12)
Akrylater	1984-09-12	1985:31	(6)
Akrylnitril	1987-04-28	1987:38	(8)
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983:35	(4)
Alifatiska monoketoner	1990-09-05	1992:2	(12)
Alkaner, C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub>	1983-06-01	1983:35	(4)
Allylalkohol	1986-09-09	1987:38	(8)
Allylamin	1983-08-25	1983:35	(4)
Allylklorid	1989-06-06	1989:31	(10)
Aluminium	1982-04-21	1982:23	(3)
reviderat	1994-09-14	1995:18	(16)
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19	(1)
Ammoniak	1987-04-28	1987:38	(8)
Amylacetat	1983-03-23	1983:35	(4)
reviderat	2000-06-14	2000:21	(21)
Anilin	1988-10-26	1989:31	(10)
Antimon	1999-12-8	2000:21	(21)
Antrakinson	1987-11-26	1988:31	(9)
Arsenik, oorganisk	1980-12-09	1982:8	(2)
reviderat	1984-02-15	1984:43	(5)
Arsin	1987-10-20	1988:31	(9)
Asbest	1981-10-21	1982:23	(3)
Barium	1987-06-16	1987:38	(8)
reviderat	1994-01-26	1994:29	(15)
Bensen	1981-03-04	1982:8	(2)
reviderat	1988-02-24	1988:31	(9)
Bensoylperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Beryllium	1984-04-25	1984:43	(5)
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	1990-09-05	1992:2	(12)
Bomullsdamm	1986-02-14	1986:34	(7)
Bornitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Borsyra, Borax	1982-10-06	1983:35	(4)
Butadien	1985-10-23	1986:34	(7)
1-Butanol	1981-06-17	1982:23	(3)
Butanoler	1984-06-06	1984:43	(5)
Butylacetat	1984-06-06	1984:43	(5)
Butylacetater	1998-02-11	1998:24	(19)
Butylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Butylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
γ-Butyrolakton	2004-06-02	2004:16	(25)
Cyanamid	1998-09-30	1999:25	(20)



Cyanoakrylater	1997-03-05	1997:24	(18)
Cyanväte	2001-02-07	2001:19	(22)
Cykloalkaner, C5-C15	1984-04-25	1984:43	(5)
Cyklohexanon	1982-03-10	1982:23	(3)
reviderat	1999-02-24	1999:25	(20)
Cyklohexanonperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Cyklohexylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Desfluran	1998-05-27	1998:24	(19)
Diacetonalkohol	1988-12-14	1989:31	(10)
4,4'-diamino-3-3'-diklorofenylmetan	2004-02-04	2004:16	(25)
1,2-Dibrom-3-klorpropan	1979-05-30	1981:19	(1)
Dicyklopentadien	1994-03-23	1994:29	(15)
Dieselavgaser	2002-12-04	2003:15	(24)
Dietanolamin	1991-09-04	1992:46	(13)
Dietylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
2-Dietylaminopropanol	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietylglykol	1992-09-16	1993:36	(14)
Dietylglykoleter + acetat	1996-12-11	1997:24	(18)
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24	(17)
Dietylglykolmonobutyleter	1995-01-25	1995:18	(16)
Dietyltriemin	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	1995-01-25	1995:18	(16)
Difenylamin	1995-01-25	1995:18	(16)
