

ARBETE OCH HÄLSA  
VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

Nr 2015;49(1)

# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 34

**Aluminium och aluminiumföreningar**  
**Vätefluorid**  
**N,N-Dimethylformamid**  
**Diklormetan (Metylenklorid)**

*Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden*  
*Ed. Johan Montelius*  
*Arbetsmiljöverket,*  
*Stockholm*

ISBN 978-91-85971-53-4    ISSN 0346-7821



UNIVERSITY OF GOTHENBURG



**ARBETSMILJÖ  
VERKET**



# Förord

Föreliggande dokument har tagits fram av Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden, vars sammansättning framgår på omstående sida. Kriteriegruppen har till uppgift att värdera tillgängliga data vilka kan användas som vetenskapligt underlag för Arbetsmiljöverkets hygieniska gränsvärden. Kriteriegruppen skall inte föreslå gränsvärden, men så långt som möjligt ta ställning till dos-effekt- respektive dos-respons-samband, samt till kritiska effekten vid exponering i arbetsmiljö.

Kriteriegruppens arbete dokumenteras i underlagen. De är kortfattade sammanställningar och utvärderingar av vetenskapliga studier av kemiskt definierade ämnen eller komplexa blandningar. Arbetet med underlagen har i många fall utgått ifrån mer omfattande kriteriedokument (se nedan), och i underlagen prioriteras vanligen studier som bedöms vara av särskild relevans för de hygieniska gränsvärdena. För en mer uttömmande sammanställning av den vetenskapliga litteraturen hänvisas till andra dokument.

Sökning av litteratur sker med hjälp av olika databaser såsom PubMed, Toxline och KemI-Riskline. Därutöver används information i befintliga kriteriedokument från t.ex. Nordiska Expertgruppen för kriteriedokument om kemiska hälsorisker (NEG), WHO, EU, amerikanska NIOSH, eller nederländska DECOS. I några fall tar kriteriegruppen fram egna kriteriedokument, med en mer fullständig redovisning av litteraturen om ett ämne.

Som regel refereras i underlagen endast studier publicerade i vetenskapliga tidskrifter med peer-review-system. I undantagsfall kan icke peer-review-granskade data användas, men detta förutsätter att basdata är tillgängliga och fullständigt redovisade. Undantag kan också göras för kemisk-fysikaliska data och uppgifter om förekomst och exponeringsnivåer, samt för information från handböcker och dokument som t.ex. rapporter från amerikanska NIOSH och EPA.

Utkast till underlag skrivs vid Kriteriegruppens sekretariat eller av forskare utsedd av sekretariatet (författarna till utkasterna framgår av innehållsförteckningen). Efter diskussion av utkasterna vid Kriteriegruppens möten antages de av gruppen. De antagna konsensusdokumenten publiceras på svenska och engelska som Kriteriegruppens underlag.

Detta är den 34:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden november 2013 till och med december 2014. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 121).

Johan Högberg  
Ordförande

Johan Montelius  
Sekreterare

## Kriteriegruppen sammansättning i december 2014

Maria Albin		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund
Cecilia Andersson	Observatör	Svenskt Näringsliv, Industriarbetsgivarna
Anders Boman		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Jonas Brisman		Arbets- och miljömedicin, Göteborg
Per Eriksson		Institutionen för Evolutionsbiologi, Uppsala Universitet
Sten Gellerstedt	Observatör	LO
Märit Hammarström	Observatör	Svenskt Näringsliv, IKEM
Johan Högberg	Ordförande	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Anders Iregren	Observatör	Arbetsmiljöverket
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Järvalho		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Bert-Ove Lund		Kemikalieinspektionen
Johan Montelius	Sekreterare	Arbetsmiljöverket
Lena Palmberg		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Per-Åke Persson	Observatör	SEKO
Agneta Rannug		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Sjögren		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Ulla Stenius		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Marianne Walding	Observatör	Arbetsmiljöverket
Håkan Westberg		Arbets- och miljömed. kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

# Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
Aluminium och aluminiumföreningar <sup>1</sup>	1
Vätefluorid <sup>2</sup>	39
N,N-Dimetylformamid <sup>3</sup>	65
Diklormetan (Metylenklorid) <sup>4</sup>	91
Sammanfattning	119
Summary	119
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	121

---

<sup>1</sup> Utkast av Bengt Sjögren, Institutet för Miljömedicin, Karolinska institutet och Anders Iregren och Johan Montelius, Arbetsmiljöverket.

<sup>2</sup> Utkast av Birgitta Lindell, Arbetsmiljöverket.

<sup>3</sup> Utkast av Birgitta Lindell, Arbetsmiljöverket.

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



# Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

## Aluminium och aluminiumföreningar

**2013-12-04**

Detta underlag baseras huvudsakligen på ett kriteriedokument framtaget i samarbete mellan den nordiska expertgruppen (NEG) och den nederländska expertkommittén (DECOS) från 2010, som omfattar litteratur publicerad t.o.m. april 2009 (30, 98), samt på ett tidigare vetenskapligt underlag från 1995 (87), och ett tidigare kriteriedokument från NEG (132). En sista litteratursökning gjordes i Medline i november 2012, men även senare studier har i vissa fall inkluderats. Endast aluminiumföreningar som har en betydande användning i Sverige bedöms i detta underlag, se tabell 1 och 2.

### **Kemisk-fysikaliska data, Förekomst, Exponering**

Aluminiums oxidationstal är +3, och kemisk-fysikaliska data för aluminium, vattenlösliga och olösliga aluminiumföreningar sammanfattas i tabell 1. En långlivad radioaktiv aluminiumisotop,  $^{26}\text{Al}$  (halveringstid 716 000 år), som förekommer naturligt i mycket låga halter, har haft stor betydelse för att studera aluminiums toxikokinetik (109). För ytterligare data hänvisas till kriteriedokumentet (30, 98).

I jordskorpan är aluminium den vanligaste metallen, där den utgör cirka 8%, och aluminium är totalt sett det tredje vanligaste grundämnet. Aluminium är reaktivt och förekommer därför inte som ren metall i naturen, utan i olika oorganiska föreningar. Aluminiumoxid ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) är utgångsmaterialet vid industriell framställning av metallen, då oxiden anrikas från mineralet bauxit. Rent aluminium framställs sedan i en elektrolytisk process (primärsmältning) från en blandning av aluminiumoxid och kryolit ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ) (30, 98).

Metalliskt aluminium är en god ledare för elektricitet och värme, och har genom att det är starkt, formbart och har låg densitet (ca 1/3 av järn) stor industriell användning. Metallen förekommer i legeringar med t.ex. koppar, zink, mangan och magnesium. Aluminium har många användningsområden, bl.a. i köksutrustningar, karosser i bil- och järnvägsindustri, i flygplan, samt i förpacknings- och byggnadsmaterial. Aluminiumpulver används som färgpigment, i sprängmedel och i pyrotekniska produkter (30, 98).

**Tabell 1.** Kemisk-fysikaliska data för aluminium och aluminiumföreningar. För ytterligare data hänvisas till kriteriedokumentet (30, 98).

Ämne/ formel	CAS nr	Mol- massa (g/mol)	Smält- punkt (°C)	Kok- punkt (°C)	Densitet (kg/m <sup>3</sup> , 25 °C)	Löslighet
<i>Svårlösliga eller olösliga i vatten</i>						
Aluminium	7429-90-5	26,98	660	2450	2700	Olösligt i vatten, löslig i alkali och syror.
Aluminium-oxid, Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1344-28-1 (1302-74-5 korund)	101,9	2072	2980	3965	Praktiskt taget olöslig i vatten, löslig i basisk vattenlösning, praktiskt taget olöslig i icke-polära lösningsmedel.
Aluminiumhydroxid, Al(OH) <sub>3</sub>	21645-51-2	77,99	300	nd	2420	Olöslig i vatten och alkohol, löslig i syror.
Aluminiumfluorid, AlF <sub>3</sub>	7784-18-1	83,98	1291	1537, 1276 (subl.)	2880	Dåligt löslig i vatten: 0,6 g/100 ml. vid 25°C, något löslig i syror och baser, olöslig i alkohol och aceton.
Aluminiumfosfat, AlPO <sub>4</sub>	7784-30-7	121,95	>1460	nd	2560 (23°C)	Olösligt i vatten, lösligt i syror och baser.
Kaliumaluminiumtetrafluorid, KAlF <sub>4</sub>	60304-36-1	142,1	560-575	19,5		4,5 g/l i vatten
<i>Lösliga i vatten</i>						
Aluminiumkloridhydroxid, Al <sub>2</sub> Cl(OH) <sub>5</sub>	12042-91-0	174,5	>100	nd	1900	Löslig i vatten.
Aluminiumklorhydrat, Al <sub>x</sub> Cl <sub>y</sub> (OH) <sub>3x-y</sub>	1327-41-9	nd	ca 80	nd	1340	Löslig i vatten.
Aluminiumnitrat, Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	13473-90-0	213	73	135 (sönderfaller)	nd	Löslig i vatten: 64 g/100 ml vid 25°C; lösligt i baser, aceton och HNO <sub>3</sub> .
Aluminiumsulfat, Al <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> • 18 hydrat	10043-01-3 (7784-31-8, •18 hydrat)	342,1	700 (sönderfaller)	nd	2710	Löslig i vatten, lösligt i utspädda syror, praktiskt taget olösligt i baser.
Aluminiumklorid, hexahydrat, AlCl <sub>3</sub> •6H <sub>2</sub> O	7784-13-6	241,4	100°C (sönderfaller)	-	2390	Löslig i vatten 477 g/l (20 °C), sönderfaller. Oförenlig med syror.
Aluminiumklorid, AlCl <sub>3</sub> vattenfri	7446-70-0	133,3	190 (2,5 atm)	182, 178 subl.	2440	Reagerar explosivt med vatten under utveckling av HCl gas.

nd = inga data; subl. = sublimerar



**Tabell 2.** Använda mängder av aluminium och aluminiumföreningar i Sverige år 2009 och 2010 Data från Kemikalieinspektionens databas (KemI 2010, <http://apps.kemi.se/kemistat/>), och från Statistiska Centralbyrån (SCB 2010, <http://www.scb.se/>).

Ämne	CAS-nummer	Antal ton/år
Al, metalliskt inkl. legeringar, import enl. SCB	7429-90-5	285 000
Al, metalliskt inkl. legeringar, export enl. SCB	7429-90-5	190 000
Aluminiumoxid	1344-28-1	211 600
Aluminiumhydroxid	21645-51-2	105 200
Aluminiumfluorid	7784-18-1	22 500
Aluminiumfosfat (1:1)	7784-30-7	43
Aluminiumfosfat (3:1)	1350-50-2	33
Kaliumaluminiumtetrafluorid	60304-36-1	5
Aluminiumkloridhydroxid	12042-91-0	165
Aluminiumklorhydrat	1327-41-9	39 000
Aluminiumnitrat	13473-90-0	11
Aluminiumsulfat	10043-01-3	136 100
Aluminiumklorid·6H <sub>2</sub> O	7784-13-6	11 500
Aluminiumklorid, vattenfri	7446-70-0	112

Använda mängder av aluminium och aluminiumföreningar i Sverige år 2009/2010 redovisas i tabell 2. I Sveriges enda aluminiumsmältverk produceras totalt omkring 130 000 ton per år (personligt meddelande från Eddy Magnusson, Kubal, Sundsvall, mars 2011), och ca 50% av produktionen går på export.

Ren korund (alfa-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) är färglös och vackra kristaller används som ädelstenar. Sämre material används som slipmedel, liksom smärgel, som består av oren korund blandad med magnetit, hematit och kvarts (30, 98). Aluminiumsulfat och aluminiumhydroxid har använts för rening av dricksvatten och avloppsvatten. Aluminiumhydroxid används i antacida för att neutralisera överskott av magsyra. Link är t.ex. ett syrabindande läkemedel där varje tablett innehåller 700 mg eller 1100 mg aluminiumhydroxid, och det är även Novaluzid som innehåller 140 mg per tablett (40). Aluminiumföreningar, t.ex. aluminium-stärkelse-octenylsuccinate, kan ingå som konsistensgivande medel i kosmetika (2013-02-14: <http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing/index.cfm?fuseaction=search.simple>) och medicinska krämer (40).

Aluminiumkloridhexahydrat förekommer i preparat mot svett (antiperspiranter), och en lösning av aluminiumacetotartrat har använts för behandling av hudåkommor. Aluminiumsalter används numera standardmässigt som adjuvant i ett flertal vacciner, bl.a. mot difteri, stelkramp och hepatit (30, 98). För bekämpning av insekter och råttor i spannmålslager används aluminiumfosfid, som bildar fosfin vid kontakt med vatten (20).

Vid pH-värden över 5,5 förekommer naturliga aluminiumföreningar huvudsakligen i olöslig form som Al(OH)<sub>3</sub> eller som aluminiumsilikat. Förekomst av

lösligt organiskt material kan dock påverka lösligheten (67). Koncentrationen av aluminium i naturligt förekommande vatten är i allmänhet under 100 µg/l om inte vattnet är mycket surt. Intaget av aluminium från dricksvatten är därför vanligen litet i Sverige, och trots att vatten ibland renas med hjälp av aluminiumsalter så är aluminiumhalten i dricksvatten sällan förhöjd (>100 µg Al/l). EU:s och Sveriges gränsvärde för Al i vatten är 100 µg/l (Livsmedelsverket 2013, [www.slv.se](http://www.slv.se)).

Aluminiumhalten i läsk och öl skiljer sig inte markant mellan glas- och aluminiumförpackningar eftersom burkarna är lackerade på insidan till skydd mot utlösning av aluminium. Normalt ligger halterna av aluminium i läskedrycker och öl under 200 µg Al/l även om halterna kan bli högre vid mycket långa lagringstider i aluminiumburkar (Livsmedelsverket 2011-10-26, [www.slv.se](http://www.slv.se)).

Aluminiumhalten i födoämnen varierar mycket beroende på många faktorer, som växtplats, gödning och tillsatser (30, 98). De högsta halterna i livsmedel återfinns vanligen i spannmålsprodukter och smältost. En beräkning av det dagliga intaget via födan har angivits till 5-10 mg (153). Förvaring eller tillagning av livsmedel, speciellt sura livsmedel, i kärl av aluminium (inkluderande aluminiumfolie och -formar), kan ge en betydande ökning av aluminiumhalten i livsmedlet. Så, till exempel, innehöll rabarbersoppa som kokats i 15 minuter i en ny eller gammal aluminiumkastrull 33 respektive 39 mg Al/kg, jämfört med 0,1 mg Al/kg i rabarbersoppa som kokats i en rostfri kastrull (Livsmedelsverket 2013-08-21, <http://www.slv.se>, ”Aluminium i husgeråd”).

Tabell 3 sammanfattar några exempel på halter av aluminium i luft, blod och urin, vid yrkesmässig exponering för aluminium vid några olika verksamheter och yrken. Av tabellen framgår att de högsta exponeringarna för aluminium förekommer vid framställning av aluminiumpulver och vid aluminiumsvetsning (t.ex. MIG- och TIG-svetsning<sup>1</sup>). Tabellen anger också några exempel på blod- och urinhalter i några referensgrupper.

### **Upptag, biotransformation, utsöndring**

Studier av personer som yrkesmässigt exponeras för aluminium har visat att inhalerat aluminium till en viss del tas upp från lungorna (30, 98). Baserat på lufthalter och urinutsöndring har upptaget av aluminium hos arbetare inom aluminiumindustrin och aluminiumsvetsare uppskattats till ca 1,5-2% (109, 153).

---

<sup>1</sup> MIG (”Metal Inert Gas”) och TIG (”Tungsten Inert Gas”) är aluminiumsvetsningstekniker som använder inert skyddsgas. Vid MIG-svetsning förbrukas elektroden men vid TIG-svetsning används en volframelektrod som inte förbrukas. MAG(Metal Active Gas)-svetsning är en variant av MIG-svetsning där skyddsgasen utgörs till större eller mindre del av koldioxid. MIG-svetsning i aluminium genererar partiklar med en aerodynamisk mass median diameter på omkring 1,5 µm och vid TIG-svetsning är partiklarna ungefär lika stora. Samma studie visade ungefär lika stor andel ultrafina partiklar (<100 nm) vid MIG- och TIG-svetsning av aluminium, 4 respektive 5% (29) medan andra studier observerat att huvuddelen av partiklarna var ultrafina vid TIG-svetsning av andra material (12, 81). Vid friktionsomrörnings-svetsning som används för att svetsa aluminium kan antalet ultrafina partiklar nå lika högt som vid TIG-svetsning (105).

**Tabell 3.** Halter av aluminium i luft, blod och urin vid några olika verksamheter och yrken, samt blod och urinhalt i några referensgrupper.

Verksamhet	Lufthalt, median (var.; n)		Plasma-/ serumhalt, median (var.; n) (µg Al/l)	Urinhalt, median (var.; n)		Ref.
	Totaldamm (mg Al/m <sup>3</sup> )	Respirabelt damm (mg Al/m <sup>3</sup> )		(µg Al/l)	(µg Al/mg kreat.)	
Framställning av Al-pulver	– (5-21; –)		8,5 (<1,5-88,8; 52)	69,9 (3,1- 1477; 53)	63,0 (8,5- 934,7; 53)	83
Framställning av Al-pulver			9,0 <sup>1</sup> (dg-21; 16)	83,0 (12- 282; 16)	59,0 (12-139; 16)	68
Framställning av Al-pasta	– (1,1-3,8; –)		7,3 (2,3-30,0; 42)	19,4 (1,4- 159,4; 47)	22,6 (3,9- 159,4; 46)	83
Al-smältverk (primär)	0,084 (–; –)	–; 0,031 (–; –)	6,41 <sup>2</sup> (SD = 1,61; 28)	49,1 <sup>2</sup> (SD = 20,3; 28)		119
Al-omsmält- ning	0,31 <sup>2</sup> (0,04- 0,9; 21) <sup>3</sup>					57
Al-omsmält- ning	0,057 <sup>2,4</sup> (0,002- 0,54; 73)					144, 145
Al-gjutning	0,029 <sup>2,4</sup> (<0,001- 0,94; 157)					145
Al-slipning			11,9 <sup>1</sup> (3,1-24,3; 51)	11,6 (1,3- 37,1; 48)	6,2 (0,7- 21,3; 48)	55
Al-slipning				–; 4 (1-18; 14)		39
Al-svetsning (MIG, TIG)	1,1 (0,2-5,3; 16)			82 (6-564; 25)	54 (6-322; 25)	131
Al-svetsning (MIG)	2,1 <sup>2</sup> (0,1-7,7; 34)	0,8 <sup>2</sup> (0,2- 2,2; 12)				89
Al-svetsning (TIG)	0,17 <sup>2</sup> (0,07-0,5; 13)	0,29 <sup>2</sup> (0,07- 0,56; 5)				89
Al-svetsning (MIG)	1,1 <sup>2</sup> (0,008-6,1; 24)		5,94 <sup>2</sup> (0,81-12,4; 12)	91,8 <sup>2</sup> (12,4- 324; 12)		114
Al-svetsning			3,0 <sup>1</sup> (dg-27; 38)	22,0 (4- 255; 38)	24,0 (4,5-162; 38)	68
Produktion av Al-sulfat	0,13 <sup>2</sup> (0,02-0,5; 10)		3,51 <sup>2</sup> (2,16-5,13; 5)	15,7 <sup>2</sup> ; (4,32- 38,1; 5)		114
Referensgrupp <sup>5</sup>			4,2 (<1,5-11,0; 39)	9,6 (2,4- 30,8; 39)	7,7 (<1,9- 20,2; 39)	83
Referensgrupp <sup>6</sup>			1,0 <sup>1</sup> (dg-11; 39)	3,0 (dg- 26; 39)	4,7 (dg-25; 39)	68
Referensgrupp <sup>7</sup>			1,62 <sup>2</sup> (0,54-3,51; 21)	8,9 <sup>2</sup> (1,89- 22,1; 44)		139

Var. = variationsvid; n = antal mätningar ; Kreat. = kreatinin; dg = detektionsgräns; – = ej uppmätt eller angivet  
<sup>1</sup> Helblod. <sup>2</sup> Medelvärde <sup>3</sup> Inhalerbart damm. <sup>4</sup> Geometrisk medelvärde. <sup>5</sup> Referensgrupp i studien av Letzel *et al.* (83). Gruppen bestod av 39 slumpvis utvalda personer (26 kvinnor och 13 män) från den urbana delen av Erlangen-Nürnberg. <sup>6</sup> Referensgrupp i studien av Iregren *et al.* (68). Gruppen bestod av 39 svetsare som arbetade i låglegerat stål. <sup>7</sup> Gruppen bestod av laboratoriepersonal från tre städer i södra Finland som inte yrkesmässigt exponerats för aluminium eller använde antacida. Serumprov togs från 12 kvinnor och 9 män och urinprov från 28 kvinnor och 16 män.

Det är inte känt hur stor del av aluminiumet som absorberats via lungorna respektive via mag-tarmkanalen efter mukociliär transport och nedsväljning, men den snabba ökningen av urinhalter vid exponering för svetsrök tyder på lungabsorption (130, 153). Försökspersoner exponerades via inandning för aluminiumoxid ( $^{26}\text{Al}$ ) med en aerodynamisk diameter på  $1,2\ \mu\text{m}$ . Av det aluminium som initialt deponerades i lungorna beräknades 1,9% tas upp i blodet (109). Hos svetsare och försökspersoner exponerade för svetsrök, med en partikelstorlek som varierar mellan  $0,01$  och  $1\ \mu\text{m}$ , beräknades upptaget till 0,5-1,5% när den alveolära depositionen skattades till 20% av inandad dos (114, 130). Denna del av upptaget baserades på urinutsöndringen under dygnet närmast efter en engångsexponering. En annan fraktion av exponeringen lagras i lungorna för att långsamt omfördelas till blodet och utsöndras via urinen. Denna del har inte räknats med i ovanstående beräkning av upptaget (114). Med en liknande beräkning och skattad alveolär deposition på 10%, var lungupptaget 7% av inandad dos hos personer som exponerats för partiklar av lösligt aluminiumsulfat. Normala urinnivåer av aluminium sågs efter semesteruppehåll vilket tyder på att exponering för lösliga aluminiumföreningar inte ger en ackumulation av aluminium i lungorna trots mer än 20 års yrkesmässig exponering (114).

Upptaget av aluminium via mag-tarmkanalen är lågt, vanligen mindre än 1%, och generellt sett absorberas lösliga aluminiumföreningar bättre än olösliga (30, 67, 98). Hur och i vilken form aluminium tas upp i mag-tarmkanalen är oklart (109). Absorptionen påverkas av flera faktorer. Till exempel har samtidigt intag av organiska syror, som citrat och laktat, visats öka absorptionen både av lösliga och olösliga aluminiumföreningar (76, 153). I ett försök med två frivilliga försökspersoner har Priest *et al.* (108) beräknat upptaget (efter administrering av 100 mg isotopmärkt ( $^{26}\text{Al}$ ) aluminium med magsond) till 0,52% för aluminiumcitrat, 0,01% för aluminiumhydroxid och 0,14% för aluminiumhydroxid med tillsatt citrat (108). Absorptionen av aluminium, givet som en hög engångsdos  $\text{Al}(\text{OH})_3$  (antacidatabletter, 4 x 244 mg Al) till 10 försökspersoner, ökade 8 och 50 gånger när aluminiumhydroxiden gavs tillsammans med apelsinjuice respektive citronsyralösning jämfört med när den gavs i vatten (142). Hos råttor uppmättes den absorberade fraktionen till 0,1, 0,7, 5,1 och 0,1%, för aluminiumhydroxid, aluminiumcitrat, aluminiumcitrat med extra tillfört citrat, respektive aluminiummaltolat, efter administrering av 40-200  $\mu\text{g}$  isotopmärkt ( $^{26}\text{Al}$ ) aluminium med magsond (125). Järnbrist har i en studie på råttor visats öka upptaget av isotopmärkt ( $^{26}\text{Al}$ ) aluminium givet som  $\text{AlCl}_3$  via magsond, medan järnöverskott minskade upptaget (147). Andra ämnen, så som höga koncentrationer av fosfat, fluorid och kisel syra, har visats minska absorptionen av aluminium (153).

Aluminiumklorhydrat används som antiperspirant. I ett försök applicerades en engångsdos på 13 mg aluminium (som  $^{26}\text{Al}$ -märkt aluminiumklorhydrat) i armhålan på två försökspersoner och efter 6 dagar tvättades icke absorberad aluminiumklorhydrat bort. Hudupptaget beräknades, baserat på urinutsöndringen, till ca 0,012% av applicerad dos. Författarna poängterade att extrapolering till hudupptag vid upprepad applicering inte kan göras eftersom det är troligt att

upptagsvägarna för aluminium mättas (42). Beräkning av upptagshastigheten baserat på denna studie har bedömts vara i kategorin extremt låg (70). Yokel och McNamara (153) har beräknat den dagliga aluminiumabsorptionen till  $\leq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$  och dag vid hudexponering för 50-75 mg aluminium/dag och med antagande att det procentuella upptaget (0,012%) inte ändras vid daglig applicering av antiperspirant. Detta upptag är i samma storleksordning som det dagliga upptaget av aluminium via föda (153). I en senare fallbeskrivning observerades  $3,9 \mu\text{mol}$  ( $105 \mu\text{g}$ ) aluminium per liter plasma hos en person som under 4 år dagligen använt 1 g antiperspirantkräm i varje armhåla som innehöll 20% aluminiumklorhydrat (53). Den dagliga applicerade mängden var 108 mg aluminium. Då aluminiumexponeringen upphörde sjönk aluminiumhalten i både plasma och urin.

Några djurstudier har visat att aluminium (i form av Al-laktat, Al-klorid eller Al-klorhydrat) kan tas upp i näshålan och transporteras in i hjärnan via luktnerven. Storleken på och relevansen av detta upptag är inte känt (152).

Den normala kroppsbördan av aluminium hos icke yrkesmässigt exponerade är 30-50 mg. Skelettet innehåller omkring 50% och lungorna 25% av kroppsbördan (135). Hos personer som yrkesmässigt exponerats för fina svårösliga aluminiumpartiklar kan mängden i lungorna vara betydligt högre (115). En ökad upplagring i lungan har setts hos långvarigt exponerade svetsare (62). Ökad upplagring i lungorna har också iakttagits i försök på kaniner där aluminiuminnehållet i lungorna ökade 158 gånger efter inhalation av  $0,56 \text{ mg aluminiumoxid}/\text{m}^3$ , 8 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 5 månader (118). Däremot resulterar en långvarig exponering för partiklar av lösliga aluminiumsalter sannolikt inte i en ökad lungbörda (115).

Fördelningen av aluminium mellan blodkroppar och plasma eller serum har varit mycket varierande i olika studier (115). I plasma är ca 90% av aluminium bundet till transferrin, ca 8% till citrat och mindre än 1% utgörs av aluminiumhydroxid eller aluminiumfosfat (109). I hjärnans extracellulära rum förekommer aluminium huvudsakligen som aluminiumcitrat (90%) (153).

Totalt  $0,28 \text{ mg}$  isotopmärkt ( $^{26}\text{Al}$ ) aluminiumklorid injicerades subkutant på dräktiga råttor under dag 16 av dräktigheten och olika organ analyserades 5 dagar senare. I moderdjurens lever återfanns 0,93% av den injicerade radioaktiviteten, i placenta 0,29%, i hela fostret 0,23%, i fostrets lever 0,0038% och i fostrets hjärna 0,00038% (154). Digivande råttor injicerades med  $9 \mu\text{g}$  isotopmärkt ( $^{26}\text{Al}$ ) aluminiumklorid dagligen under dag 1-20 efter partus. Under 5:e dagen var aluminiumhalten i mjölken högst, 0,3% av den givna dosen/g mjölk (154).

Råttor exponerades för aluminiumoxid ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) i form av nanopartiklar (30 och 40 nm) eller stora partiklar (50-200  $\mu\text{m}$ ) via magsond (500, 1000 och 2000 mg aluminiumoxid/kg kroppsvikt). Vid de två högsta doserna av nanopartiklar fann man ett statistiskt signifikant ökat upptag av aluminium i blod, lever, mjälte, hjärna, njurar och urin. Vid dosen 500 mg/kg kroppsvikt observerades en ökad halt i njurar och urin (endast signifikant med 30 nm-partiklar). De stora partiklarna orsakade inget signifikant upptag (7).

Aluminium utsöndras till 95% via urinen, och endast till en liten del med avföringen (67). Aluminium kan också utsöndras via modersmjölken. I 45 prover

från human bröstmjölk (inga uppgifter om mödrarna ges) uppmättes i medeltal 24 µg Al/l (variationsvidd 7-42 µg/l) (41).

Aluminium som fördelats i olika kompartments i kroppen utsöndras i ett flerfasförlopp. I en modell baserat på en försöksperson som injicerats med <sup>26</sup>Al-citrat, beräknades halveringstiden i blod och extracellulärvätska till 0,04 dagar, i mjukvävnad (inkluderande lever) till 1,43 dagar, i den snabbt och långsamt utbytbara poolen på benytter till 6 respektive 45 dagar, i trabekulärt ben till 1,4 år och i kortikalt ben till 29 år (109). Opublicerade resultat på råttor refererade av Yokel 2000, antyder att halveringstiden i hjärnan är lång. Hos råttor som fått <sup>26</sup>Al-transferrin intravenöst sågs ingen minskning av radioaktiviteten i hjärnan efter 128 dagar (152). Tidigare oexponerade frivilliga försökspersoner som exponerats för aluminiuminnehållande svetsrök under en arbetsdag uppvisade halveringstider i urin av aluminium på omkring 8 timmar (130). Hos svetsare som varit aluminiumexponerade under kortare tid än ett år, beräknades halveringstiden till omkring 9 dagar, medan svetsare som varit exponerade längre än tio år hade halveringstider på 6 månader eller längre (131). Liknande observationer har gjorts på arbetare som exponerats för flingformat aluminiumpulver. Pulverexponerade arbetare som undersöktes efter en semester på fyra till fem veckor uppvisade en halveringstid av urinhaltarna på 5-6 veckor, medan pensionerade arbetare (6 månader till 14 år efter pensionering) hade halveringstider varierande mellan 1 och 8 år (86).

### **Biologisk exponeringsmätning**

Eftersom aluminium är allmänt förekommande är det mycket lätt att blod- och urinprover kontamineras. Detta gäller både vid provtagning och vid analys. Normalvärden på omkring 100 µg per liter plasma eller serum som tidigare rapporterats var uttryck för en sådan kontamination (135). I en nyare studie från Finland anges en medelaluminiumhalt på 1,6 µg/l (variationsvidd 0,5-3,5, övre 95%-percentilen 2,7 µg/l) i serum hos personer som inte exponerats yrkesmässigt (laboratoriepersonal, n=21) och som inte brukade antacida (139).

Den normala halten av aluminium i urin hos icke yrkesmässigt exponerade personer är under 16 µg/l (övre 95%-percentilen) (139). Aluminium i urin har föreslagits och används som ett mått på personlig exponering men man kan inte med säkerhet översätta urinhalt till lufthalter (33, 115). Några ekvationer som beskriver hur urinhalt av aluminium korrelerar till exponeringen för aluminiumpartiklar i luft har tagits fram vid aluminiumsvetsning och vid elektrolytisk framställning av aluminium (97, 106, 131). Osäkerheten i ekvationerna är stor då de är baserade på relativt få personer. Vid relevanta yrkesmässiga exponeringsnivåer för aluminiuminnehållande svetsrök (omkring 1 mg Al/m<sup>3</sup>, se tabell 3) blir skillnaden i beräknade urinhalt mellan de olika ekvationerna betydande och kan skilja med en faktor tre. Vid ännu lägre exponering ökar osäkerheten ytterligare. En av ekvationerna tar hänsyn till antal exponerade år och följande empiriska samband sågs: Urin-Al (µg/l) = 41,7 x luft-Al (mg/m<sup>3</sup>) + 6,7 x exponerade år - 4,6 (131). Sambandet baseras på urinprover tagna direkt efter exponeringen för aluminiumsvetsrök och gruppen bestod av tre tidigare yrkesmässigt oexponerade personer som

exponerades under en dag och 22 svetsare som varit exponerade under 0,08-21 år. Denna ekvation har använts senare i underlaget, trots osäkerheten i beräkningarna, för att i några studier uppskatta lufthalter utifrån uppmätta urinhalter, se nedan under rubriken Dos-effekt-/dos-respons samband.

Trots en relativt låg absorption av aluminium från lungorna har ökade halter av aluminium i urin observerats hos flera exponerade yrkesgrupper. Exponerade personer har ofta halter överstigande 100 µg/l vid svetsning och vid produktion av aluminiumpulver och kryolit. Vid produktion av korund och elektrolytisk framställning av aluminium kan nivåerna ibland överskrida 100 µg/l. Vid smältning, gjutning och slipning av aluminium, samt tillverkning av aluminiumsulfat är det ovanligt med nivåer över 100 µg/l (135), se tabell 3.

Tyskland har ett biologiska gränsvärdet för aluminium i urin på 60 µg/g kreatinin (33). Denna halt skulle motsvara 80 µg/l enligt en ekvation presenterad av Riihimäki och Aitio (115). Det finska Arbetshälsoinstitutet rekommenderar ett urinprov på morgonen dagen efter en helg. Den övre rekommenderade gränsen för yrkemässigt oexponerade personer är 0,6 µmol/l (16 µg/l) och den nivå där man skall vidta åtgärder (the biomonitoring action limit) är 6,0 µmol/l (160 µg/l) (Arbetshälsoinstitutet 2013-10-01, [http://www.ttl.fi/en/work\\_environment/biomonitoring/Documents/Guideline\\_for\\_specimen\\_collection092013.pdf](http://www.ttl.fi/en/work_environment/biomonitoring/Documents/Guideline_for_specimen_collection092013.pdf)).

## **Toxiska effekter**

### *Andningsorgan*

#### Restriktiva lungsjukdomar

Lungfibros till följd av aluminiumexponering, aluminos, rapporterades från Tyskland under 1930- och 1940-talen, men även från Sverige och England. Liknande fall rapporterades dock sällan från Nordamerika. De europeiska studierna visade att krossat aluminiumpulver, även utan kvartsförekomst, orsakade lungfibros. Krossat aluminiumpulver framställs av osmält metall. Detta pulver används vid tillverkning av pyrotekniska produkter, men också vid framställning av färger. Krossat aluminiumpulver har en stor yta till följd av partiklarnas flingformade utseende. Nästan alla partiklar (95%) är mindre än 5 µm (analysmetod ej preciserat). Partiklarna reagerar med vatten under bildning av vätgas och aluminiumhydroxid. Korniga aluminiumpartiklar, som framställs av smält aluminium, uppvisar en mer regelbunden partikelstruktur och är inte lika reaktiva som krossat aluminiumpulver. För att minska risken för explosioner används olika typer av smörjmedel vid pulverframställning, vanligen stearin eller mineraloljor. Lungfibros rapporterades först från industrier där man använde mineraloljor, men senare rapporterades fall även från fabriker där man endast använt stearin (135). I djurförsök orsakade krossat aluminiumpulver med mineralolja, krossat aluminiumpulver med stearin och krossat aluminiumpulver utan tillsatser lika mycket fibros i råttlungor. Kornigt aluminiumpulver orsakade däremot inte lungfibros. Enligt författaren visar detta försök att krossat aluminiumpulver snarare än någon tillsats orsakat fibros i lungan (27).

Sedan 1990-talet har några nya fall av aluminos upptäckts i den tyska aluminiumpulverindustrin (74). Totalt 62 aluminiumexponerade arbetare, med förmodat hög exponering, från två företag som tillverkade aluminiumpulver undersöktes med avseende på lungpåverkan (75). Medianåldern var 41 år (22-64 år) och medianen för exponeringstid var 10,3 år (1-30 år). Hos 20 arbetare i gruppen överskred halterna av aluminium i urin 200 µg/l (dåvarande biologiskt gränsvärde i Tyskland). Med högupplösande datortomografi (High-Resolution Computed Tomography, HRCT) upptäcktes hos 15 av de 62 deltagarna små rundade förändringar, huvudsakligen i de övre delarna av lungorna. Lungfunktionen mätt som vitalkapacitet var 10% lägre hos personer med lungförändringar. Exponeringstiden för denna grupp var 13 år (6,5-30 år). Nio av dessa 15 hade arbetat som krossare och varit exponerade för aluminiumflingor som i liten utsträckning varit insmorda med fett. Tre personer hade tidigare varit exponerade för asbest och en för kvarts. Dessa 15 personer hade högre halter av aluminium i plasma och urin jämfört med de 47 utan lungförändringar. Hos 10 av dessa 15 överskred urinalterna av aluminium 200 µg/l. Exponeringen hade sannolikt varit högre tidigare eftersom medianhalten i plasma då varit 85 µg/l (10-183 µg/l) jämfört med 28 µg/l (6-256 µg/l), som var medianhalten vid tidpunkten för utredningen av lungförändringarna. Författarna menar att aluminos fortfarande är en existerande lungsjukdom, även om den numera är ovanlig. Med högupplösande datortomografi kan sjukdomen upptäckas på ett tidigt stadium (75). Kriteriegruppen bedömer att det finns viss oklarhet kring aluminiums roll för uppkomsten av dessa lungröntgenförändringar pga. avsaknaden av kontrollgrupp och att betydelsen av denna typ av små förändringar i HRCT är av osäker patologisk betydelse. Tre personer hade tidigare varit exponerade för asbest, som dock inte ger denna typ av förändringar.

Aluminiumsvetsning under lång tid har förknippats med enstaka fall av kronisk interstitiell lunginflammation (58), granulom i lunga (23) samt lungfibros (62, 140).

Slipning och polering av aluminium har ibland inneburit en extremt dammig arbetsmiljö. Ett fall av lungfibros (32) och ett fall av alveolär proteinos (92) har beskrivits. Interstitiell fibros har också rapporterats vid tillverkning av slipmedel innehållande aluminiumoxid (69).

#### Obstruktiva lungsjukdomar

Hallastma eller ”potroom asthma” beskrevs första gången 1936 i den norska aluminiumindustrin (45). Vid elektrolytisk framställning av aluminium (primärsmältning) förekommer exponering för en mängd olika kemiska ämnen, bl. a. aluminiumoxid, kryolit, polycykliska kolväten, fluorider och svaveldioxid. Astma förekommer fortfarande trots förbättringar av arbetsmiljön som har minskat halterna av luftföroreningar. Införandet av förbakade elektroder minskade t.ex. exponeringen för polycykliska kolväten jämfört med de tidigare Söderberg-elektroderna.

Flera studier har försökt utreda vilken kemisk exponering som är huvudsaklig orsak till hallastman. En australiensisk studie undersökte således 446 av 583 nyanställda (77%) vid två aluminiumsmältverk under en period av nio år (1995-



2003). Gruppen bestod av 326 män och 120 kvinnor. Symptom och lungfunktion registrerades (2). Exponering för inhalerbart damm, fluorider, svaveldioxid, polyaromatiska kolväten (PAH) och oljedimma mättes. Förekomsten av pipande andning ökade under mätperioden för män men inte för kvinnor. Ökningen var korrelerad till kumulativ exponering för PAH, fluorider, inhalerbart damm (innehållande bl.a. aluminium) och svaveldioxid, men inte för oljedimma. Ingen av exponeringsfaktorerna var korrelerad till FVC eller FEV<sub>1</sub> men kvoten FEV<sub>1</sub>/FVC korrelerade till kumulativ exponering för PAH, fluorider och svaveldioxid. Förekomsten av bronkiell hyperreaktivitet var signifikant korrelerad med den kumulativa exponeringen för PAH, fluorider, inhalerbart damm och svaveldioxid. Exponeringsnivåerna för många kemiska ämnen var starkt korrelerade till varandra. Trots detta var flera effekter i högre utsträckning korrelerade till exponering för svaveldioxid än till exponering för fluorider. Författarna drar slutsatsen att svaveldioxid är en mer sannolik orsak till de observerade symptomen än fluorider (2). Kriteriegruppens bedömning är att aluminiums bidrag till uppkomsten av hallastma inte går att fastställa eftersom den förekommer i en mycket komplex miljö.

Vid framställning av aluminiumfluorid och aluminiumsulfat har reversibel bronkiell obstruktion eller astma konstaterats (128). I en svensk fabrik som framställer aluminiumfluorid inträffade totalt 13 fall av astma under 1975 och 1976, då exponeringen var 3-6 mg aluminiumfluoriddamm/m<sup>3</sup> (mätt i andningszonen, n=15, inga mer uppgifter om dammätningarna anges). Under 1977 förbättrades arbetsmiljön, och exponeringen minskade till 0,4-1 mg/m<sup>3</sup>. Under åren 1978-1980 inträffade endast två fall av astma. Under åren 1971-1980 arbetade i medeltal 37 personer med framställning av aluminiumsulfat. Fyra arbetare utvecklade astma huvudsakligen i samband med arbetsmoment förknippade med hög exponering. Medelhalten av aluminiumsulfatdamm varierade mellan 0,2 och 4 mg/m<sup>3</sup> (inga ytterligare uppgifter om dammätningarna anges) (128).