4,4'-Difenylmetandiisocyanat (MDI)	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	2001-05-30	2001:19	(22)
Diisocyanater	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	1988-04-27	1988:31	(9)
Diisopropylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Diklorbensener	1998-02-11	1998:24	(19)
Diklordifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
1,2-Diklorethan	1980-02-29	1981:19	(1)
Diklormetan	1980-02-29	1981:19	(1)
Dikumylperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Dikväveoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
N,N-Dimetylacetamid	1994-03-23	1994:29	(15)
Dimetyladiolat	1998-12-09	1999:25	(20)
Dimetylamin	1997-12-10	1998:24	(19)
N,N-Dimetylanilin	1989-12-12	1991:7	(11)
Dimetyldisulfid	1986-09-09	1987:38	(8)
Dimetyleter	1994-09-14	1995:18	(16)
Dimetyletylamin	1991-06-12	1992:2	(12)
Dimetylformamid	1983-03-23	1983:35	(4)
Dimetylglutarat	1998-12-09	1999:25	(20)
Dimetylhydrazin	1993-01-27	1993:36	(14)
Dimetylsuccinat	1998-12-09	1999:25	(20)
Dimetylsulfid	1986-09-09	1987:38	(8)
Dimetylsulfoxid, DMSO	1991-12-11	1992:46	(13)
Dinitrotoluen	1991-04-17	1992:2	(12)
Dioxan	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	1992-03-04	1992:46	(13)
Dipropylglykol	1993-05-26	1993:36	(14)
Dipropylglykolmonometyleter	1990-12-12	1992:2	(12)
Disulfiram	1989-10-31	1991:7	(11)
Enzymer, industriella	1996-06-05	1996:24	(17)
Etanolamin	1991-09-05	1992:46	(13)
Etanolånga	1990-05-30	1991:7	(11)

Eten (Etylen)	1996-12-11	1997:24	(18)
Etylacetat	1990-03-28	1991:7	(11)
Etylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Etylamylketon	1990-09-05	1992:2	(12)
Etylbensen	1986-12-16	1987:38	(8)
Etylendiamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Etylenglykol	1981-10-21	1982:23	(3)
Etylenglykoldinitrat	1985-02-13	1985:31	(6)
Etylenglykolmetyleter + acetat	1999-06-02	1999:25	(20)
Etylenglykolmonoisopropyleter	1994-11-16	1995:18	(16)
Etylenglykolmonopropyleter + acetat	1993-09-15	1994:29	(15)
Etylenklorid	1980-02-29	1981:19	(1)
Etylenoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
Etylentiourinämne	2000-09-27	2001:19	(22)
Etyleter	1993-01-27	1993:36	(14)
Etylglykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Etylklorid	1991-12-11	1992:46	(13)
Fenol	1985-02-13	1985:31	(6)
Ferbam	1989-09-12	1991:7	(11)
Fluorväte	1984-04-25	1984:13	(5)
Formaldehyd	1979-05-30	1991:7	(1)
reviderat	1982-08-25	1983:35	(4)
Formamid	1989-12-12	1991:7	(11)
Fosforklorider	1998-09-30	1999:25	(20)
Fosforoxider	1998-02-11	1998:24	(19)
Fotogen	1988-02-24	1988:31	(9)
Freoner	1982-06-02	1982:23	(3)
Ftalater	1982-12-08	1983:35	(4)
Ftalsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Furfural	1984-04-25	1984:43	(5)
Furfurylalkohol	1985-02-13	1985:31	(6)
Gallium	1995-01-25	1995:18	(16)
Glutaraldehyd	1998-09-25	1999:25	(20)