Enligt en fallbeskrivning av en arbetare i ett aluminiumgjuteri har inhalation av aluminiumklorid också associerats med astma. Vid provokationstest med inhalation av aluminiumklorid observerades en astmatisk reaktion medan samma dos kaliumklorid inte medförde någon reaktion. Presentationen saknade exponeringsdata från gjuteriet (21).

Kaliumaluminiumfluorid, innehållande bl.a. kaliumaluminiumtetrafluorid (KAlF<sub>4</sub>), används ibland som flussmedel vid lödning av aluminium (88). Även denna exponering kan utlösa astma och bronkiell hyperreaktivitet (61). I en senare studie undersöktes 289 exponerade personer från en industri som använde kaliumaluminiumtetrafluorid som flussmedel (80). Kontrollgruppen bestod av 118 oexponerade personer från samma geografiska område. Ugnsoperatörer och ugns tekniker (n=74) hade den högsta exponeringen och medianexponeringen var 0,33 mg KAlF<sub>4</sub>/m<sup>3</sup>. För de lågexponerade arbetarna (n=215) var medianexponeringen 0,1 mg/m<sup>3</sup>. Halten KAlF<sub>4</sub> beräknades genom att analysera Al och K i totaldamm. Både de låg- och högexponerade grupperna hade signifikant oftare symptom i form av torrhosta, nästäppa, näsblod och ögonsymptom jämfört med kontrollgruppen. Den högexponerade gruppen hade signifikant oftare symptom i form av

**Tabell 4.** Symptom hos kontroller och personer exponerade för kaliumaluminiumfluorid. Lufthalterna (median) anger mängden kaliumaluminiumtetrafluorid uppmätt i totaldamm (80).

Symptom	Kontroller (%) N=118	Lågexp (%) median 0,1 mg/m <sup>3</sup> N=215	Oddsquot* lågexp/kontr (95% CI)	Högexp (%) median 0,33 mg/m <sup>3</sup> N=74	Oddsquot* högexp/kontr (95% CI)
Tryck över bröstet och pipande andning	5,1	10,2	2,2(0,8-5,9)	23,0	6,3(2,3-17,3)
Andfåddhet	3,4	7,0	2,2(0,6-7,3)	12,2	4,3(1,2-14,7)
Torrhosta	3,4	14,9	4,6(1,5-13,9)	21,6	7,7(2,4-24,3)
Nästäppa	13,6	26,5	3,5(1,7-7,0)	43,2	6,2(3,0-13,0)
Näsblödning	2,5	21,9	11,0(3,2-38,1)	28,4	14,6(4,1-52,1)
Ögonbesvär	4,2	18,1	6,3(2,3-17,8)	25,7	9,3(3,2-26,8)

\*Efter justering för kön och ålder.

tryckkänsla över bröstet och pipande andning och andnöd jämfört med kontrollgruppen. Samtliga symptom var vanligare i den högexponerade gruppen än i den lågexponerade, se tabell 4, men endast för astmatiska symptom och nästäppa var skillnaderna signifikanta mellan de exponerade grupperna. Sammanlagt 39 exponerade personer hade astmasymptom och 16 återfanns i den högexponerade gruppen. Dessa symptom debuterade några veckor till 120 månader efter exponeringsdebuten (median 12 månader). Ingen person med symptom uppvisade ett positivt pricktest med avseende på kaliumaluminiumtetrafluorid (80).

En studie av 50 aluminiumexponerade arbetare genomfördes på ett varv på Sicilien (1). Gruppen bestod huvudsakligen av svetsare (n=38) som arbetade med MIG- och MAG-svetsning. De jämfördes med en homogen kontrollgrupp om 50 oexponerade arbetare, alla med en serumhalt av aluminium understigande 7,5 µg/l (medelvärde 6,4 µg/l). Gruppernas genomsnittsålder var 31,8 respektive 31,5 år. Exponeringstiden var i genomsnitt 11,8 år (variationsvidd 5-21). Stationära mätningar av dammhalten i luft varierade mellan 6 och 20 mg/m<sup>3</sup>. Medelhalten av aluminium i serum hos den exponerade gruppen var 32,6 µg/l. Data från spirometri utvärderades för VC, FEV<sub>1</sub>, och FEF<sub>25-75%</sub>. Signifikanta skillnader mellan grupperna konstaterades för samtliga variabler tydande på både restriktiva och obstruktiva förändringar, och effekterna var korrelerade till aluminiumhalten i serum.

Vid gasbågs svetsning (MIG/MAG) av aluminium bildas ozon. En tidigare undersökning av aluminiumsvetsare visade att symptom från luftvägarna snarare var relaterade till ozonexponeringen än till partikelexponeringen (129). Ett fall av astma i samband med aluminiumsvetsning har också beskrivits (141).

#### *Centrala nervsystemet*

Aluminium är neurotoxiskt via flera möjliga mekanismer. Exponering för aluminium har bl.a. förknippats med ökad oxidativ stress, bildning av reaktiva syre-

radikaler (ROS) och ökad lipidperoxidation (78), se även under rubriken djurdata nedan. Aluminium ökar bildningen och upplagringen av olösligt amyloid beta-protein och hyperfosforylerat tau-protein. Dessa förändringar har föreslagits vara associerade till uppkomsten av Alzheimers sjukdom (78, 152).

### Hemodialys

På 1970-talet förekom att hemodialyspatienter drabbades av en svår encefalopati (5, 6), som visade sig bero på aluminium i dialysvätskorna i kombination med intag av läkemedel innehållande aluminium (för att motverka hyperfosfatemi) och oförmåga att utsöndra aluminium på grund av dåligt fungerande njurar (15). Dialysencefalopati är en mycket allvarlig sjukdom där 90% av patienterna dog inom 12 månader efter de första symptomens uppträdande om inte tillståndet behandlades. Dialyspatienter med en serumhalt av aluminium lägre än 40 µg/l hade ingen överdödlighet medan patienter med serumhalterna 41-60 µg/l hade 20% överdödlighet och patienter med serumhalter över 200 µg/l hade nästan 70% överdödlighet (22). Ett dos-responsförhållande har också observerats mellan kumulativ aluminiumdos och förekomst av encefalopati. Hos dialyspatienter som exponerats för lägre dos än 4 g aluminium förekom encefalopati hos färre än 0,7%. En dos på 4-8 g medförde att 10% och en dos på över 12 g att över 18% av patienterna utvecklade encefalopati (124).

### Aluminiumpulver

I en tvärsnittsstudie (110) undersöktes kognitiv förmåga hos 261 kanadensiska gruvarbetare (i huvudsak uran- och guldgruvearbetare) som exponerats för ”McIntyre powder”. Kontrollgruppen bestod av 346 gruvearbetare som inte exponerats. ”McIntyre powder” användes i Canada under åren 1944 till 1979 som profylax mot silikos bland gruvarbetare. Gruvarbetarna fick inandas pulvret under 10 minuter (10-20 minuter enligt ref. (111)) i omklädningsrummet före varje skift. Det finmalda pulvret har uppgivits innehålla 15% aluminium och 85 % aluminiumoxid ( $Al_2O_3$ ) och koncentrationen i omklädningsrummen rekommenderades vara ”20 000 till 34 000 parts per ml”. Deltagarna intervjuades hemma och undersöktes med tre kognitiva tester: Mini-Mental State Examination (MMSE), Ravens Coloured Progressive Matrices test (CPM) och Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Justeringar gjordes för bl.a. fullgjorda examina och immigrationsstatus, se tabell 5. De exponerade gruvarbetarna hade ett signifikant sämre medelresultat (resultaten i de tre testen sammanslaget) jämfört med kontrollerna och andelen som underpresterade i något av de tre testen var också signifikant fler. Ett dos-respons samband sågs mellan andelen gruvarbetare med nedsatt intellektuell funktion och behandlingstid, se tabell 5 (110). Vilka nivåer av aluminium som gruvarbetarna exponerats för i den här studien är osäkert eftersom inga luftmät-

**Tabell 5.** Dos-responssamband mellan exponeringstid och intellektuell funktion hos gruvarbetare exponerade för ”McIntyre powder” jämfört med oexponerade (110).

Behandlingstid (år)	Antal	Prevalens* med nedsatt intellektuell funktion (%)	p-värde**
0	346	5	
0,5-9,9	105	10	0,087
10-19,9	106	14	0,003
≥20	50	18	0,002

\*Justerat för bl.a. ålder vid testtillfället, år som gruvarbetare, modersmål, utbildningsnivå, skalltrauma, tremor, blodtryck, hörsel- och synnedsättning.

\*\*Exponerad grupp jämfört med oexponerad grupp.

ningar gjordes. I ett kriteriedokument från 1992 anger Sjögren och Elinder en beräknad nivå på 30 mg/m<sup>3</sup> och refererar till ett personligt meddelande av David Muir (133). Med denna uppgift, 10 minuters exponeringstid och den angivna sammansättningen på ”McIntyre powder” beräknades det 8-timmars tidsvägda medelvärdet till 0,375 mg aluminium/m<sup>3</sup>. De rapporterade resultaten i Rifats studie från 1990 (110) har kritiserats bl.a. avseende tvärsnittsdesignen där selektion in i studiegruppen och selektion från studiegruppen kan ha påverka resultatet (24, 34, 76). Rifat har själv i ett proceedings från 1992 (111) påtalat svagheter i studien, men skriver också att språkskillnader och utbildning inte enbart kan förklara de observerade effekterna. Rifat gjorde senare en uppföljande studie som redovisades i form av en rapport 1997 (112) till Occupational Disease Panel (ODP) (Kriteriegruppen har inte haft tillgång till rapporten), som kommenteras i ODPs årsredovisning 1997/98 (100). I denna uppföljande studie sågs inte några skillnader i kognitiv förmåga mellan gruvarbetare som exponerats för pulvret och de som inte exponerats. I den längst exponerade gruppen sågs en liten men icke signifikant ökning av risken för demens. Noterbart är att några ledamöter i ODP ansåg att den uppföljande studien hade för liten power, pga. låg svarsfrekvens, för att dra några säkra slutsatser (100).

I en tysk studie (84) rapporteras data avseende 32 arbetare exponerade vid framställning av aluminiumpulver. Kontrollgruppen från samma industri bestod av 30 personer. Studien omfattade två mättillfällen med fem års mellanrum. Vid det andra tillfället var grupperna reducerade till 21 respektive 15 personer. Övriga tackade nej eller hade slutat sin anställning. Ett omfattande psykologiskt testbatteri samt ”event related P300 potentials” studerades. Medianhalterna av aluminium i urinen var vid det första mättillfället hos exponerade 109,9 (variationsvidd 5,0-336,6) och hos kontroller 7,6 (variationsvidd 2,6-73,8) µg/l och vid det andra tillfället 24,1 (3,4-218,9) respektive 6,5 (2-25,4) µg/l. Inga effekter av exponeringen sågs vare sig vid det första eller det andra mättillfället (84).

### Aluminiumsvetsning, se även tabell 7

I en studie undersöktes 17 aluminiumexponerade svetsare (63), ålder mellan 24 och 48 år (medelvärde 37 år), med skattningsskalor för symptom och stämningsläge, neuropsykologiska test, EEG och "auditive evoked responses". De hade svetsat mellan 5 och 27 år (medelvärde 15 år), men exponeringen för aluminium vid MIG-svetsning hade endast varat i cirka 4 år. Aluminiumhalten i urin och serum var i medeltal 75,5 (median 64,8) respektive 5,7 µg/l (median 4,9). Alla hade normala prestationer på de psykologiska testen jämfört med normer använda vid institutet i Helsingfors, men testresultaten för fyra minnestest var negativt korrelerade till de biologiska exponeringsmåten. Även variabiliteten i reaktionstid ökade med högre exponering. Resultaten för vissa parametrar från den kvantitativa EEG-registreringen var associerade med exponeringsmått, men "auditive evoked responses" uppvisade inget sådant samband.

En rapport från 1996 beskriver en tvärsnittsstudie av svetsare exponerade för aluminium (n=38) (68, 133). Resultaten för den exponerade gruppen jämfördes med dem för en matchad kontrollgrupp bestående av svetsare som enbart arbetat i olegerat stål (n=39). Medianhalten av aluminium i urin var 22,0 µg/l (variationsvidd 4 - 255) för de exponerade, se tabell 3. I undersökningen ingick symptomformulär, ett omfattande batteri av psykologiska test, registrering av EEG samt "brainstem evoked potentials". Gruppen av aluminiumexponerade svetsare rapporterade fler symptom från CNS (speciellt trötthet) än kontrollgruppen. Fyra parametrar avseende motoriska funktioner var också påverkade hos aluminiumexponerade svetsare. EEG eller "evoked potentials" visade ingen skillnad mellan aluminiumexponerade och kontroller. I en subgrupp (n=19) bestående av aluminiumsvetsare med höga halter av aluminium i urinen (median 59 µg/l, variationsvidd 24-255 µg/l), fann man signifikant försämrade motorik i förhållande till en grupp (n=39) med låga urinhalter (medelurinhalten ≤8,0 µg/l) (133). Genomgång av originaldata i studien visade att exponeringstiden var 6 år för den person som hade 59 µg Al/l, dvs. medianhalten, i urinen (exponeringstiden varierade i gruppen mellan 1,4 och 10,5 år).

Två finska tvärsnittsstudier rapporterar data från delvis överlappande grupper av svetsare (4, 113). I rapporten av Akila och medarbetare redovisas data för en kontrollgrupp om 28 personer (svetsade i olegerat stål), en lågexponerad grupp om 27 personer, och en högexponerad grupp om 24 personer. De två exponerade grupperna svetsade i aluminium. Halterna av aluminium var i medeltal för de tre grupperna i urin 12,4, 60,7 respektive 269,2 µg/l och i serum 2,4, 4,6 respektive 14,3 µg/l (exponeringstid anges inte i studien). Grupperna undersöktes med ett omfattande testbatteri. Signifikanta skillnader mellan grupperna kunde ses på flera av testen avseende uppmärksamhet och minne, men långsammare reaktioner sågs även på ett verbalt test. Vissa dos-effektsamband konstaterades också (4). I rapporten av Riihimäki och kollegor redovisas den totala uppskattade aluminiumbelastningen i kroppen för 65 aluminiumsvetsare och 25 svetsare i olegerat stål. Alla svetsare klassades med avseende på aluminiumhalten i urin respektive serum, och delades in i tre grupper; 25 kontroller, 29 lågexponerade och 30 hög-

exponerade. Medianurinhalten i grupperna var 11, 49 respektive 192  $\mu\text{g Al/l}$  och medianserumhalten 2,2, 3,8 respektive 12,4  $\mu\text{g Al/l}$ . Medianexponeringstiden i lågdosgruppen var 4,7 år och i högdosgruppen 13,75 år. Grupperna undersöktes med symptomformulär samt psykologiska och neurofysiologiska test. Signifikanta skillnader sågs mellan grupperna med avseende på trötthet, minne och koncentration samt emotionell labilitet. Inga skillnader sågs med avseende på rapporterade sensoriska och rapporterade motoriska symptom. På de psykologiska testen sågs signifikanta, exponeringsrelaterade negativa effekter på test av uppmärksamhet och minne i den högexponerade gruppen jämfört med kontrollgruppen. Den kvantitativa utvärderingen av EEG visade inte på några gruppskillnader, men den visuella bedömningen av EEG-kurvorna visade fler små ospecifika abnormiteter i de exponerade grupperna. Dos-effektsamband konstaterades för alla psykologiska test utom minnesspan. Författarna bedömde att effektröskeln för halten aluminium i urin var 110-160  $\mu\text{g/l}$  och i serum 6,7-9,4  $\mu\text{g/l}$  (113).

År 2000 publicerades en norsk studie av 20 aluminiumsvetsare, som jämfördes med åldersmatchade byggnadsarbetare. Mätningarna omfattade ett symptomformulär och ett psykologiskt testbatteri, bestående av ett väletablerat test av tremor (Klöve-Matthews test), samt ett test av enkel och ett test av komplex reaktionstid från det datoradministrerade NES-batteriet. Medianhalterna av Al i urinen var 41,6  $\mu\text{g/l}$  (medelvärde 50,2  $\mu\text{g/l}$ ) med en variationsvidd på 18,9-129,6. Urinproverna var tagna både före och efter skift (personligt meddelande Rita Bast-Pettersen, 2013-05-13). Lufthalter av aluminium mättes med personburen mätutrustning med provtagning i andningszonen under den friskluftsmatade svetshjälmen. Fläktmatad filtrerad tilluft till svetshjälmar hade använts sen ca 4 år tillbaka innan studien gjordes. Totalt utfördes 69 heldagsmätningar av 17 svetsare. Medianhalten av aluminium i luft var 0,91  $\text{mg/m}^3$  (medelhalt 1,18  $\text{mg/m}^3$ ) med en variationsvidd på 0,57-3,77  $\text{mg/m}^3$ . För fem av svetsarna hade luft- och urinhalter mätts två år innan studien gjordes och urinhalterna hos dessa fem hade sjunkit från 94  $\mu\text{g/l}$  till 67  $\mu\text{g/l}$  (medelvärden) och motsvarande uppmätta medellufthalter från 2,05  $\text{mg/m}^3$  till 1,46  $\text{mg/m}^3$ . På testet av tremor presterade svetsarna bättre än byggnadsarbetarna, men inom svetsargruppen fanns ett signifikant samband mellan tremor (dominant hand såväl som icke dominant hand) och antal år med svetsning i aluminium. Detta samband var statistiskt signifikant även då ålder tagits med i regressionsanalysen. När det gäller reaktionstid fanns ingen skillnad i prestation mellan grupperna, men bland svetsarna sågs ett statistiskt signifikant samband mellan halten aluminium i luft och försämrade prestation (10).

Två longitudinella studier av aluminiumsvetsare i Tyskland genomfördes i bilindustrin och hos tåg- och lastbilstillverkare. En studie omfattade 98 aluminiumsvetsare i bilindustrin och 50 icke aluminiumexponerade monteringsarbetare (18, 73). Grupperna av aluminiumsvetsare och monteringsarbetare var jämförbara med avseende på kön (alla män), ålder, utbildning, fysisk arbetsbelastning och social bakgrund. Tre upprepade mätningar genomfördes med två års intervall. Efter fyra år jämfördes resultat för 92 svetsare och 50 kontroller avseende symptomformulär och psykometri. Medianvärdet för aluminium i urin efter skift var 48, 40 och

16 µg/l vid de olika mättillfällena, och motsvarande koncentrationer i plasma var 8, 4 och 4 µg/l. Efter två år var reaktionstiden längre hos svetsarna än hos kontrollerna, och halterna av aluminium i urinen var korrelerade till reaktionstiden (18). Vid uppföljningen efter fyra år fann man inga signifikanta skillnader i de olika testen på psykologiska prestationer mellan den exponerade och den oexponerade gruppen (73). I en andra studie jämfördes 44 aluminiumsvetsande tåg- och lastbilstillverkare med 37 oexponerade arbetare (19, 72). Antalet deltagare minskade till 33 svetsare och 26 kontroller efter två år, och till 20 svetsare och 12 kontroller efter fyra år. Medianvärdet för aluminium i urin efter skift var 130, 146 och 94 µg/l vid de olika mättillfällena, och motsvarande koncentrationer i plasma var 12, 14 och 13 µg/l. Svetsarna visade signifikant sämre prestationer på testen Symbol-Digit, Block Design, och i viss utsträckning ett uppmärksamhetstest, men inte på ett reaktionstidstest. Svetsarnas reaktionstid förbättrades från den första till den andra undersökningen (19). Vid den tredje var svetsarnas genomsnittliga exponeringstid 15 år. Man fann inga skillnader mellan svetsare och kontroller avseende psykologiska prestationer och ingen koppling mellan biologiska exponeringsindikatorer och psykologiska testresultat (72). Exponeringarna var låga i några av studierna och de andra studierna har brister i form av stort bortfall mellan undersökningarna och kort uppföljningstid. Författarna kommenterar inte möjligheten att effekterna skulle kunna vara reversibla.

De fyra studier som jämför svetsare som arbetar i aluminium med andra svetsare eller som jämför högexponerade aluminiumsvetsare med lågexponerade har påvisat exponeringsrelaterade effekter, se tabell 7.

I en italiensk tvärsnittsstudie fann man signifikant försämrad kognitiv förmåga (uppmärksamhet och minne) hos aluminiumsvetsare (n=86) jämfört med en yrkesmässigt oexponerad kontrollgrupp (kontorsarbetare, n=90). Hos svetsarna fann man även ett signifikant samband mellan serumhalterna av aluminium och påverkan på kognitiv förmåga (14). Studien är bristfälligt beskriven, bl.a. med avseende på exponeringsuppskattningar, och därför kan inga slutsatser dras om effektnivåer.

En meta-analys av 9 studier (två av studierna i tabell 7 ingår i meta-analysen, refs. (10, 133)) har gjorts med psykologiska test som utfall. Denna analys inkluderade totalt 449 exponerade och 315 kontroller där de aluminiumexponerade arbetade som svetsare, gjutare och elektrolysarbetare vid aluminiumframställning. Medelvärdet av aluminiumhalten i urin i de olika studierna varierade mellan 13 och 133 µg/l. I de ingående studierna användes 6 olika psykologiska test som innehöll totalt 10 prestationsvariabler. De exponerade presterade sämre i nästan samtliga test. Ett signifikant sämre resultat sågs hos de exponerade på testet Digit Symbol, som mäter snabbhetsberoende kognitiv och motorisk förmåga (90).

### Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom är den vanligaste demenssjukdomen. Ett samband mellan aluminium och Alzheimers sjukdom föreslogs efter upptäckten av högre halter av aluminium i hjärnan hos avlidna patienter jämfört med avlidna av andra orsaker (28). Resultaten från senare studier har dock inte varit entydiga (152).

I en fall-kontrollstudie undersöktes 130 patienter med Alzheimers sjukdom och lika många kontroller. Eftersom sjukdomen påverkade minnesfunktionen insamlades information från anhöriga. Kontroller valdes i första hand från fallens vänkrets. Fall och kontroller måste vara gifta och varit gifta 10 år före de första symptomen på demenssjukdom hos fallen. Man fann ett samband mellan användning av aluminium-innehållande antiperspiranter och Alzheimers sjukdom (OR 1,6, 95% KI 1,04-2,4) efter justering för ålder, Alzheimer i släkten och tidigare huvudskada (51).

Flera epidemiologiska studier har funnit ett samband mellan halten av aluminium i dricksvatten och förekomst av Alzheimers sjukdom, men inte heller dessa studier presenterar entydiga resultat. Epidemiologiska studier har inte kunnat påvisa ett samband mellan yrkesmässig exponering för aluminium och Alzheimers sjukdom. Det finns idag ingen vetenskaplig konsensus för ett samband mellan exponering för aluminium och utveckling av Alzheimers sjukdom (30, 44, 98, 121).

### *Ben*

Aluminiumexponerade arbetare (n=32) som tillverkade aluminiumpulver jämfördes med oexponerade arbetare (n=29) vid samma fabrik. Medianhalten av aluminium i urinen var 110 µg/l hos de exponerade. Man fann ingen skillnad mellan grupperna med avseende på bendensiteten i ländkotorna (123).

### *Hud*

Det finns endast några enstaka fallbeskrivningar av sensibilisering för aluminium orsakad av yrkesmässig exponering för aluminium och aluminiumföreningar. Med tanke på att aluminium är ett vanligt förekommande ämne med stor industriell användning bedöms risken att bli sensibiliserad för aluminium vid yrkesmässig exponering som mycket liten (30, 76, 98).

Vid upprepad långvarig exponering på huden för aluminiuminnehållande antiperspiranter och läkemedel för topiskt bruk, har fall av sensibilisering och kontaktallergiskt eksem orsakat av aluminium beskrivits (30, 76, 98). En vanligare orsak till sensibilisering är när metallen injicerats, t.ex. vid vaccination med aluminium-adsorberade vacciner och aluminiuminnehållande extrakt för hypsensibilisering (30, 76, 98), och senare års studier visar på en relativt hög frekvens av aluminiumsensibilisering (11, 99). Av totalt 76 000 barn fick 645 (0,85%) kliande subkutana infiltrat, s.k. noduli, runt injektionsstället (subkutant eller intramuskulärt) efter vaccination med aluminiumhydroxid-adsorberade vacciner. Symptomen uppträdde 2 veckor till 5 år (median 3 månader) efter vaccinationen och var långvariga (månader, år). Av de barn som fått kliande noduli var 77% lapptestpositiva för aluminium (11) vilket enligt författarna var en oväntat hög incidens. I ett abstract beskrivs att ca 10% av barn (6-16 år) som genomgått subkutan immunoterapi med aluminium-precipiterade antigenextrakt, utvecklat kontaktallergi mot aluminium (148). Anledningen till att vacciner och extrakt för hypsensibilisering innehåller aluminiumföreningar är att de förlänger ad-



sorptionstiden och ökar det immunologiska svaret (adjuvanteffekt) (122). De vanligast använda aluminiumbaserade adjuvanterna är aluminiumhydroxid och aluminiumfosfat (17).

### *Hjärtsjukdom*

I en studie av kvartsexponerade guldgruvearbetare (n=1894) i Australien fann man att exponering för aluminiumpulver (inhalerat för att motverka uppkomsten av silikos) möjligen ökade dödligheten i hjärtkärlsjukdom (104). Arbetare i elektrolytisk produktion av aluminium har i några studier uppvisat en ökad förekomst av ischemisk hjärtsjukdom (120, 136). Denna sjukdom kan vara orsakad av inandning av partiklar och andra luftföroreningar som är kända för att orsaka hjärtsjukdom i stadsmiljöer (16). Huvudteorin för att förklara detta samband är att inandning av partiklar skapar en lågradig inflammation i lungorna som ökar koncentrationen av inflammatoriska markörer och koagulationsfaktorer i blodet (16). En av dessa koagulationsfaktorer är fibrinogen. En något högre halt av fibrinogen har observerats hos arbetare i aluminiumsmältverk som arbetat med Söderbergugnar jämfört med andra som arbetat med förbakade elektroder. Medianhalten av partiklar var högre vid Söderbergugnarna (1,9 mg/m<sup>3</sup>) än vid ugnarna där man använde förbakade elektroder (0,6 mg/m<sup>3</sup>) (134). En kanadensisk studie av aluminiumexponerade som arbetade vid Söderbergugnar såg ett samband mellan kumulativ exponering för benzo(a)pyren och förekomst av ischemisk hjärtsjukdom (43). Kriteriegruppens bedömning är att ischemisk hjärtsjukdom är förknippad med en komplex kemisk miljö, där aluminium är en av många komponenter, och aluminiums bidrag går inte att fastställa.

### *Övriga effekter*

En 43-årig kvinna sökte sjukvården pga. bensmärtor och extrem trötthet. Hon hade dagligen i 4 års tid använt 2 g antiperspirantkräm som innehöll 20% aluminiumklorhydrat. Aluminiumhalten i plasma var 105 µg/l. Då behandlingen med krämen avslutades sjönk halterna i plasma efter 8 månader till normala nivåer och i urin efter 3 månader, och hennes symptom försvann (53).

## **Genotoxicitet, Carcinogenicitet**

### *Humandata*

IARC konkluderade år 1987 att det fanns tillräckliga evidens för att vissa exponeringar i samband med elektrolytisk framställning av aluminium orsakar lung- och blåscancer (64) och samma värdering gjordes 2010 (Grupp 1, Yrkesmässig exponering vid aluminiumframställning är cancerframkallande för människa ”Occupational exposures during aluminium production are carcinogenic to humans”) (65). Armstrong och medarbetare utförde meta-analyser av flera kohortstudier. Det poolade riskestimatet för lungcancer var 1,16 (95% KI 1,05-1,28) vid en exponering för bens(a)pyren på 100 µg/m<sup>3</sup> x år och baserades på åtta studier av aluminiumsmältverksarbetare. Riskestimatet för blåscancer baserades

på sex studier och var 1,42 (95% KI 1,23-1,65) vid en bens(a)pyrenexponering på 100 µg/m<sup>3</sup> x år (65). Kriteriegruppens bedömer att denna överrisk för cancer i lunga och urinblåsa sannolikt är kopplad till exponeringen för polyaromatiska kolväten som bildas av elektroderna i den elektrolytiska processen, och att aluminiums bidrag går inte att fastställa.

Syntetiska slipmedel som innehåller aluminiumoxid, kiselkarbid och andra ingredienser har använts i mer än 70 år (143). Exponering för aluminium äger rum både vid framställning av dessa produkter och vid användning vid slipning och polering. En ökad risk för magsäckscancer har iakttagits i två undersökningar (71, 143) och en förhöjd risk för lungcancer i en annan (127). Sammanfattningsvis är det svårt att värdera aluminiums betydelse för utveckling av cancer vid exponering för aluminiuminnehållande syntetiska slipmedel.

Sandgjutning av aluminium har i några studier förknippats med en ökad förekomst av lungcancer. Denna process innebär exponering för flera kemiska ämnen. De starkaste misstankarna har framförts mot kvartsinnehållande sand för att orsaka lungcancer i dessa miljöer (126, 145, 146).

### *Djurdata*

Råttor exponerades oralt (sondmatning) för 212-2120 mg aluminiumsulfat (Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·18H<sub>2</sub>O)/kg kroppsvikt och dag (enligt kriteriegruppens beräkningar motsvarar detta 17-172 mg Al/kg kroppsvikt och dag) under 7, 14 och 21 dagar. Celler från benmärgen undersöktes och man fann en dosberoende sänkning av antalet delande celler och en dosberoende ökning av kromosomaberrationer med dominans av kromosombrott (116).

Råttor exponerades med sondmatning för 10 mg Al/kg kroppsvikt och dag i form av aluminiumlaktat under 12 veckor. Man fann en påverkan på mitokondriernas energimetabolism i flera delar av hjärnan med en sänkning av ATP, glutation och superoxidismutas och en ökning av reaktiva syreradikaler (ROS) i hippocampus och corpus striatum (77). I ett annat försök med samma exponering fann man högre halter av 8-OHdG (8-hydroxy-2-deoxyguanosin) i mitokondrie-DNA i flera delar av hjärnan. Man fann fragmenterat DNA i genomet som ett ytterligare mått på oxidativ DNA-skada. Man observerade också ett ökat uttryck av p53-proteinet i hippocampus och corpus striatum hos de aluminiumexponerade djuren (77). Slutsatsen var att aluminium orsakade en oxidativ skada på DNA och en ökning av p53 som kan vara involverad i neurodegeneration (78).

Möss exponerades för aluminiumklorid 10, 50 och 300 mg/kg kroppsvikt/dag i dieten (vilket motsvarar 2,02, 10,1 och 60,6 mg Al/kg kroppsvikt och dag) under 100 dagar. Redan vid den lägsta dosen erhöles en sänkning av superoxidismutas i hippocampus och cortex samt en höjning av malondialdehyd i cortex. Även i denna studie fann man högre halter av 8-OHdG i mitokondrie-DNA och skador på genomisk DNA mätt med comet-assay vid den lägsta dosen (117).

Aluminiumklorid har visats vara positivt i ett dominant-letaltest på möss (54). Aluminiumklorid i doser på 7 eller 13 mg Al/kg kroppsvikt och dag administre-

rades subkutant till mushanar. För mer detaljer, se under rubriken Reproduktions-effekter.

### *In vitro*

En tidigare översikt av standardiserade mutationstest, där bakterier eller däggdjursceller använts, sammanfattar aluminiumföreningar som icke mutagena (82). Ett antal studier med växter som refereras i översikten visade dock att aluminiumsalter kan hämma celledelning och orsaka kromosomaberrationer. I en nyligen publicerad kinesisk studie med bondböna (*Vicia faba*) rapporteras att aluminiumklorid ger signifikant ökning av mikrokärnor och kromosomaberrationer vid koncentrationer från 10 till 1000  $\mu\text{M}$  (151).

I humana perifera blodlymfocyter orsakar aluminiumklorid ( $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) oxidativa DNA-skador, mikrokärnor, hämrad reparation av strålningsinducerade DNA-skador, hämrad celledelning och apoptos (9, 79). En dosberoende ökning av DNA-skador mätt med "comet assay" sågs från 8,3  $\mu\text{M}$  (224  $\mu\text{g Al/l}$ ) men sjönk vid den högsta testade koncentrationen, 104  $\mu\text{M}$  (79). Också frekvensen mikrokärnor ökade dosberoende i koncentrationsintervallet 4,2 till 40  $\mu\text{M}$  (112-1080  $\mu\text{g Al/l}$ ) men sjönk vid den högsta halten (9). En ökad frekvens DNA-skador i comet-assay och kromosomaberrationer har också setts då humana blodlymfocyter exponerades för 5, 10, 15 och 25  $\mu\text{M}$  aluminiumklorid (motsvarande 135-675  $\mu\text{g Al/l}$ ). Ökningen var signifikant redan vid den lägsta koncentrationen (85).

Perifera lymfocyter från friska försökspersoner exponerades för aluminiumsulfat med halterna 0,5-4 mM (14-108 mg Al/l). Ett ökat antal mikrokärnor observerades redan vid den lägsta halten (91).

Mikrokärnor i lymfocyter och perifera lymfocyter är signifikant vanligare hos Alzheimerpatienter än hos kontrollpersoner utan sjukdom. Då perifera lymfocyter behandlades med 1 mM aluminiumsulfat (27 mg Al/l) ökade antalet mikrokärnor signifikant i lymfocyter från friska personer men inte i lymfocyter från Alzheimerpatienter (137).

### *Nanopartiklar*

Nanopartiklar av  $\text{Al}_2\text{O}_3$  med storlekarna 30 eller 40 nm orsakade inga mutationer i Ames test med eller utan metabol aktivering (8).

Hamsterceller (Chinese hamster ovary cells, CHO-K1) exponerades *in vitro* för nanopartiklar av  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (medelstorlek 28 nm). En ökad frekvens mikrokärnor observerades vid 0,5-10  $\mu\text{g/ml}$  men ingen påverkan på frekvensen systerkromatid-utbyten noterades i dosintervallet 1-25  $\mu\text{g/ml}$  (35).

Råttor exponerades via magsond vid ett tillfälle för 500, 1000 och 2000 mg/kg kroppsvikt av aluminiumoxid ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) med olika partikelstorlek (30 nm, 40 nm och stora partiklar, 50-200  $\mu\text{m}$ ). Vid exponeringarna för de båda storlekarna på nanopartiklar observerades en ökning av mikrokärnor i polykromatiska erythrocyter från benmärgen vid de två högsta doserna. Totala antalet kromosomaberrationer ökade efter 1000 och 2000 mg/kg av 30 nm-partiklar och efter 2000 mg/kg av

40 nm-partiklar. Stora partiklar påverkade varken antalet mikrokärnor eller kromosomaberrationer (7).

I den så kallade ”19-dust-study” exponerades honråttor för ultrafina partiklar av aluminiumoxid och aluminiumsilikat, och andra granulära biopersistenta partiklar (GBP) med låg specifik toxicitet (95). Efter 6 mg aluminiumoxid intratrachealt en gång per vecka vid 5 tillfällena utvecklades 29/44 maligna lungtumörer och efter 6 mg vid 10 tillfällena utvecklades 22/47 tumörer jämfört med 0/46 hos kontrollerna. Vid samma doser aluminiumsilikat utvecklades 18/47 och 19/45 maligna lungtumörer jämfört med samma kontrollgrupp. Övriga GBP gav likartade utfall. I en opublicerad industrirapport (107) i ett nästan identiskt experiment (troligtvis samma studie) var medianen för överlevnadstid räknat efter första exponeringstillfället 111 respektive 97 veckor vid exponering för aluminiumoxid och 107 respektive 108 veckor vid exponering för aluminiumsilikat och 111 veckor för kontrollerna (30, 98).

Utveckling av lungtumörer efter intratracheala instillationer antas orsakas av en överbelastning av partiklar i råtllunga. Med överbelastningen avses här att mängden partiklar överskrider lungans förmåga att transportera bort partiklarna (52, 66).

”19-dust-study” har kritiserats på flera punkter (138). Författarna anger att flera faktorer talar för att råtllungans clearingsystem överbelastats med de höga dos-rater som användes. Höga dos-rater leder till annan distribution av partiklarna än de lägre dos-rater som människa vanligtvis exponeras för. Hos råttor ger överbelastningen av partiklar upphov till inflammation på ett sätt som inte är relevant för människa. Inflammationen, snarare än någon specifik toxicitet, kan förklara canceruppkomsten. För vidare diskussion av den bristande relevansen av partikelöverbelastning hos råttor för människa se ref. (103).

## **Reproduktionseffekter**

Inga uppgifter om reproduktionstoxiska effekter orsakade av metalliskt aluminium har hittats, varken på människor eller djur. Det finns få studier av reproduktionstoxiska effekter av aluminiumföreningar på människa och de som finns har tveksam relevans (30, 98) eller är bristfälligt rapporterade avseende exponering. Vidare har inga inhalationsstudier på djur med aluminiumföreningar som beskriver reproduktionstoxiska effekter hittats i litteraturen.

Resultaten i studier som undersöker reproduktionseffekter av aluminiumföreningar är svårvärderade av en rad olika orsaker. De doser som orsakar effekter på fertilitet och utvecklingstoxikologiska effekter ger ofta generella toxiska effekter i föräldragenerationen. Vidare är upptaget av aluminium i magtarmkanalen lågt, 1% eller lägre (31). Upptaget varierar beroende på vilken aluminiumförening (vattnelös eller olös) som distribuerats och exponeringsätt (sondmatning, via dricksvatten eller föda). Andra faktorer som påverkar upptaget är om dieten innehåller ämnen som påverkar biotillgängligheten som, t.ex. organiska syror som citrat, tartrat och laktat, eller mineraler som kalcium, magnesium och järn (37, 47, 48). En jämförelse av studier på råttor visade att oralt administrerat olösligt Al-hydroxid inte inducerade maternell toxicitet eller fetotoxiska effekter vid doser

(133 mg Al/kg kroppsvikt och dag) som var tio gånger högre än doser som inducerade sådana effekter med vattenlösligt Al-nitrat (47, 102). När Al-hydroxid administrerades samtidigt med citrat sågs maternella och fetotoxiska effekter (50). Indikationer på liknande effekter har setts på möss när Al-hydroxid har administrerats samtidigt med laktat (25).

I en nyligen publicerad bedömning och klassificering av reproduktionseffekter av aluminium och aluminiumföreningar av en holländsk expertkommitté evaluerades studier publicerade 1966 till 2008 (56). Kommitténs bedömning var att data saknas för att klassificera metalliskt aluminium och olösliga aluminiumsalter avseende effekter på fertilitet, utvecklingstoxikologiska effekter och effekter på ammande barn via bröstmjölken. Olösliga aluminiumföreningar har inte inducerat maternell toxicitet eller effekter på foster i de doser som testats (se dock ovan då höga doser citrat eller laktat administrerats samtidigt). I dessa studier har aluminiumhydroxid administrerats med sondmatning dag 6-15 av dräktigheten, i doser upp till ca 100 mg Al/kg kroppsvikt och dag i möss (26, 36) och 266 mg Al/kg kroppsvikt och dag i råttor (49). För lösliga aluminiumföreningar gjordes bedömningen att data saknas för att bedöma effekter på fertiliteten men för utvecklingstoxikologiska effekter rekommenderade kommittén att klassificera vattenlösliga aluminiumföreningar i kategori 2 enligt DECOS ("substances which could be regarded as if they cause developmental toxicity in humans"). Likaså rekommenderades en märkning ("may cause harm to breastfed babies") av lösliga aluminiumföreningar. De centrala studierna, dvs. studier med relevant exponeringsväg (via mag-tarmkanalen) och frånvaro av påtaglig maternell toxicitet, som expertkommitténs (56) bedömning grundar sig på vad gäller utvecklingstoxikologiska effekter av lösliga aluminiumföreningar, redovisas i tabell 6. Sammanfattningsvis visar sex studier neurotoxikologiska effekter på avkomman vid exponering av mödrarna för lösliga aluminiumföreningar under dräktigheten och digivningsperioden.

Olösligt aluminiumhydroxid är ett syrabindande medel som används i antacida och är placerat i Kategori A enligt FASSs klassificering avseende graviditet dvs. inga kända risker vid användning under graviditet, och i Grupp I avseende amning, dvs. inga verksamma substanser passerar över i modersmjölken (40).