Glykoletrar	1982-10-06	1983:35	(4)
Glyoxal	1995-09-13	1996:24	(17)
Grafit	1997-12-10	1998:24	(19)
Halotan	1985-04-25	1985:31	(6)
2-Heptanon	1990-09-05	1992:2	(12)
3-Heptanon	1990-09-05	1992:2	(12)
Hexakloretan	1993-09-15	1994:29	(15)
Hexametylendiisocyanat (HDI)	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	2001-05-30	2001:19	(22)
Hexametylentetramin	1982-08-25	1983:35	(4)
n-Hexan	1982-01-27	1982:23	(3)
2-Hexanon	1990-09-05	1992:2	(12)
Hexylenglykol	1993-11-17	1994:29	(15)
Hydrazin	1992-05-13	1992:46	(13)
Hydrokinon	1989-10-31	1991:7	(11)
Indium	1994-03-23	1994:29	(15)
Industriella enzymer	1996-06-05	1996:24	(17)
Isocyansyra (ICA)	2001-12-05	2002:18	(23)
Isoforon	1991-02-20	1992:2	(12)
Isoforondiisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
Isopropanol	1981-12-09	1982:23	(3)

Isopropylamin	1990-02-07	1991:7	(11)
Isopropylbensen	1982-06-02	1982:23	(3)
Isopropylglykol	1994-11-16	1995:18	(16)
Järndimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	(11)
Kadmium	1980-01-18	1981:19	(1)
reviderat	1984-02-15	1984:43	(5)
reviderat	1992-05-13	1992:46	(13)
reviderat	2003-02-05	2003:15	(24)
Kalciumhydroxid	1999-02-24	1999:25	(20)
Kalciumnitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Kalciumoxid	1999-02-24	1999:25	(20)
Kaliumaluminiumfluorid	1997-06-04	1997:24	(18)
Kaliumcyanid	2001-02-07	2001:19	(22)
Kaliumdikromat	2000-05-24	2000:21	(21)
Kaliumhydroxid	2000-03-15	2000:21	(21)
Kaprolaktam	1989-10-31	1991:7	(11)
Katekol	1991-09-04	1992:46	(13)
Klor	1980-12-09	1982:8	(2)
Klorbensen	1992-09-16	1993:36	(14)
reviderat	2003-04-02	2003:15	(24)
o-Klorbensylidenmalononitril	1994-06-01	1994:29	(15)
Klordifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Klordioxid	1980-12-09	1982:8	(2)
Klorfenoler	1985-09-04	1986:34	(7)
Klorkresol	1990-12-12	1992:2	(12)
Kloropren	1986-04-16	1986:34	(7)
Kobolt	1982-10-27	1983:25	(4)
reviderat	2003-10-22	2004:16	(25)
Kolmonoxid	1981-12-09	1982:23	(3)
Koppar	1981-10-21	1982:23	(3)
Kreosot	1988-10-26	1989:31	(10)
Kresol	1998-02-11	1998:24	(19)
Krom	1979-12-14	1981:19	(1)
reviderat	1993-05-25	1993:36	(14)
reviderat	2000-05-24	2000:21	(21)
Kromtrioxid	2000-05-24	2000:21	(21)
Kumen	1982-06-02	1982:23	(3)
Kvarts	1996-03-13	1996:24	(17)
Kvicksilver, oorganiskt	1984-05-25	1984:43	(5)
Kväveoxider	1985-12-11	1986:34	(7)
Litium med föreningar	2003-06-04	2003:15	(24)
Lacknafta	1986-12-16	1987:38	(8)
Laktater	1995-03-29	1995:18	(16)
Laktatestrar	1999:06-02	1999:25	(20)
Litiumbornitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Litiumnitrid	1993-01-27	1993:36	(14)
Lustgas	1981-12-09	1982:23	(3)
Lösningsmedelsblandning, neurotoxicitet	1985-04-25	1985:31	(6)
Maleinsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Mangan	1983-02-15	1983:35	(4)
reviderat	1991-04-17	1992:2	(12)