I en nyligen publicerad två-generationers reproduktionsstudie (utförd enligt OECDs guideline 416) exponerades han- och honråttor (F<sub>0</sub>- och F<sub>1</sub>-generationen, 24 djur/kön och exponeringsgrupp) för 0, 120, 600 eller 3000 ppm aluminiumsulfat i dricksvattnet i 10 veckor fram till parning. Exponeringen fortsatte under parningen, dräktigheten och digivningsperioden. Aluminiumexponeringen minskade vattenintaget i alla tre grupperna och i den högst exponerade gruppen sågs en övergående viktminskning. I F<sub>1</sub>- och F<sub>2</sub>-generationerna sågs i den högst exponerade gruppen en minskad kroppstillväxt innan avvänjning (dag 21 postnalt) och vid avvänjningen en minskning av relativ mjält- och levervikt, samt hos F<sub>1</sub>-honor en försening av öppningen av vagina. Honorna hade vid denna tidpunkt

**Tabell 6.** Sammanfattning av studier i DECOS-dokumentet som visar utvecklingstoxikologiska effekter av lösliga aluminiumföreningar där maternell toxicitet ej verkar ha förelegat. Tabellen är modifierad från ref. (56). Expo. = exponering, GD = dräktighetsdag, PN = postnalt.

Dos, mg Al/kg kroppsvikt, dag	Species, Antal djur, Al-salt, expo.-väg	Studiedesign	Generell maternell-toxicitet	Utvecklingseffekter	Ref.
0* 160 200	Råtta, 12-14/ grupp, AlCl <sub>3</sub> , föda	Expo. GD 8-21	Ingen (födointag, vikt, beteende)	Ingen effekt på kullstorlek vid födseln. Ökad mortalitet i båda exponerade grupperna PN dag 1-18 och lägre kroppsvikt dag 1-7. Försämrad neuromotorisk utveckling upp till dag 9 PN i båda grupperna.	13
0* 18 36 72	Råtta, 4/grupp, AlCl <sub>3</sub> , gavage	Expo. GD 8-20	Ingen (kroppsvikt, beteende, reproduktiva parametrar)	Effekt på neuromotorisk utveckling i de två högsta exponeringsgrupperna.	93
0* 400	Råtta, 6-9/grupp, Al-laktat, föda	Expo. GD 1-7, GD 1-14, eller GD 1-21	GD 1-7 och 1-14: Ingen. GD 1-21 minskat födointag och tillväxt	Ingen effekt på kullstorlek, mortalitet eller födelsevikt. Försämring (GD 1-7 och 1-14) i "negative geotaxis test", "locomotor coordination test" och "operant conditioning test".	96
5-10 (kontroll) 100-210 200-420	Möss, 16 delat på tre grupper, Al-laktat, föda	Expo. under dräktighet och digivning	Ingen (födointag, vikt, tecken på toxicitet)	Ingen effekt på dräktighetskvot, kullstorlek, könsfördelning, födelsekvot. Hos avkomman sågs signifikanta neuromotoriska effekter i båda exponeringsgrupperna vid avvänjning och 14 dagar senare.	38
1,4-2,9 (kontroll) 100-210 200-420	Möss, 40/grupp, Al-laktat, föda	Expo. under dräktighet och digivning. Vid avvänjning fick ungarna antingen föräldradieten eller kontroldiet	Ingen (vikt)	Inget effekt på dräktighetslängd, kullstorlek eller födelsevikt. I högsta dosgruppen ökad aggressivitet. Icke dosberoende långtidseffekter på "neurobehaviour". Minskad greppstyrka dag 150-170 PN (båda exponeringsgrupperna).	46
<1 (kontroll) 10 50 100	Möss, 30-40/ grupp, Al-laktat, föda	Expo. under dräktighet och digivning. Vid avvänjning fick ungarna samma diet som föräldrarna till dag 35 PN, därefter kontroldiet.	Ingen (vikt)	Ingen effekt på kullstorlek eller födelsevikt. 50- och 100-grupperna: minskad tillväxt under digivning. 100-grupp, >90 dagar PN: försämrad prestation i Morris Maze test och "motor activity" test.	48

\* Mängden Al i standarddieten ej angiven.

(ca dag 30 postnalt) en något högre kroppsvikt (icke signifikant) än kontrollgruppen. Inga andra exponeringsrelaterade reproduktions- eller utvecklingsstörningar, inkluderande parningsparametrar, fertilitet, dräktighetsindex och längd, antalet implantationer och antalet födda ungar, incidensen av ungar med missbildningar eller variationer, österuscyklicitet och spermieparametrar, anogenitalt avstånd, histopatologi av könsorgan i föräldragenerationerna eller påverkan på neuropsykologisk beteendeutveckling, noterades. Författarna drar slutsatsen att 600 ppm aluminiumsulfat i dricksvattnet (motsvarande ett intag av totalt 8,06 till 14,0 mg Al/kg kroppsvikt och dag från dricksvatten och föda) är ett NOAEL (no observed adverse effect level) i studien för föräldratoxicitet och reproduktions/utvecklingstoxikologiska effekter. Hanarnas reproduktionsförmåga var inte påverkad vid en dos omkring 50 mg Al/kg kroppsvikt och dag (59). Angående den försenade öppningen av vagina i F<sub>1</sub>-honor påpekar författarna att vidare studier krävs för att dra några säkra slutsatser om påverkan på sexuell mognad (59). Samma forskargrupp har även undersökt aluminiumammoniumsulfat (0, 50, 500 eller 5000 ppm i dricksvattnet) i en två-generationsstudie med i stort sett samma resultat som i studien med aluminiumsulfat, se ovan. NOAEL i studien för föräldratoxicitet och reproduktions/utvecklingstoxikologiska effekter var 5,35 till 9,36 mg Al/kg kroppsvikt och dag (60).

Mushanars reproduktiva förmåga efter exponering för aluminium undersöktes i dominant-letaltest (54). Försöket pågick under 11 veckor och aluminiumklorid administrerades subkutant i doser av 0 (kontroll), 7 eller 13 mg Al/kg kroppsvikt och dag, de första 14 dagarna. Behandlingen gav efter 3 och 5 veckor serumnivåer på ca 200 i lågdosgruppen och ca 375 µg Al/l i högdosgruppen (kontrollgruppen, ca 90 µg Al/l). Efter 11 veckor hade nivåerna i det närmaste återgått till kontrollnivåer. Ingen påverkan på vikt eller tecken på generella toxiska effekter sågs på hanarna under försöksperioden. Relativa vikten av testiklar, bitestiklar och sädesblåsan var minskade vecka 5 i högdosgruppen. Efter exponeringen parades hanarna med obehandlade honor och honor som blev dräktiga ersattes av nya honor till slutet av försöket. Dräktiga honor avlivades dag 16 av dräktigheten och livmoder och foster undersöktes. Parningsfrekvens och fekunditet minskade kraftigt i båda dosgrupperna, mest uttalat runt vecka 5. I de behandlade grupperna sågs signifikant mer post-implantationsförluster, fetal mortalitet, blödningar i foster och minskad vikt hos levande foster (vecka 3 till 8). Dominant-letalfaktor (postimplantationsförluster/totala implantationer) var signifikant förhöjd vecka 5 (lågdosgruppen) och vecka 5 och 6 (högdosgruppen). Samtliga effekter var reversibla och hade mot slutet av försöket (vecka 11) i stort sett återgått till kontrollnivåer. Författarna drar slutsatsen att aluminium påverkade hanarnas reproduktiva förmåga och kan ha orsakat genotoxiska aberrationer i spermier (spermatider och spermatozoer) (54). Författarna kommenterar inte den höga serumnivån av aluminium i kontrollgruppen men enligt Krewski *et al.* (76) är en serumnivå som är 10 gånger högre i försöksdjur än i människa, dvs. 10-20 µg Al/l, en rimlig approximation av normalnivån. Liknande höga nivåer i kontrollgrupper som i denna studie har tidigare rapporterats (94, 101, 149, 150).

Mushonor exponerades för aluminiumklorid via dricksvattnet (beräknad dos 300 och 600 mg Al/kg kroppsvikt och dag) från dag 1 av dräktigheten till dag 15 post partum. Hos avkomman resulterade exponeringen i en signifikant dosberoende hämning av tillväxthastigheten, försening av ögonöppning och hårväxt, och försämring av reflexer under digivningsperioden. Vidare sågs en signifikant dosberoende minskning av dopamin i hjärnan mätt från dag 7 till dag 36 postnatalt och serotonin var signifikant minskad vid den högsta dosen. Efter avvänjning (från dag 22 postnatalt, endast handjur undersökta) sågs försämrad rörelseaktivitet, inlärningsförmåga och kognitiv prestationsförmåga (3).

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

### *Centrala nervsystemet*

Vid höga doser skadar aluminium centrala nervsystemet (CNS). På 80-talet förekom att hemodialyspatienter drabbades av svår encefalopati. Hos dialyspatienter som exponerats för lägre dos än 4 g aluminium förekom encefalopati hos färre än 0,7%. En dos på 4-8 g medförde att 10% och en dos på över 12 g att över 18% av patienterna utvecklade encefalopati. Dialyspatienter kunde ha mycket höga serumhalter av aluminium, över 100-200 µg Al/l (22, 124).

Vid lägre exponeringsnivåer har påverkan på CNS (nedsatt kognitiv och neuro-motorisk funktion) setts hos personer som svetsat i aluminium. Ett begränsat antal studier har studerat detta och av dem har de flesta mätt aluminiumhalter i urin, men inte lufthalter, och underlaget för att fastställa ett samband mellan lufthalter och påverkan på CNS är mycket osäkert. Aluminium ackumuleras i kroppen, t.ex. i lungor och benvävnad, och frigörs långsamt från dessa depåer. Detta försvårar ytterligare möjligheterna att identifiera en luftnivå när CNS-effekter uppkommer vid yrkesmässig exponering för aluminium.

Kriteriegruppen har tagit fasta på de studier som jämfört aluminiumsvetsare med andra svetsare eller som jämfört högexponerade aluminiumsvetsare med lågexponerade, se tabell 7. Studier, t.ex. refs (72, 73), som jämfört aluminiumsvetsare med andra yrkeskategorier har betraktats som mindre tillförlitliga eftersom urvalskriterierna till inträde till andra yrken och utträde från dessa yrken, samt träningseffekter, kan skilja sig betydligt från svetsare med avseende på subtila psykometriska variabler.

I en studie fann man ett signifikant samband mellan tremor och antal år med svetsning i aluminium och reaktionstiden försämrades med ökade halter av aluminium i urinen (10). Medianhalten av aluminium i luft var 0,91 mg/m<sup>3</sup> (medelhalt 1,18 mg/m<sup>3</sup>) med en variationsvidd på 0,57-3,77 mg/m<sup>3</sup> och medianhalterna av aluminium i urinen var 41,6 µg/l (medelvärde 50,2 µg/l) med en variationsvidd på 18,9-129,6. Dessa urinprov togs både före och efter skift. Det är rimligt att anta att urinprover som togs efter skift var högre än prover som togs före skift. Fyra år innan studien gjordes hade svetsare med fläktmatad filtrerad tilluft införts och mätningar på några av svetsarna antyder att luft- och urinalterna varit 40% högre



två år tidigare (10). Om man antar att samma minskning i exponeringen skett för hela gruppen innebär det att exponeringen legat runt 1,3 mg/m<sup>3</sup> två år tidigare.

Beräkningarna av approximativa lufthalter av aluminium utifrån urinalter har för tre studier som saknar lufthalter samt för studien av Bast-Pettersen *et al.* (10), se tabell 7, utförts av kriteriegruppen med en ekvation som tar hänsyn till antalet exponerade år: Urin-Al (µg/l) = 41,7 x luft-Al (mg/m<sup>3</sup>) + 6,7 x exponerade år – 4,6 (131). Eftersom detta samband baseras på endast en studie (131) med få deltagare (n=25) blir osäkerheten i de beräknade lufthalterna stor, speciellt vid låga urinalter, vilket avspeglas i att några av de angivna urinalterna i tabell 7 resulterar i att den beräknade lufthalten blir under noll. Inga senare försök har gjorts för att validera detta samband. Vidare förutsätter ekvationen att urinprov tas direkt efter exponeringen. För de tre studier som enbart anger urinhalt gäller detta förhållande för en studie (133) där halten i urin korrigerades till en halt efter arbetsskiftet, men inte för de övriga två (63, 113). Eftersom urinalten av aluminium rimligen är högst efter arbetsskiftet är de beräknade lufthalterna i dessa två studier underskattningar av de verkliga lufthalterna. Sammanfattningsvis anger de tre studierna, där en lufthalt uppskattats utifrån urinalter, CNS-effekter vid lufthalter på 0,5-2,5 mg Al/m<sup>3</sup>, se tabell 7.

**Tabell 7.** Luft- och urinalter av aluminium i studier som jämfört aluminiumsvetsare med andra svetsare eller som jämfört högexponerade aluminiumsvetsare med lågexponerade.

Lufthalt, mg/m <sup>3</sup> (variation)	Urinhalt, µg/l (variation)	Exponeringstid, år (variation)	Beräknad luft-halt <sup>1</sup> , mg/m <sup>3</sup> (variation)	Antal exponerade/kontroller	Effekt	Ref.
0,9 median, 1,2 medel, (0,6-3,8), mätt innanför andningsskydd	42 median, 50 medel, (19-130)	7 median, (2-21)	0 <sup>2</sup> (0 <sup>2</sup> -2,1)	20/20	Förlängd reaktionstid korrelerat till lufthalt. Försämrad motorik korrelerat till år som svetsare.	(10)
	59 median, (24-255)	6 median, (1,4-10,5)	0,6 (0 <sup>2</sup> -5,5)	19/39	Försämrad motorik.	(133)
	192 median, (86-745), 110-160 effektröskel	13,75 median, (3,6-23)	2,5 (0 <sup>2</sup> -15,8) 0,5-1,7	30/25	Försämrat minne och koncentration.	(113)
	65 median, 76 medel, (24-165)	ca 4	1,0 (0,04-3,4)	17/-	Försämrat minne korrelerat till urinhalt. Förlängd reaktionstid korrelerat till serumhalt.	(63)

<sup>1</sup> Aluminiumhalten i luft uppskattades med hjälp av sambandet Urin-Al (µg/l) = 41,7 x luft-Al (mg/m<sup>3</sup>) + 6,7 x exponerade år – 4,6 (131), se vidare texten. Vid beräkningarna av lufthalten har medianvärdet på urinalten används.

<sup>2</sup> Det beräknade luftvärdet blir negativt.

I en tvärsnittsstudie med mycket osäkra exponeringsnivåer har möjliga effekter på kognitiv förmåga rapporterats hos kanadensiska gruvarbetare som behandlats med aluminiumpulver ("McIntyre powder") (110).

Inga uppgifter om CNS-effekter vid yrkesmässig exponering för lösliga aluminiumsalter har hittats i litteraturen.

### *Andningsorgan*

Vissa aluminiumföreningar som aluminiumfluorid, aluminiumsulfat, aluminiumklorid och kaliumaluminiumtetrafluorid har associerats med astma:

*Aluminiumfluorid.* Vid en medelxponering för 3-6 mg aluminiumfluoriddamm/m<sup>3</sup> (mätt i andningszonen) uppträdde 13 fall av astma per 65 personår. Efter miljöförbättrande åtgärder sjönk medellufthalterna till 0,4-1 mg/m<sup>3</sup> och antalet astmafall till 2 per 129 personår (128).

*Aluminiumsulfat.* Vid tillverkning av aluminiumsulfat var medelxponeringen 0,2-4 mg aluminiumsulfatdamm/m<sup>3</sup>. Sammanlagt 4 personer utvecklade astma per 370 personår. Astma uppträdde huvudsakligen i samband med arbetsmoment förknippade med högre exponering (128).

*Aluminiumklorid.* Ett fall av astma har rapporterats i samband med exponering för aluminiumklorid i ett gjuteri. Inga lufthalter presenterades i studien (21).

*Kaliumaluminiumfluorid.* Exponering för kaliumaluminiumtetrafluorid (KAlF<sub>4</sub>) har associerats med besvär från andningsvägar och ögon. I en lågexponerad grupp (0,1 mg KAlF<sub>4</sub>/m<sup>3</sup>, i totaldamm) rapporterades signifikant ökade symptom i form av torrhosta, nästäppa, näsblödning och ögonbesvär, jämfört med en kontrollgrupp. Vid högre exponering (0,3 mg KAlF<sub>4</sub>/m<sup>3</sup>) rapporterades även signifikant ökad förekomst av astmatiska symptom i form av pipande andning, tryck över bröstet och andfåddhet (80).

### *Genotoxicitet, Carcinogenicitet*

Nanopartiklar bestående av aluminiumoxid orsakade mikrokärnor i röda blodkroppar hos råttor efter exponering via magsond för 1000 eller 2000 mg/kg kroppsvikt (7). Exponering för nanopartiklar intratrachealt (6 mg vid 5 tillfällen) av aluminiumoxid eller aluminiumsilikat medförde en ökning av antalet maligna lungtumörer hos råttor, men något dos-responssamband visades ej (95). Lungtumörerna kan förklaras av råttspecifik reaktion på överbelastad clearingfunktion.

Aluminiumlaktat har orsakat oxidativa DNA-skador och ökad nivå av p53 i hjärnan hos råttor som exponerats för 10 mg Al/kg kroppsvikt och dag via magtarmkanalen under 12 veckor (77).

En dosberoende sänkning av antalet delande celler och ökning av kromosomaberrationer med dominans av kromosombrott sågs i benmärgsceller från råttor som exponerats oralt för 17-172 mg Al/kg kroppsvikt och dag (i form av aluminiumsulfat) i 7, 14 och 21 dagar (116).

Oxidativa DNA skador observerades också hos möss som exponerats för 10 mg aluminiumklorid i dieten (vilket motsvarar 2 mg Al/kg kroppsvikt och dag) under 100 dagar (117). Dosen 2 mg Al/kg kroppsvikt och dag motsvarar en inhalations-exponering på människa för en lufthalt på 0,2 mg Al/m<sup>3</sup> med antagande av en kroppsvikt på 70 kg, en kalorisk faktor på 7 (möss har ca 7 gånger högre ämnesomsättning än människa i förhållande till kroppsvikten), en 1%-ig absorption i mag-tarmkanalen, en 10%-ig absorption i lungorna och en inandad luftvolym på 10 m<sup>3</sup> under 8 timmar. Då beräkningen innehåller flera approximativa antaganden blir den mycket osäker.

Aluminiumklorid har visats vara positivt i ett dominant-letaltest på möss (54) i doser på 7 eller 13 mg Al/kg kroppsvikt och dag administrerade subkutant.

I humana blodlymfocyter har oxidativa DNA-skador (comet assay), mikrokärnor och kromosomabberationer påvisats *in vitro* vid en koncentration av aluminiumklorid ner till ca 5 µM (ca 135 µg Al/l) (9, 79, 85).

Sammantaget saknas underlag för att bedöma om aluminium och aluminiumföreningar orsakar cancer på människa.

### *Reproduktionseffekter*

I djurstudier har utvecklingstoxikologiska effekter observerats i form av ökad dödlighet, minskad kroppsviktökning, och försämrad neuromotorisk och beteendeutveckling postnalt vid tillförsel av lösliga aluminiumföreningar via mag-tarmkanalen under dräktigheten. I råttor sågs effekter på neuromotorisk utveckling hos ungarna vid tillförsel av 36 mg Al/kg kroppsvikt och dag (som aluminiumklorid) via magsond till modern dag 8 till 20 av dräktigheten (93) och ökad mortalitet, lägre vikt och försämrad viktutveckling vid tillförsel av 160 mg Al/kg kroppsvikt och dag (som aluminiumklorid) via födan dag 8 till 21 av dräktigheten (13), se tabell 6. I möss sågs minskad tillväxt under digivning vid tillförsel av 50 mg Al/kg kroppsvikt och dag (som aluminiumlaktat) via födan under dräktighet och digivning (48) och minskad greppstyrka hos ungarna i vuxen ålder vid tillförsel av 100-210 mg Al/kg kroppsvikt och dag (som aluminiumlaktat) via födan till modern under dräktighet och digivning (46), se tabell 6. Två studier indikerar att även oralt administrerat aluminiumhydroxid som är olösligt i vatten, kan inducera maternella och fetotoxiska effekter på djur vid samtidig tillförsel av citrat eller laktat (25, 50).

Effekter på mushanars reproduktiva förmåga (dominant-letaltest) har rapporterats efter subkutan injektion av 7 mg Al/kg kroppsvikt och dag i 14 dagar (givet som aluminiumklorid) och resulterande i serumnivåer upp till 200 µg Al/l (54).

I en två-generationers reproduktionsstudie på råttor bedömdes ett totalintag på 8,06 till 14,0 mg Al/kg kroppsvikt och dag (via dricksvattnet (aluminiumsulfat) och föda) inte ge några toxiska effekter i föräldragenerationen eller utvecklingstoxikologiska effekter på avkomman. Hanarnas reproduktionsförmåga bedömdes inte vara påverkad vid en dos omkring 50 mg Al/kg kroppsvikt och dag (59).

## Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för aluminium är påverkan på det centrala nervsystemet (CNS). Sådana effekter (nedsatt kognitiv och neuro-motorisk funktion) har setts hos aluminiumsvetsare och förknippas med exponering för svårlösliga fina aluminiumpartiklar, huvudsakligen i form av aluminiumoxid. Underlaget för att ange en exponeringsnivå då dessa effekter uppträder är osäkert. I en studie som anger CNS-effekter vid en medianlufthalt omkring 1 mg Al/m<sup>3</sup> luft, respektive 42 µg Al/l urin, har exponeringen varit högre tidigare. CNS-påverkan har även setts i andra studier av aluminiumsvetsare vid ungefär samma och högre urinnivåer. I reproduktionstoxikologiska studier på djur har också neurotoxisk påverkan av aluminium (effekter på neuromotorisk utveckling hos avkomman) observerats efter dosering med lösliga aluminiumföreningar.

Aluminiumföreningar är genotoxiska i djurförsök. Aluminiumföreningar orsakar oxidativ stress som kan ligga bakom de genotoxiska såväl som neurotoxiska effekter som observerats. Genotoxiska effekter har rapporterats vid en dos omkring 2 mg/kg kroppsvikt och dag.

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för lösligt aluminiumsulfat och aluminiumklorid, samt för svårösligt aluminiumfluorid och kaliumaluminiumtetrafluorid, är astma. Enstaka fall av astma har rapporterats i samband med exponering för aluminiumfluoriddamm då medellufthalterna varit 0,4-1 mg/m<sup>3</sup> och för aluminiumsulfatdamm vid medellufthalter på 0,2-4 mg/m<sup>3</sup>. Exponering för föreningar av kaliumaluminiumfluorid har associerats med luftvägssymptom vid kaliumaluminiumtetrafluoridhalter kring 0,1 mg/m<sup>3</sup> i totaldamm.

## Potentiella intressekonflikter

Agneta Rannug (ledamot) har anmält att hon har haft viss finansiering från L'Oreal som marknadsför antiperspiranter som innehåller aluminiumföreningar.

Gunnar Johanson (ledamot) har anmält att han medverkat i Nordiska Expertgruppens kriteriedokument om aluminium, publicerat 2010.

Författarna till utkast, Anders Iregren, Johan Montelius och Bengt Sjögren, har medverkat som författare till ett bokkapitel om aluminium i boken "Handbook on the Toxicology of Metals" (135).

## Referenser

1. Abbate C, Giorgianni C, Brecciaroli R, Tringali M, D'Arrigo G. Spirometric function in non-smoking workers exposed to aluminum. *Am J Ind Med* 2003;44:400-404.
2. Abramson M, Benke G, Cui J, Klerk Nd, Monaco AD, Dennekamp M, Fritschi L, Musk A, Sim M. Is potroom asthma due more to sulphur dioxide than fluoride? An inception cohort study in the Australian aluminium industry. *Occup Environ Med* 2010;67:679-685.
3. Abu-Taweel GM, Ajarem JS, Ahmad M. Neurobehavioral toxic effects of perinatal oral exposure to aluminum on the developmental motor reflexes, learning, memory and brain neurotransmitters of mice offspring. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;101:49-56.
4. Akila R, Stollery B, Riihimäki V. Decrements in cognitive performance in metal inert gas welders exposed to aluminium. *Occup Environ Med* 1999;56:632-639.
5. Alfrey A, LeGendre G, Kaehny W. The dialysis encephalopathy syndrome, possible aluminium intoxication. *N Engl J Med* 1976;294:184-188.
6. Alfrey A. Aluminium metabolism in uremia. *Neurotoxicology* 1980;1:43-53.
7. Balasubramanyam A, Sailaja N, Mahboob M, Rahman M, Misra S, Saber M, Paramjit G. Evaluation of genotoxic effects of oral exposure to aluminium oxide nanomaterials in rat bone marrow. *Mut Res* 2009;676:41-47.
8. Balasubramanyam A, Sailaja N, Mahboob M, Rahman M, Saber M, Paramjit G. In vitro mutagenicity assessment of aluminium oxide nanomaterials using Salmonella/microsome assay. *Toxicol in Vitro* 2010;24:1871-1876.
9. Banasik A, Lankoff A, Piskulak A, Adamowska K, Lisowska H, Wojcikl A. Aluminum-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral-blood lymphocytes treated during different phases of the cell cycle. *Environ Toxicol* 2005;20:402-406.
10. Bast-Pettersen R, Skaug V, Ellingsen D, Thomassen Y. Neurobehavioral performance in aluminum welders. *Am J Ind Med* 2000;37:184-192.
11. Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer vaccine. *Vaccine* 2003;22:64-69.
12. Berlinger B, Benker N, Weinbruch S, L'Vov B, Ebert M, Koch W, Ellingsen DG, Thomassen Y. Physicochemical characterization of different welding aerosols. *Anal Bioanal Chem* 2011;399:1773-1780.
13. Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR. Effects of prenatal aluminum exposure on neuromotor maturation in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986;8:115-119.
14. Bonnini S, Corain L, Munaò L, Salmaso L. Neurocognitive effects in welders exposed to aluminium: An application of the NPC test and NPC ranking methods. *Stat Meth & Appl* 2006;15:191-208.
15. Broe MD, D'Haese P. Historical survey of aluminium-related diseases. In: Broe MD, Coburn J, eds. *Aluminium and renal failure Developments in nephrology, Vol 26*. Dordrecht: Cluwer Academic Publishers, 1990:1-6.
16. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC Jr, Whitsel L, Kaufman JD. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:2331-2378.
17. Brunner R, Jensen-Jarolim E, Pali-Scholl I. The ABC of clinical and experimental adjuvants--a brief overview. *Immunol Lett* 2010;128:29-35.
18. Buchta M, Kiesswetter E, Otto A, Schaller K, Hilla ASW, Windorfer K, Stork J, Kuhlmann A, Gefeller O, Letzel S. Longitudinal study examining the neurotoxicity of occupational exposure to aluminium-containing welding fumes. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:539-548.

19. Buchta M, Kiesswetter E, Schäper M, Zschesche W, Schaller K, Kuhlmann A, Letzel S. Neurotoxicity of exposures to aluminium welding fumes in the truck trailer construction industry. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005;19:677-685.
20. Bumbrah GS, Krishan K, Kanchan T, Sharma M, Sodhi GS. Phosphide poisoning: A review of literature. *Forensic Sci Int* 2012;214:1-6.
21. Burge P, Scott J, McCoach J. Occupational asthma caused by aluminum. *Allergy* 2000;55:779-780.
22. Chazan JA, Lew NL, Lowrie EG. Increased serum aluminum. An independent risk factor for mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arch Intern Med* 1991;151:319-322.
23. Chen W, Monnat R, Chen M, Mottet N. Aluminum induced pulmonary granulomatosis. *Hum Pathol* 1978;9:705-711.
24. Cherry NM. Epidemiological issues in assessing the neurotoxic effects of occupational exposure to aluminium. *Second international conference on aluminium and health*. Tampa, Florida February 2-6 1992:185-187.
25. Colomina MT, Gomez M, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Concurrent ingestion of lactate and aluminum can result in developmental toxicity in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1992;77:95-106.
26. Colomina MT, Gomez M, Domingo JL, Corbella J. Lack of maternal and developmental toxicity in mice given high doses of aluminium hydroxide and ascorbic acid during gestation. *Pharmacol Toxicol* 1994;74:236-239.
27. Corrin B. Aluminium pneumoconiosis. II. Effect on the rat lung of intratracheal injections of stamped aluminium powders containing different lubricating agents and of granular aluminium powder. *Brit J Ind Med* 1963;20:268-276.
28. Crapper DR, Krishnan SS, Dalton AJ. Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Trans Am Neurol Assoc* 1973;98:17-20.
29. Dasch J, D'Arcy J. Physical and chemical characterization of airborne particles from welding operations in automotive plants. *J Occup Environ Hyg* 2008;5:444-454
30. DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety). *Aluminium and aluminium compounds. Health based recommended occupational exposure limit*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; Publication no. 2010/05OSH.
31. DeVoto E, Yokel RA. The biological speciation and toxicokinetics of aluminum. *Environ Health Perspect* 1994;102:940-951.
32. De Vuyst P, Dumortier P, Rickaert F, Van de Weyer R, Lenclud C, Yernault JC. Occupational lung fibrosis in an aluminium polisher. *Eur J Respir Dis* 1986;68:131-140.
33. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). *List of MAK and BAT values 2012*. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report No 48.
34. Dinman BD. Aluminum. In: Bingham E, Cohns B, Powell CH, eds. *Patty's Toxicology 5<sup>th</sup> ed.* Vol 2. New York: John Wiley & Sons, Inc, 2001:356-415.
35. Di Virgilio K, Reigosa M, Arnal P, Fernández Lorenzo de Mele M. Comparative study of the cytotoxic and genotoxic effects of titanium oxide and aluminium oxide nanoparticles in Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells. *J Hazard Material* 2010;177:711-718.
36. Domingo JL, Gomez M, Bosque MA, Corbella J. Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. *Life Sci* 1989;45:243-247.
37. Domingo JL. Reproductive and developmental toxicity of aluminum: a review. *Neurotoxicol Teratol* 1995;17:515-521.
38. Donald JM, Golub MS, Gershwin ME, Keen CL. Neurobehavioral effects in offspring of mice given excess aluminum in diet during gestation and lactation. *Neurotoxicol Teratol* 1989;11:345-351.
39. Elinder CG, Sjögren B. Occupational exposure to aluminium and its compounds and their health effects. In: De Broe M and Coburn JW, eds. *Aluminium and renal failure*,

- Developments in Nephrology*, Vol 26. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1990:275-285.
40. FASS. *Förteckning över humanläkemedel*. Stockholm: Läkemedelsindustriföreningens Service AB, LIF; 2012.
  41. Fernández-Lorenzo J, Cocho J, Rey-Goldar M, Couce M, Fraga J. Aluminium contents of human milk, cow's milk and infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:270-275.
  42. Flarend R, Bin T, Elmore D, Hem S. A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food Chem Toxicol* 2001;39:163-168.
  43. Friesen M, Demers P, Spinelli J, Eisen E, Lorenzi M, Le N. Chronic and acute effects of coal tar pitch exposure and cardiopulmonary mortality among aluminum smelter workers. *Am J Epidemiol* 2010;172:790-799.
  44. Frisardi V, Solfrizzi V, Capurso C, Kehoe PG, Imbimbo BP, Santamato A, Dellegrazie F, Seripa D, Pilotto A, Capurso A, Panza F. Aluminum in the diet and Alzheimer's disease: from current epidemiology to possible disease-modifying treatment. *J Alzheimers Dis* 2010;20:17-30.
  45. Frostad A. Fluorforgiftning hos norske aluminiumsfabrikkarbeidere. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1936;56:179-182.
  46. Golub MS, Han B, Keen CL, Gershwin ME, Tarara RP. Behavioral performance of Swiss Webster mice exposed to excess dietary aluminum during development or during development and as adults. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;133:64-72.
  47. Golub MS, Domingo JL. What we know and what we need to know about developmental aluminum toxicity. *J Toxicol Environ Health* 1996;48:585-597.
  48. Golub MS, Germann SL. Long-term consequences of developmental exposure to aluminum in a suboptimal diet for growth and behavior of Swiss Webster mice. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:365-372.
  49. Gomez M, Bosque MA, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Evaluation of the maternal and developmental toxicity of aluminum from high doses of aluminum hydroxide in rats. *Vet Hum Toxicol* 1990;32:545-548.
  50. Gomez M, Domingo JL, Llobet JM. Developmental toxicity evaluation of oral aluminum in rats: influence of citrate. *Neurotoxicol Teratol* 1991;13:323-328.
  51. Graves AB, White E, Koepsell TD, Reifler BV, van Belle G, Larson EB. The association between aluminium containing products and Alzheimer's disease. *Clin Epidemiol* 1990;43:35-44.
  52. Greim H, Borm P, Schins R, Donaldson K, Driscoll K, Hartwig A, Kuempel E, Oberdörster G, Speit G. Toxicity of fibres and particles - report of the workshop held in Munich, Germany 26-27 October 2000. *Inhal Toxicol* 2001;13:737-754.
  53. Guillard O, Fauconneau B, Olichon D, Dedieu G, Deloncle R. Hyperaluminemia in a woman using an aluminum-containing antiperspirant for 4 years. *Am J Med* 2004;117:956-959.
  54. Guo C, Lu Y, Hsu G. The influence of aluminum exposure on male reproduction and offspring in mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005;20:135-141.
  55. Harwerth A, Kufner G, Helbing F. Untersuchung zur Belastung und Beanspruchung von Aluminiumschleifern durch Aluminiumstaub. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1987;22:2-5. (På tyska, engelsk sammanfattning)
  56. HCN (Health Council of the Netherlands) *Aluminium and aluminium compounds; Evaluation of the effects on reproduction, recommendation and classification*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009; Publication no. 2009/02OSH.
  57. Healy J, Bradley SD, Northage C, Scobbie E. Inhalation exposure in secondary aluminium smelting. *Ann Occup Hyg* 2001;45:217-225.
  58. Herbert A, Sterling G, Abraham J, Corrin B. Desquamative interstitial pneumonia in an aluminum welder. *Hum Pathol* 1982;13:694-699.

59. Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, Ema M, Nishikawa A. Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats. *Reprod Toxicol* 2011;31:219-230.
60. Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, Ema M, Nishikawa A. Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of aluminium ammonium sulfate in a two-generation study in rats. *Food Chem Toxicol* 2011;49:1948-1959.
61. Hjortsberg U, Nise G, Örbæk P, Søes-Petersen U, Arborelius M Jr. Bronchial asthma due to exposure to potassium aluminum-tetrafluoride. Letter to the editor. *Scand J Work Environ Health* 1986;12:223.
62. Hull M, Abraham J. Aluminum welding fume-induced pneumoconiosis. *Hum Pathol* 2002;33:819-825.
63. Hänninen H, Matikainen E, Kovala T, Valkonen S, Riihimäki V. Internal load of aluminum and the central nervous system function of aluminum welders. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:279-285.
64. IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs 1-42. In: *IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans*, supplement 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1987.
65. IARC. Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. In: *IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans*, Volume 92. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2010.
66. ILSI (International Life Science Institute). Risk Science Institute Workshop Participants. The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: A workshop consensus report. *Inhal Toxicol* 2000;12:1-17.
67. IPCS. *Environmental health criteria 194. Aluminium*. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 1997: 282 pp.
68. Iregren A, Sjögren B, Gustafsson K, Hagman M, Nylén L, Frech W, Andersson M, Ljunggren KG, Wennberg A. Effects on the nervous system in different groups of workers exposed to aluminium. *Occup Environ Med* 2001;58:453-460.
69. Jederlinic P, Abraham J, Churg A, Himmelstein J, Epler G, Gaensler E. Pulmonary fibrosis in aluminum oxide workers. Investigation of nine workers, with pathologic examination and microanalysis in three of them. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1179-1184.
70. Johanson G, Rauma M. *Basis for skin notation. Part 1. Dermal penetration data for substances on the Swedish OEL list*. Arbete och Hälsa 2008;42:2, 197 pp. Göteborgs Universitet.
71. Järholm B, Thiringer G, Axelson O. Cancer morbidity among polishers. *Br J Ind Med* 1982;39:196-197.
72. Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller K, Rossbach B, Scherhag H, Zschiesche W, Letzel S. Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: I. Assessment of exposure and neurobehavioural performance of Al welders in the train and truck construction industry over 4 years. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;81:41-67.
73. Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller K, Rossbach B, Kraus T, Letzel S. Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: II. Assessment of exposure and neurobehavioral performance of Al welders in the automobile industry over 4 years. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:1191-1210.
74. Kraus T, Schaller K, Angerer J, Letzel S. Aluminium dust-induced lung disease in the pyro-powder-producing industry: detection by high-resolution computed tomography. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:61-64.
75. Kraus T, Schaller K, Angerer J, Hilgers R, Letzel S. Aluminosis--detection of an almost forgotten disease with HRCT. *J Occup Med Toxicol* 2006;1:9 pp.



76. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, Kacew S, Lindsay J, Mahfouz AM, Rondeau V. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007;10:1-269.
77. Kumar V, Bal A, Gill KD. Impairment of mitochondrial energy metabolism in different regions of rat brain following chronic exposure to aluminium. *Brain Res* 2008;1232:94-103.
78. Kumar V, Gill KD. Aluminium neurotoxicity: neurobehavioural and oxidative aspects. *Arch Toxicol* 2009;83:965-978.
79. Lankoff A, Banasik A, Duma A, Ochniak E, Lisowska H, Kusezewski T, Gózd S, Wojcik A. A comet assay study reveals that aluminium induces DNA damage and inhibits the repair of radiation-induced lesions in human peripheral blood lymphocytes. *Toxicol Lett* 2006;161:27-36.
80. Larsson B, Karlsson J, Nielsen J. Respiratory and ocular symptoms in workers exposed to potassium aluminium-tetrafluoride soldering flux. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80:627-633.
81. Lehnert M, Pesch B, Lotz A, Pelzer J, Kendzia B, Gawrych K, Heinze E, van Gelder R, Punkenburg E, Weiss T, Mattenklott M, Hahn J-U, Möhlmann C, Berges M, Hartwig A, Bruning T and the Weldox Study Group. Exposure to inhalable, respirable, and ultrafine particles in welding fume. *Ann Occup Hyg* 2012;56:557-567.
82. Léonard A, Gerber G. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of aluminium. *Mut Res* 1988;196:247-257.
83. Letzel S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H, Weber A, Schmid K, Weltle D. Biological monitoring of occupational aluminium powder exposure. *Occup Hyg* 1996;3:271-280.
84. Letzel S, Lang C, Schaller K, Angerer J, Fuchs S, Neundörfer B, Lehnert G. Longitudinal study of neurotoxicity with occupational exposure to aluminum dust. *Neurology* 2000;54:997-1000.
85. Lima P, Leite D, Vasconcellos M, Cavalcanti B, Santos R, Costa-Lutofo L, Pessoa C, Moraes M, Burbano R. Genotoxic effects of aluminium chloride in cultured human lymphocytes treated in different phases of cell cycle. *Food Chem Toxicol* 2007;45:1154-1159.
86. Ljunggren K, Lidums V, Sjögren B. Blood and urine concentrations of aluminium among workers exposed to aluminium flake powders. *Br J Ind Med* 1991;48:106-109.
87. Lundberg P, ed. Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. Aluminium. *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 16*. Arbete och Hälsa 1995;18:1-11. Arbetslivsinstitutet, Solna.
88. Lundberg P, ed. Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. Kaliumaluminiumfluorid. *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 18*. Arbete och Hälsa 1997;24:29-31. Arbetslivsinstitutet, Solna.
89. Matczak W, Gromiec J. Evaluation of occupational exposure to toxic metals released in the process of aluminum welding. *Appl Occup Environ Hyg* 2002;17:296-303.
90. Meyer-Baron M, Schäper M, Knapp G, van Thriel C. Occupational aluminium exposure: Evidence in support of its neurobehavioral impact. *Neurotoxicol* 2007;28:1068-1078.
91. Migliore L, Cocchi L, Nesti C, Sabbioni E. Micronuclei assay and FISH analysis in human lymphocytes treated with six metal salts. *Environ Mol Mutagen* 1999;34:279-284.
92. Miller R, Churg A, Hutcheon M, Lom S. Pulmonary alveolar proteinosis and aluminum dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:312-315.
93. Misawa T, Shigeta S. Behavioral effects of repeated aluminum administration in the rat. *Tokai J Exp Clin Med* 1992;17:155-159.
94. Miu AC, Andreescu CE, Vasiu R, Olteanu AI. A behavioral and histological study of the effects of long-term exposure of adult rats to aluminum. *Int J Neurosci* 2003;113:1197-1211.
95. Mohr U, Ernst H, Roller M, Pott F. Pulmonary tumor types induced in Wistar rats of the so-called "19-dust study". *Exp Toxicol Pathol* 2006;58:13-20.