reviderat	1997-06-04	1997:24	(18)
Mesityloxid	1983-05-04	1983:35	(4)
Metakrylater	1984-09-12	1985:31	(6)

Metanol	1985-04-25	1985:31	(6)
Metylamin	1982-08-25	1983:35	(4)
Metylamylalkohol	1993-03-17	1993:36	(14)
Metyl bromid	1988-04-27	1988:31	(9)
4,4'-Metylenbis(2-kloroanilin) (MOCA)	2004-02-04	2004:16	(25)
4,4'Metylendianilin	1987-06-16	1987:38	(8)
reviderat	2001-10-03	2002:18	(23)
Metylenklorid	1980-02-29	1981:19	(1)
Metyletylketon	1985-02-13	1985:31	(6)
Metyletylketonperoxid	1985-02-13	1985:31	(6)
Metylformiat	1989-12-12	1991:7	(11)
Metyl glykol	1982-10-06	1983:35	(4)
Metylisoomylketon	1990-09-05	1992:2	(12)
reviderat	2002-02-06	2002:18	(23)
Metylisocyanat (MIC)	2001-12-05	2002:18	(23)
Metyljodid	1979-05-30	1981:19	(1)
Metylklorid	1992-04-03	1992:46	(13)
Metylkloroform	1981-03-04	1982:8	(2)
Metylmerkaptan	1986-09-09	1987:38	(8)
Metylmetakrylat	1993-03-17	1993:36	(14)
Metylpyrrolidon	1987-06-16	1987:38	(8)
$\alpha$ -Metylstyren	2000-11-01	2001:19	(22)
Metyl-t-butyleter	1987-11-26	1988:31	(9)
reviderat	1998-09-30	1999:25	(20)
Mjöldamm	1997-12-10	1998:24	(19)
Molybden	1982-10-27	1983:35	(4)
Monoklorbensen	1992-09-16	1993:36	(14)
Monoklorättiksyra	1991-02-20	1992:2	(12)
Monometylhydrazin	1992-04-03	1992:46	(13)
Mononitrotoluen	1991-02-20	1992:2	(12)
Monoterpener, några	1987-02-17	1987:38	(8)
Morfolin	1982-12-08	1983:35	(4)
reviderat	1996-06-05	1996:24	(17)
Myrsyra	1988-06-15	1988:31	(9)
Naftalen	1998-05-27	1998:24	(19)
Natriumcyanid	2001-02-07	2001:19	(22)
Natriumhydroxid	2000-08-24	2000:21	(21)
Naturliga kristallina fibrer (utom asbest)	1991-06-12	1992:2	(12)
Nickel	1982-04-21	1982:23	(3)
Nikotin	2004-06-02	2004:16	(25)
Nitroetan	1989-04-04	1989:31	(10)
Nitroglycerin	1985-02-13	1985:31	(6)
Nitroglykol	1985-02-13	1985:31	(6)
Nitrometan	1989-06-06	1989:31	(10)
Nitropropan	1986-10-28	1987:38	(8)
2-Nitropropan	1995-03-29	1995:18	(16)
N-Nitrosoföreningar	1990-12-12	1992:2	(12)
Nitrosomorfolin	1982-12-08	1983:35	(4)
Nitrotoluen	1991-02-20	1992:2	(12)
Oljedimma	1981-04-08	1982:8	(2)
Organiska syraanhydrider, några	1989-09-12	1991:7	(11)
Oxalsyra	1988-02-24	1988:31	(9)
Ozon	1987-04-28	1987:38	(8)
Pappersdamm	1990-02-07	1991:7	(11)
Pentaerytritol	1994-09-14	1995:18	(16)

1,1,1,2,2-Pentafluoretan	1999-02-24	1999:25	(20)
Pentylacetat	2000-06-14	2000:21	(21)
Peroxider, organiska	1985-02-13	1985:31	(6)
Piperazin	1984-09-12	1985:31	(6)
Plastdamm, vissa	1986-12-16	1987:38	(8)
Platina	1997-06-04	1997:24	(18)
Polyaromatiska kolväten	1984-02-15	1984:43	(5)
Polyisocyanater	1988-04-27	1988:31	(9)
Propen	1995-09-13	1996:24	(17)
Propionsyra	1987-11-26	1988:31	(9)
Propylacetat	1994-09-14	1995:18	(16)
Propylenglykol	1984-06-06	1984:43	(5)
Propylenglykolmonometyleter	1986-10-28	1987:38	(8)
Propylenglykoldinitrat	1983-05-04	1983:35	(4)