96. Muller G, Bernuzzi V, Desor D, Hutin MF, Burnel D, Lehr PR. Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum lactate at different gestation periods. *Teratology* 1990;42:253-261.
97. Mussi I, Calzaferri G, Buratti M, Alessio L. Behaviour of plasma and urinary aluminium levels in occupationally exposed subjects. *Int Arch Occup Environ Health* 1984;54:155-161.
98. NEG and DECOS. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety*. 145. Aluminium and aluminium compounds. *Arbete och Hälsa*. 2011;45(7):1-142. Göteborgs Universitet.
99. Netterlid E, Hindsén M, Björk J, Ekqvist S, Güner N, Henricson K, Bruze M. There is an association between contact allergy to aluminium and persistent subcutaneous nodules in children undergoing hyposensitization therapy. *Contact Dermatitis* 2009;60:41-49.
100. ODP. Occupational Disease Panel (Industrial Disease Standard Panel). *Annual Report 1997/98*. Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CCOHS). 2013-09-02: <http://www.canoshweb.org/sites/canoshweb.org/files/odp/html/an98.htm>
101. Ott SM, Feist E, Andress DL, Liu CC, Sherrard DJ, Alfrey AC, Slatopolsky E, Howard GA. Development and reversibility of aluminum-induced bone lesions in the rat. *J Lab Clin Med* 1987;109:40-47.
102. Paternain JL, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Embryotoxic and teratogenic effects of aluminum nitrate in rats upon oral administration. *Teratology* 1988;38:253-257.
103. Pedeli X, Hoek G, Katsouyanni K. Risk assessment of diesel exhaust and lung cancer: combining human and animal studies after adjustment for biases in epidemiological studies. *Environ Health* 2011;10:30, 12 pp.
104. Peters SD, Reid A, Fritschi L, de Klerk N, Musk AW. Long-term effects of aluminium dust inhalation. *Occup Environ Med* 2013;70:864-868.
105. Pfefferkorn FE, Bello D, Haddad G, Park J-Y, Powell M, McCarthy J, Bunker KL, Fehrenbacher A, Jeon Y, Virji MA, Gruetzmacher G, Hoover MD. Characterization of exposures to airborne nanoscale particles during friction stir welding of aluminum. *Ann Occup Hyg* 2010;54:486-503.
106. Pierre F, Baruthio F, Diebold F, Biette P. Effect of different exposure compounds on urinary kinetics of aluminium and fluoride in industrially exposed workers. *Occup Environ Med* 1995;52:396-403.
107. Pott F, Roller M. *Carcinogenicity studies of granular dust in rats – results and interpretations. [Untersuchungen zur Kanzerogenität granulärer Stäube an Ratten – Ergebnisse und Interpretationen]*. Kurzbericht über das Projekt F1843 der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Dortmund 2003:42-60.
108. Priest ND, Talbot RJ, Austin JG, Day JP, King SJ, Fifield K, Cresswell RG. The bioavailability of <sup>26</sup>Al-labelled aluminium citrate and aluminium hydroxide in volunteers. *BioMetals* 1996;9:221-228.
109. Priest N. The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update. *J Environ Monit* 2004;6:375-403.
110. Rifat S, Eastwood M, McLachlan D, Corey P. Effect of exposure of miners to aluminium powder. *Lancet* 1990;336:1162-1165.
111. Rifat SL. Cognitive deficit after exposure to McIntyre powder: exposure effect or artifact? *Second international conference on aluminium and health*. Tampa, Florida 1992:177-181.
112. Rifat SL, Corey PN, Eastwood MR, McLaughlin RC. Report to the Occupational Disease advisory Committee, Ministry of Labour of Ontario: N. *Ontario Miners Health Survey – Report of the follow-up Investigations*, 1997.
113. Riihimäki V, Hänninen H, Akila R, Kovala T, Kuosma E, Paakkulainen H, Valkonen S, Engström B. Body burden of aluminum in relation to central nervous system function among metal inert-gas welders. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:118-130.

114. Riihimäki V, Valkonen S, Engström B, Tossavainen A, Mutanen P, Aitio A. Behavior of aluminum in aluminum welders and manufacturers of aluminum sulfate--impact on biological monitoring. *Scand J Work Environ Health* 2008;34:451-462.
115. Riihimäki V, Aitio A. Occupational exposure to aluminum and its biomonitoring in perspective. *Crit Rev Toxicol* 2012;42:827-853.
116. Roy A, Sharma A, Talukder G. Effects of aluminium salts on bone marrow chromosomes in rats in vivo. *Cytobios* 1991;66:105-111.
117. Rui D, Yongjian Y. Aluminium chloride induced oxidative damage on cells derived from hippocampus and cortex of ICR mice. *Brain Res* 2010;1324:96-102.
118. Röllin HB, Theodorou P, Kilroe-Smith TA. Deposition of aluminium in tissues of rabbits exposed to inhalation of low concentrations of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dust. *Br J Ind Med* 1991;48:389-391.
119. Röllin HB, Theodorou P, Nogueira CMCA, Levin B. Aluminium uptake and excretion in potroom workers of a new primary aluminium smelter during the construction stage. *J Environ Monit* 2001;3:560-564.
120. Rönneberg A. Mortality and cancer morbidity in workers from an aluminium smelter with prebaked carbon anodes - Part III: Mortality from circulatory and respiratory diseases. *Occup Environ Med* 1995;52:255-261.
121. Santibanez M, Bolumar F, Garcia AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2007;64:723-732.
122. Schijns VE, Lavelle EC. Trends in vaccine adjuvants. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:539-550.
123. Schmid K, Angerer J, Letzel S, Sturm G, Lehnert G. Use of bone mineral content determination by X-ray absorptimetry in the evaluation of osteodystrophy among workers exposed to aluminium powders. *Sci Tot Environ* 1995;163:147-151.
124. Schreeder M, Favero M, Hughes J, Petersen N, Bennett P, Maynard J. Dialysis encephalopathy and aluminum exposure: An epidemiological analysis. *J Chron Dis* 1983;36:581-593.
125. Schönholzer KW, Sutton RA, Walker VR, Sossi V, Schulzer M, Orvig C, Venczel E, Johnson RR, Vetterli D, Dittrich-Hannen B, Kubik P, Suter M. Intestinal absorption of trace amounts of aluminium in rats studied with <sup>26</sup>aluminium and accelerator mass spectrometry. *Clin Sci* 1997;92:379-383.
126. Seldén A, Westberg H, Axelson O. Cancer morbidity in workers at aluminium foundries and secondary aluminium smelters. *Am J Ind Med* 1997;32:467-477.
127. Siemiatycki J, Dewar R, Lakhani R, Nadon L, Richardson L, Gerin M. Cancer risks associated with 10 inorganic dusts: results from a case-control study in Montreal. *Am J Ind Med* 1989;16:547-567.
128. Simonsson BG, Sjöberg A, Rolf C, Haeger-Aronsen B. Acute and long-term airway hyperreactivity in aluminium-salt exposed workers with nocturnal asthma. *Eur J Respir Dis* 1985;66:105-118.
129. Sjögren B, Ulfvarson U. Respiratory symptoms and pulmonary function among welders working with aluminium, stainless steel and railroad tracks. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:27-32.
130. Sjögren B, Lidums V, Håkansson M, Hedström L. Exposure and urinary excretion of aluminium during welding. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:39-43.
131. Sjögren B, Elinder C, Lidums V, Chang G. Uptake and urinary excretion of aluminium among welders. *Int Arch Occup Environ Health* 1988;60:77-79.
132. Sjögren B, Elinder C. *Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation 105. Aluminium. Arbeta och Hälsa* 1992;45:1-29. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
133. Sjögren B, Iregren A, Frech W, Hagman M, Johansson L, Tesarz M, Wennberg A. Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese. *Occup Environ Med* 1996;53:32-40.

134. Sjögren B, Knutsson A, Bergström H, Fellenius E, Fernström B, Isling D, Söderholm M. Fibrinogen concentration in aluminium smelter workers. *C Eur J Occup Environ Med* 2002;8:49-54.
135. Sjögren B, Iregren A, Montelius J, Yokel RA. Aluminum. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, eds. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 4<sup>th</sup> ed. Amsterdam: Elsevier, 2015: 549-564.
136. Theriault GP, Tremblay CG, Armstrong BG. Risk of ischemic heart disease among primary aluminum production workers. *Am J Ind Med* 1988;13:659-666.
137. Trippi F, Botto N, Scarpato R, Petrozzi L, Bonuccelli U, Latorraca S, Sorbi S, Migliore L. Spontaneous and induced chromosome damage in somatic cells of sporadic and familial Alzheimer's disease patients. *Mutagenesis* 2001;16:323-327.
138. Valberg PA, Bruch J, McCunney RJ. Are rat results from intratracheal instillation of 19 granular dusts a reliable basis for predicting cancer risk? *Regul Toxicol Pharmacol* 2009;54:72-83.
139. Valkonen S, Aitio A. Analysis of aluminium in serum and urine for the biomonitoring of occupational exposure. *Sci Total Environ* 1997;199:103-110.
140. Vallyathan V, Bergeron W, Robichaux P, Craighead J. Pulmonary fibrosis in an aluminium arc welder. *Chest* 1982;81:372-374.
141. Vandenasplas O, Delwiche JP, Vanbilsen ML, Joly J, Roosels D. Occupational asthma caused by aluminium welding. *Eur Respir J* 1998;11:1182-1184.
142. Weberg R, Berstad A. Gastrointestinal absorption of aluminium from single doses of aluminium containing antacids in man. *Eur J Clin Invest* 1986;16:428-432.
143. Wegman DH, Eisen EA. Causes of death among employees of a synthetic abrasive product manufacturing company. *J Occup Med* 1981;23:748-754.
144. Westberg H, Selden A. Letters to the Editor. *Arch Environ Health* 1999;54:364
145. Westberg H, Selden A, Bellander T. Exposure to chemical agents in Swedish aluminium foundries and aluminium remelting plants - a comprehensive study. *Appl Occup Environ Hyg* 2001;16:66-77.
146. Westberg HB, Bellander T. Epidemiological adaptation of quartz exposure modeling in Swedish aluminum foundries: nested case-control study on lung cancer. *Appl Occup Environ Hyg* 2003;18:1006-1013.
147. Winklhofer C, Steinhausen C, Beck E, Alvarez-Brückmann M, Kinzel S, Ittel TH, Nolte E. Effect of iron status on the absorption, speciation and tissue distribution of aluminium in rats. *Nucl Inst Meth B* 2000;172:920-924.
148. Winnergård I, Bruzelius L. *Aluminiumöverkänslighet vid SCIT med Alutard (ALK) hos patienter 6-16 år*. Svenska Läkaresällskapets Riksstämman 2008 (Abstract). 2013-11-17: <http://abstrakt.sls.se/viewSam.asp?action=view&nSamId=6308>
149. Vittori D, Nesse A, Perez G, Garbossa G. Morphologic and functional alterations of erythroid cells induced by long-term ingestion of aluminium. *J Inorg Biochem* 1999;76:113-120.
150. Yang MS, Wong HF, Yung KL. Determination of endogenous trace metal contents in various mouse brain regions after prolonged oral administration of aluminum chloride. *J Toxicol Environ Health A* 1998;55:445-453.
151. Yi H, Li H, Wu L. Aluminum induces chromosome aberrations, micronuclei, and cell cycle dysfunction in root cells of *Vicia faba*. *Environ Toxicol* 2010;25:124-129.
152. Yokel RA. The toxicology of aluminum in the brain: a review. *Neurotoxicology* 2000;21:813-828.
153. Yokel RA, McNamara PJ. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacol Toxicol* 2001;88:159-167.
154. Yumoto S, Nagai H, Matsuzaki H, Matsumura H, Tada W, Nagatsuma E, Kobayashi K. Aluminium incorporation into the brain of rat fetuses and sucklings. *Brain Res Bull* 2001;55:229-234.

# Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

## Vätefluorid

**2014-09-01**

Underlaget behandlar vätefluorid. Vid upptag i kroppen övergår vätefluorid till fluorid och data om effekter av andra fluorider (främst natriumfluorid) har därför medtagits i de fall det bedömts som relevant. Underlaget baserar sig huvudsakligen på ett tidigare vetenskapligt underlag om fluorider (61). Kompletterande datasökningar angående vätefluorid gjordes i PubMed och Toxline t.o.m. mars 2014.

### **Kemisk-fysikaliska data och förekomst**

CAS nr	7664-39-3
Formel	HF
Synonymer	fluorväte
Molekylvikt	20,01
Kokpunkt	19,5°C
Smältpunkt	-83°C
pKa	3,45
Ångtryck	90 kPa
Omräkningsfaktorer	1 mg/m <sup>3</sup> =1,2 ppm, 1 ppm=0,8 mg/m <sup>3</sup> (20°C, 101,3 kPa)

Vattenfri vätefluorid är en färglös, stickande gas, som förekommer i huvudsak som (HF)<sub>6</sub>, men vid högre temperaturer vanligen som monomer (HF). Vattenfri vätefluorid reagerar häftigt med bl.a. natriumhydroxid, svavelsyra och flera organiska föreningar och löser sig lätt i vatten till fluorvätesyra (flussyra). Kommerciell fluorvätesyra innehåller vanligen vätefluorid i halter upp till 53%. Vattenlösningar av vätefluorid ryker vid koncentrationer över 40-48%. Fluorvätesyrans salter benämns fluorider (11, 61).

Vattenfri vätefluorid används som utgångsämne för olika organiska och oorganiska fluoridföreningar såsom kol-fluor-föreningar, aluminiumtrifluorid, syntetisk kryolit (Na<sub>3</sub>AlF<sub>6</sub>), motorbensinalkylater, och dessutom vid framställning av elementärt fluor. Vätefluorid behövs också vid syntes av urantetrafluorid och uranhexafluorid, som båda förekommer i kärnkraftsindustrin. Fluorvätesyra används bl.a. vid betning av rostfritt stål (borttagning av ytföreningar), rostborttagning och rengöring av mässing och kristall, tillverkning av kretskort och andra

elektroniska komponenter och för etsning av emalj. Fluorvätesyra har tidigare använts för etsning av glas. Andra användningsområden för fluorvätesyra är som katalysator vid kondensationsreaktioner, vid oljeraffinering (ej i Sverige) och vid garvning av skinn (ej i Sverige). Vidare används fluorvätesyra som konserveringsmedel och i tandvården (61, 68, 77, 86). I Sverige användes totalt ca 2680 ton i 124 olika kemiska produkter år 2011, huvudsakligen inom metallindustrin (SPIN databasen 2013, [www.kemi.se](http://www.kemi.se)).

På 1960-talet gjordes en kartläggning av dricksvattnet i Sverige som visade att omkring 500 000 personer drack vatten med en fluoridhalt över 0,8 mg/l (40 µmol/l) (61). I en senare undersökning rapporterades att 18,2% av ca 30 000 provtagningsplatser hade fluoridnivåer mellan 1,5 och 4 mg/l och att 1,7% hade nivåer  $\geq 4$  mg/l. Höga fluoridnivåer förelåg främst i berggrundvatten, i synnerhet i enskilda bergbore brunnar (69). Livsmedelsverkets gränsvärde för fluorid i vattenledningsvatten är 1,5 mg/l (60).

Vuxna i Sverige beräknades 1981 få i sig i genomsnitt 0,4 mg/dag från maten (t.ex. från grönsaker, fisk och te). Dessutom beräknades 0,3 mg/dag komma från vatten och andra drycker vid låga fluoridhalter ( $\leq 0,2$  mg/l) och 1,5 mg/dag vid en fluoridhalt på 1 mg/l. Det sammanlagda intaget bedömdes ligga under 1 mg/dag för större delen av befolkningen (60).

### **Upptag, biotransformation, utsöndring**

Vätefluorid absorberades till nästan 100% efter inhalation hos råttor som exponerats för 36-176 mg F/m<sup>3</sup>. Förhållandet tycks vara detsamma hos människa (61). Fluorvätesyra har en permeabilitetskoefficient nära vatten mätt i ett lipidmembran bestående av lecitin och kolesterol. Huden och andra vävnader penetreras snabbt genom diffusion av odissocierad vätefluorid och samma systemiska effekter kan uppkomma som vid inhalation (11, 61). Den snabba absorptionen man ser efter hudexponering av fluorvätesyra kan också delvis vara en följd av de korrosiva egenskaperna hos ämnet (61, 80). Data för kvantitativ beräkning av hudupptag saknas (61).

Vid peroral administration av fluorider, t.ex. natriumfluorid, bildas vätefluorid i den sura miljön i magsäcken (80). Nästan allt (99%) existerar som vätefluorid vid pH 1,4 (68).

Efter upptag sker en ökning av fluoridnivån i blod. Fluorid metaboliseras inte, men komplexbildning med t.ex. kalcium och magnesium kan ske. Ämnet distribueras med blodet till alla kroppens organ och binds reversibelt i skelettet, i form av fluoridapatit. Nästan hela kroppens totala fluoridinhåll (99%) finns i skelett och tänder (61). Försök på människa visade att 1 timme efter intravenös injektion av <sup>18</sup>F fanns 40% av den administrerade dosen i extracellulär vätska, 20% hade utsöndrats och 40% hade upptagits i vävnaden (inklusive 2,5% i de röda blodkropparna) (61). Det viktigaste utsöndringsorganet är njurarna och 40-60% av det dagliga fluoridintaget elimineras renalt. Via feces utsöndras 5-10% av det dagliga fluoridintaget (61).

Fluorider kan passera placentabarriären. Det finns en direkt relation mellan moderns och fostrets serumkoncentration (mätt i navelsträngsblod) motsvarande 75% av moderns serumkoncentration. Fluorid upptas i mineraliserade vävnader som ben och tänder hos fostret. Fluorider övergår endast i begränsad omfattning till bröstmjök (61).

### **Biologisk exponeringsmätning**

I studier med olika exponeringsvägar (oralt och inhalation) har man funnit relativt god korrelation mellan fluoridhalten i urin, blod och exponering, både hos experimentellt och yrkesmässigt exponerade (61). Det har rapporterats att urinhalten ökade med 4,6 mg/l (urinhalten mättes efter skift) då fluoridhalten ökade med 1 mg/m<sup>3</sup> vid exponering för vätefluorid från bad med fluorvätesyra (61). Hos aluminiumsmältverksarbetare ökade totalmängden av fluorider i urin under 24 timmar med 3,9 mg/l då fluoridhalten ökade med 1 mg/m<sup>3</sup> (61).

Tyskland har ett biologiskt gränsvärde för oorganiska fluorider och vätefluorid i urin på 4 mg/l (mätt som fluorid efter avslutad exponering/efter skift) (20). Arbetshälsoinstitutet i Finland rekommenderar ett urinprov på morgonen efter två dagar utan exponering eller ett urinprov efter arbetet vid arbetsveckans slut och anger den nivå som inte bör överskridas till 200 µmol/l (3,8 mg/l) i morgonprov och 350 µmol/l (6,6 mg/l) vid mätning vid arbetsveckans slut. Den övre gränsen för yrkesmässigt oexponerade personer anges till 100 µmol/l (1,9 mg/l) (2, 70). Hos yrkesmässigt oexponerade personer är urinhalten av fluorider vanligen ungefär densamma som fluoridhalten i dricksvatten (61).

### **Toxiska effekter**

#### *Effekter på hud, ögon och luftvägar*

Vätefluorid och fluorvätesyra verkar irriterande och etsande på hud, ögon och slemhinnor. I samband med utsläpp och inandning av höga vätefluoridhalter vid olyckor har trakeobronkit, lungödem och lungblödning, ibland med dödlig utgång, rapporterats (61). Frätskador i luftvägarna (och metaboliska störningar) kan uppträda omedelbart eller vara fördröjda (77). NIOSH har angett 30 ppm som en exponeringsnivå som innebär omedelbar fara för liv och hälsa (IDLH, "immediately dangerous to life or health") (23).