Propylenoxid	1986-06-11	1986:34	(7)
Pyridin	1992-05-13	1992:46	(13)
Resorcinol	1991-09-04	1992:46	(13)
Selen	1985-12-11	1986:34	(7)
reviderat	1993-02-22	1993:36	(14)
Sevofluran	1998-05-27	1998:24	(19)
Silver	1986-10-28	1987:38	(8)
Spannmålsdamm	1988-12-14	1989:31	(10)
Stearater, några	1993-11-17	1994:29	(15)
Stearater, metall-, några	1993-09-15	1994:29	(15)
Stenkolsdamm	1986-09-09	1987:38	(8)
Strontium	1994-01-26	1994:29	(15)
Styren	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	1989-10-31	1991:7	(11)
Svaveldioxid	1985-04-25	1985:31	(6)
Svavelväte	1983-05-04	1983:35	(4)
Syntetiska oorganiska fibrer	1981-03-04	1982:8	(2)
reviderat	1987-12-01	1988:31	(9)
reviderat	2003-12-03	2004:16	(25)
Syntetiska organiska och oorganiska fibrer	1990-05-30	1991:7	(11)
Talk, damm	1991-06-12	1992:2	(12)
Tenn med oorganiska föreningar	2003-10-22	2004:16	(25)
Terpener, vissa mono-	1987-02-17	1987:38	(8)
Tetrabrometan	1990-05-30	1991:7	(11)
1,1,1,2-Tetrafluoretan	1995-03-29	1995:18	(16)
Tetrahydrofuran	1989-10-31	1991:7	(11)
Tetrakloretan	1997-06-04	1997:24	(18)
Tetrakloretylen	1980-02-29	1981:19	(1)
Tetranitrometan	1989-04-04	1989:31	(10)
Tioglykolsyra	1994-06-01	1994:29	(15)
Tiourinämne	1987-12-01	1988:31	(9)
reviderat	1999-06-02	1999:25	(20)
Titandioxid	1989-12-21	1989:31	(10)
Tiuramer, vissa	1989-10-31	1991:7	(11)
Toluen	1980-02-29	1981:19	(1)
reviderat	2002-02-06	2002:18	(23)
Toluen-2,4-diamin	2000-11-01	2001:19	(22)
Toluen-2,6-diamin	2000-11-01	2001:19	(22)
Toluen-2,4-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	2001-05-30	2001:19	(22)

Toluen-2,6-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	(2)
reviderat	2001-05-30	2001:19	(22)
Trietanolamin	1982-08-25	1983:35	(4)
reviderat	2002-10-23	2003:15	(24)
Trietylamin	1984-12-05	1985:31	(6)
1,1,1-Trifluoretan	1999-02-24	1999:25	(20)
1,1,1-Trikloretan	1981-03-04	1982:8	(2)
Trikloretylen	1979-12-14	1981:19	(1)
Triklorfluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Triklorbensener	1992-09-16	1993:36	(14)
1,1,2-Triklor-1,2,2-trifluormetan	1982-06-02	1982:23	(3)
Trimellitsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	(11)
Trimetylolpropan	1994-11-16	1995:18	(16)
Trinitrotoluen	1991-04-17	1992:8	(12)
Trädamm	1981-06-17	1982:8	(2)
reviderat	2000-06-25	2000:21	(21)
Vanadin	1983-03-15	1983:35	(4)
Vinylacetat	1989-06-06	1989:31	(10)
Vinyltoluen	1990-12-12	1992:2	(12)
Vätebromid	1998-02-11	1998:24	(19)
Vätefluorid	1984-04-25	1984:43	(5)
Väteperoxid	1989-04-04	1989:31	(10)
Xylen	1980-02-29	1981:19	(1)
Zink	1982-04-21	1982:23	(3)
Zinkdimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	(11)
Zinkkromat	2000-05-24	2000:21	(21)
Ziram	1989-09-12	1991:7	(11)
Ättiksyra	1988-06-15	1988:31	(9)

Insänt för publicering december 2004