Exponering för höga engångsdoser av irriterande ämnen anses kunna ge en astmaliknande sjukdom hos tidigare luftvägsfriska personer, s.k. RADS (Reactive Airways Dysfunction Syndrome). En 26-årig tidigare frisk kvinna exponerades för vätefluorid då hon rengjorde sin toalett med en rostavlägsnande vattenlösning innehållande 8-9% vätefluorid. Sedan hon skrubbat 1,5-2 minuter upplevde hon en brännande känsla i ögon, näsa och mun samt andningssvårigheter. Tillståndet diagnosticerades som RADS och gav bestående besvär i form av andningssvårigheter vid ansträngning (61). S.k. "potroom astma" och andra effekter på luftvägar har rapporterats hos arbetare verksamma vid elektrolytisk framställning av alu-

minium (aluminiumsmältverk). Samband med fluoridexponering har påvisats i flera studier, men eftersom det samtidigt förekommer många andra (irriterande) ämnen, bl.a. svaveldioxid, går det inte att säkert avgöra vilken roll just fluoridföreningar har i uppkomsten av sådana besvär. Någon sensibiliserande mekanism har inte beskrivits (61). Taiwo *et al.* (76) rapporterade att fluorid i gasform (medelxponering) och rökning var oberoende riskfaktorer (multivariat regressionsanalys) för utveckling av läkardiagnosticerad astma hos aluminiumsmältverksarbetare (76). Studien har dock kritiserats med avseende på urval och exponeringsdata (1). Abramson *et al.* (1) påvisade i en relativt ny studie att svaveldioxid kan vara en viktigare orsak än fluorider till åtminstone vissa luftvägseffekter, t.ex. astma, hos smältverksarbetare.

En ökad risk för näsblod rapporterades i en tvärsnittsstudie hos industriarbetare som exponerades för vätefluorid vid en anläggning för flamlödning. Nio personer i den exponerade gruppen (n=31) och 4 personer i kontrollgruppen (n=44) svarade i ett frågeformulär att de nästan dagligen hade blodig rinnsnuva eller blödde näsblod. RR (justerad prevalens) angavs till 3,6 (95% KI 1,1-11,0). För 2 av de 9 vätefluoridexponerade individerna med näsblödning hade problemen uppstått efter 1-3 månaders exponering under sommaren när nivåerna av vätefluorid var låga (hur många i kontrollgruppen som fått näsblödningar under denna tid på året anges ej). Vid undersökning av näslemhinnan med rinoskop (gjordes på 28 exponerade personer) sågs sårskorpor och blodig slemhinna hos 11 personer. Åtta av dessa hade angett problem med näsblod i frågeformuläret. Prevalensen av läkardiagnosticerad astma var nominellt ökad, men ej signifikant i den exponerade gruppen (justerat RR=2,6, 95% KI 0,47-14,5). Luftmätningar visade att koncentrationen av vätefluorid på arbetsplatsen var i genomsnitt 1,0 mg/m<sup>3</sup> (0,8-1,1 mg/m<sup>3</sup>, 2 prov i februari) under vinterperioden (ca 4 månader) och 0,15 mg/m<sup>3</sup> (0,05-0,4 mg/m<sup>3</sup>, 16 prov i maj/juni) under den varmare perioden (ca 8 månader). Författarna angav att även andra irriterande ämnen än vätefluorid fanns i anläggningen, men att koncentrationerna var låga och bedömde därför att effekterna på näslemhinnan orsakades av vätefluorid (26). De flesta fallen med näsblod tycktes vara associerade med den högre koncentrationen som dock baseras på enbart två mätningar. Kriteriegruppen gör bedömningen att orsakssambandet är oklart. Studien, som initierades på grund av att företagshälsovården noterade en ökad förekomst av näsblod bland anställda, gav nätt och jämnt signifikant resultat (och ganska stor osäkerhet i riskestimatet).

I ett kammarförsök exponerades 20 friska försökspersoner för vätefluorid under 1 timme. Deltagarna indelades i tre olika exponeringsgrupper: 0,2-0,6 mg/m<sup>3</sup> (n=9), 0,7-2,4 mg/m<sup>3</sup> (n=7) och 2,5-5,2 mg/m<sup>3</sup> (n=7). De flesta exponerades endast vid ett tillfälle (3 personer vid två tillfällen med tre månaders mellanrum). Två personer hade hösnuva och den ena hade en hög halt av IgE (ej angivet i vilka exponeringsgrupper de två ingick). Symptom från ögon, övre och nedre luftvägar registrerades före, under och efter exponering och graderades från 0 ("no symptoms") till 5 ("most severe") med hjälp av en enkät. Lungfunktionen mättes före och efter exponering. Symptom från övre luftvägarna (klåda/irritation/ömhets i



näsa/svalg) ökade med högre exponering. I gruppen med lägsta exponering upp-gavs lätta symptom hos 4 av 9 ( $p=0,06$ ), i mellangruppen hos 6 av 7 ( $p=0,10$ ) och i den högst exponerade gruppen rapporterade alla försökspersoner symptom (4 hade lätta och 3 hade kraftiga symptom) ( $p=0,02$ ). För symptom från ögon (klåda/irritation, ömhet) och från nedre luftvägar (ömhet, hosta, upphostning, trånghet i bröstet, pipande andning) sågs inga klara dos-responssamband. Nästan alla symptom hade försvunnit 4 timmar efter exponeringen. Ingen förändring av  $FEV_1$  observerades i studien. En liten (signifikant) sänkning av FVC sågs i den lägsta exponeringsgruppen men inte i de övriga grupperna. Fyndet kan därför inte tolkas som en effekt av exponeringen (52). Försökspersonerna var få och de utsattes inte för en noll-exponering för att vänja sig vid kammaren. Det är därför svårt att värdera effekten av den lägsta exponeringen. Den mest sannolika LOAEL i studien har bedömts vara  $0,7-2,4 \text{ mg/m}^3$  (61).

I en senare studie (53) med exponering av försökspersoner ( $n=19$ ) för vätefluorid ( $<0,6$ ,  $0,7-2,4$  och  $2,5-5,2 \text{ mg/m}^3$ ) under 1 timme ökade andelen CD3-positiva celler i den bronkalveolära bronksköljvätskan vid den högsta exponeringen och i den bronkiella delen vid de två högsta exponeringarna. Vid den högsta exponeringen ökade även myeloperoxidase och interleukin-6 i den bronkiella bronksköljvätskan. Resultaten tolkades som uttryck för en inflammatorisk reaktion. Bronnsköljning gjordes 3 veckor före exponering och 23 timmar efter avslutad exponering (53).

Samma författare rapporterade i ett annat försök symptom i övre luftvägarna och tecken på en inflammatorisk reaktion i nässlemhinna vid exponering under 1 timme för  $3,3-3,9 \text{ mg HF/m}^3$  ( $n=10$ ). 7 av 10 friska försökspersoner rapporterade besvär från övre luftvägarna i samband med exponeringen (två personer grad 1, tre personer grad 2, en person grad 3 och en person grad 4). Vid nässköljning påvisades bland annat en successiv ökning av neutrofila granulocyter och totalantal celler. Vidare rapporterades bl.a. påverkan på halterna av  $TNF-\alpha$  och olika eicosanoider. Nässköljning genomfördes omedelbart före exponering, direkt efter exponering samt 1,5 timme efter exponering (54). I en ytterligare studie (55) gjordes bronnsköljning ( $n=10$ ) två timmar efter avslutad exponering ( $3,3-3,9 \text{ mg HF/m}^3$ , 1 timme). Signifikant reduktion av neutrofila granulocyter, lymfocyter och totalantal celler noterades i den bronkalveolära delen (inga signifikanta förändringar i bronkiella delen). Även signifikant minskade koncentrationer av bl.a. interleukin-6 (bronk-alveolär och bronkiell del) och interleukin-8 (endast bronkiell del) rapporterades.  $TNF-\alpha$  upptäcktes inte i något prov och inga signifikanta förändringar visades för analyserade eicosanoider eller antioxidanter. Inga signifikanta förändringar i FVC eller  $FEV_1$  sågs heller. Författarna drog slutsatsen att exponeringen inte resulterade i akut inflammation i lungorna efter 2 timmar och att resultaten indikerade olika tidsförlopp i näsa och lungor för inflammationsutveckling efter exponering för vätefluorid (53, 54, 55).

I en liten kammarstudie exponerades 5 försökspersoner 6 timmar/dag, 5 dagar i veckan under 10-50 dagar för individuellt varierande lufthalter av vätefluorid med medelvärden ( $n=6$ , dvs. för en person gavs 2 medelvärden) på ca  $1,1-3,8 \text{ mg/m}^3$ .

Den försöksperson som hade en medel exponering på ca 1,1 mg/m<sup>3</sup> (variationsvidd 0,7-1,6 mg/m<sup>3</sup>) under 15 dagar uppgav lindrig stickande känsla i ansiktet (hud, ögon), men hade ingen hudrodnad (tabell 1). Vid något högre lufthalter fick alla försökspersoner symptom i form av lätt stickande känsla i hud, ögon och näsa samt hudrodnad och fjällning som vid mild solbränna. Inga effekter i nedre luftvägarna rapporterades (46, 61). Exponering av ögonen för högre koncentrationer leder till rodnad, ödem, fotofobi och nekros i hornhinnan (61).

Fluorvätesyra kan vara starkt etsande vid hudkontakt. Initialt uppkommer lokala frätskador på grund av frisättning av vätejoner. Via andra mekanismer uppkommer sen djupare skador (lokal celldöd, systemtoxicitet) på grund av fluoridjonens förmåga att tränga ner i underliggande vävnader. Detta ger upphov till intensiva smärtor efter en dosberoende latenstid. Koncentrationer >50% (inklusive vattenfri vätefluorid) leder omedelbart till svår smärta och en vitaktig missfärgning av huden. Koncentrationer <20% orsakar nästan ingen akut smärta vid kontakt, men kan ge fördröjd allvarlig skada 12-24 timmar senare. Skador kan uppkomma i djupt liggande vävnader och ben även när den ovanliggande huden inte blir märkbart påverkad (5, 61, 73, 86). Upptag genom huden kan leda till allvarliga, ibland dödliga förgiftningar (tabell 2).

Vid testning med 0,05, 0,1, 0,2 och 1%-ig fluorvätesyra på mushud *in vivo* (effekter på huden utvärderades efter 2 respektive 24 timmar) sågs tecken på lokal inflammation och hos 5/6 djur fokala epiteliära frätskador vid 24 timmars exponering för 1%-ig lösning. Inga frätskador sågs vid 2 timmars exponering för 1%-ig lösning (34). I en annan studie (19) rapporterades att fluorvätesyra var frätande på kaninhud vid lapptestning (okklusion) med 0,01, 0,1, 0,5 och 2%-ig fluorvätesyra under 5-60 minuter (avsköljning med vatten i 30 sekunder). Huden studerades under 4 dygn och ökad incidens djur med hudskador sågs vid alla koncentrationer redan vid 5 minuters applikation (ej dosberoende), medan inga skador sågs vid 1 minuts applikation av 2%-ig lösning (enda testade koncentrationen). I en äldre studie rapporterades ingen synlig hudreaktion vid applikation av ≤4%-ig fluorvätesyra på kaninöra under 5 minuter och efterföljande avsköljning i 15 minuter (43).

Dosberoende irritation påvisades i ett *in vitro* test på hönsägg (HET-CAM, ett *in vitro* alternativ till Draize-test på kaninöga) vid testning av 0,05, 0,1, 0,2 och 1%-ig fluorvätesyra. 0,1, 0,2 och 1%-ig lösning klassificerades som starkt ögonirriterande (34).

Vid provning på kaninöga enligt OECD guideline 405 rapporterades lätt rodnad i ögats bindhinna vid applikation av 0,13%-ig fluorvätesyra, men 0,13%-ig fluorvätesyra ansågs ej vara en primär ögonirritant. 1,06%-ig fluorvätesyra bedömdes vara måttligt ögonirriterande (svullnad, rodnad) och medföra risk för grumling av hornhinnan (ECHA, 2013: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>). I en annan liknande studie uppgavs att 0,2%-ig fluorvätesyra (pH ~1) gav lätt grumling av hornhinnan, mild-måttlig övergående irit och mild-måttlig bindhinneirritation på kanin. 0,5%-ig och 1%-ig fluorvätesyra angavs som frätande (ECHA, 2013: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>).

### *Systemiska effekter*

Vätefluorid har hög akut toxicitet. Dödsfall rapporterades i en studie vid intag av en matsked (15 ml) av en 9%-ig vätefluoridlösning. I ett annat fall avled en person i hjärtsvikt till följd av hjärtmuskeln nekros 12 dagar efter intag av ett halvt snaps-glas med 17,3%-ig fluorvätesyra. Symptom från magtarmkanalen (illamående, kräkningar, buksmärtor, diarré) och systemisk toxicitet kan uppträda snabbt. Tecken på allvarlig systemisk toxicitet efter exponering (vid olika exponerings-sätt) är t.ex. CNS-depression, kramper, hjärtpåverkan/hjärtstillestånd och koma. Rytmrubbningar i hjärtat och hjärtstillestånd anses bero på utveckling av hypokalcemi och/eller hyperkalemi. Akut lungödem kan också ingå i förgiftningsbilden (även utan uppenbar inhalationsexponering). Hjärtpåverkan (och dödsfall) har rapporterats i flera fall efter hudexponering för vätefluorid. I ett fall beskrevs en allvarlig förgiftning med elektrolytrubbningar, bradykardi och hjärtstillestånd (asystoli efter 16 timmar) efter exponering för 20%-ig fluorvätesyra på 3% av hudytan. Huden hade tvättats med vatten och behandlats med kalciumglukonatgel omedelbart efter olyckshändelsen och var endast lindrigt påverkad med första gradens brännskada (11, 25, 61, 83).

Långvarigt högt upptag av fluorid leder till skelettfluoros, som kännetecknas av ökad mineralisering av skelettet, osteoskleros. Skelettförändringarna förefaller vara långsamt, åtminstone delvis, reversibla efter upphörd fluoridexponering. Osteoskleros i sig ger sällan några besvär, men kan leda till benskörhet och en ökad frekvens av frakturer. En samtidig förkalkning av senfästen kan ge smärtor och rörelseinskränkning (61). I en finsk studie (n= 144 627) som undersökte sambandet mellan höftfrakturer och fluoridhalten i dricksvatten rapporterades en signifikant ökad relativ risk bland kvinnor i åldersgruppen 50-65 år i den högst exponerade jämfört med den lägst exponerade gruppen. Det totala intaget i kohorten uppskattades till 0,6-3,7 mg F/dag (inklusive mat och andra fluoridkällor t.ex. tandkräm). Deltagarna delades dock in i grupper efter fluoridkoncentrationen i dricksvatten (61). WHO har dragit slutsatsen att studier från Indien och Kina indikerar en viss ökad risk för skelett påverkan vid ett intag (i huvudsak via mat och dryck) på över 6 mg F/dag. Signifikanta effekter sågs vid intag av 14 mg F/dag (61, 80).

Skelett påverkan hos personer som exponerats yrkesmässigt för vätefluorid specifikt har studerats i liten omfattning. I en äldre studie rapporterades osteosklerotiska förändringar hos en man som arbetat 16 år med framställning av fluorvätesyra. Urinkoncentrationen (24 timmar) angavs till ca 15 mg F/l (81). Många studier över personer yrkesmässigt exponerade för olika fluorider (fluorider i gasform och i partikulär form), t.ex. i samband med aluminiumproduktion, har dock publicerats. Ett flertal äldre studier presenterades i en publikation från 1977 (35). Den sammanfattande bedömningen var att arbetsplatser med lufthalter <2,5 mg F/m<sup>3</sup> (som tidsvägt medelvärde) och urinalter <5 mg F/l inte tycktes orsaka osteoskleros. Däremot var risken för förekomst av påvisbar osteoskleros hög om lufthalten på en arbetsplats var >2,5 mg F/m<sup>3</sup> och/eller urinalter var >9 mg F/l under längre perioder (35, 61). Inga säkra fall av skelettfluoros rapporterades i

en studie över arbetare (n=2066) vid ett kanadensiskt aluminiumsmältverk. Lätta röntgenologiska tecken på ökad skelettdensitet fanns hos några få som hade varit exponerade mer än 10 år (kön anges ej). Det var dock dålig överensstämmelse mellan olika radiologers tolkningar av röntgenbilderna. De högst exponerade arbetarna var exponerade för ca 0,48 mg F/m<sup>3</sup> (personburna mätningar, totala luftburna fluorider dvs. i partikulär form och i gasform) under minst 50% av arbetstiden och i denna grupp uppmättes urinkoncentrationer på 1,9 och 2,7 mg F/l (medelvärden) före och efter skift. Urinkoncentrationer >9 mg F/l efter skift uppgavs inte ha uppmätts hos någon arbetare. Blodprover visade inga tecken på njur-, lever- eller hematopoetisk påverkan (13). I en annan studie relaterades (kliniskt och radiologiskt) skelettala förändringar bland 2258 arbetare i ett polskt aluminiumsmältverk till ett kvalitativt ”exponeringsindex”, räknad på basen av anställningstid och omfattning av gränsvärdesöverstigande nivåer (mätningar visade värden upp till 4 gånger högre än det polska gränsvärdet på 0,5 mg HF/m<sup>3</sup>). Prevalensen av skelettförändringar var positivt korrelerade till ”index av exponeringsår” (kön redovisas ej). Mer uttalade förändringar påvisades bland äldre arbetare (16). I en slovakisk studie rapporterades 14 fall av skelettal fluoros (stadium 1-3). Alla 14 (män) hade arbetat med elektrolytisk produktion av aluminium (8 var pensionerade) och medelxponeringstiden var 17,7 år. Gruppmedelvärdet för urinfluorider var 254,5 µmol/l (ca 4,85 mg F/l) med variationsvidden 32-491 µmol/l (ca 0,6-9,3 mg F/l), medan normalvärdet i regionen var ≤50 µmol/l (≤0,95 mg F/l). Oregelbundna mätningar i produktionslokalen indikerade genomsnittsnivåer i luft på 3,7 mg F/m<sup>3</sup> 1960-1968. Värden mellan 0,16 och 13,7 mg F/m<sup>3</sup> rapporterades för 1987-1989 (8). I en kinesisk fall-kontrollstudie (119 fall, 126 kontroller) över arbetare vid två aluminiumsmältverk undersöktes fluoridexponering, calcitonin-receptorgenpolymorfism och risk för fluoridrelaterade effekter på ben (kinesiska röntgenologiska diagnoskriterier för fluoros). Deltagarna indelades i tre grupper (kön anges ej) baserat på urinfluoridnivåer: < 2 mg/l (låg), 2-4 mg/l (måttlig) respektive >4 mg/l (hög). OR (effekter på ben) var 4,1 (95% KI 1,9, 8,7) och 14,1 (95% KI 6,5, 30,6) för grupper med måttlig och hög exponering jämfört med låg exponering. Personer med "TC/TT"-genotyp i calcitoninreceptorgen (ovanlig genotyp bland asiater) hade en signifikant större risk än de med "CC"-genotyp (vanlig genotyp bland asiater men ovanlig bland kaukasier). Enligt författarna medför "TC/TT"-genotypen en större risk att drabbas av dosberoende fluoridinducerad skelettskada (79).

I en översikt och metaanalys (14) granskades 27 studier som undersökt samband mellan fluoridexponering och kognitiv funktion hos barn. Datasökningen innefattade perioden 1980-2011. De 27 studierna (25 från Kina, 2 från Iran) som inkluderades i metaanalysen hade ”högexponerad” grupp och referensgrupp och för flertalet studerade populationer var exponeringsmättet fluoridhalt i dricksvatten. Fluoridhalten varierade kraftigt i de ”högexponerade” grupperna, medan referensgrupperna hade dricksvattenhalter ≤1,1 mg/l (någon enstaka studie angav högre halt). I nästan alla studier var IQ-poängen hos barn/ungdomar lägre i de ”högexponerade” grupperna än i referensgrupperna. Författarna av översikten angav att till-

gänglig exponeringsinformation inte medger en formell dos-responsanalys och att det även finns andra svagheter i de ingående studierna, men bedömde ändå att dessa data ger stöd åt uppfattningen att ”hög fluoridexponering” kan påverka utvecklingen av hjärna och nervsystem. Författarna kommenterar ej huruvida exponeringen skett via mamman eller om effekterna uppstått vid direkt exponering av barnen. Vid en genomgång av epidemiologiska studier av industrikemikalier identifierades 6 ämnen/ämnesgrupper med neurotoxiska utvecklingseffekter. Fluorid räknades in bland dessa (29). Tidigare hade 6 andra ämnen/ämnesgrupper med neurotoxiska utvecklingseffekter identifierats på samma sätt (29).

Upprepad/långvarig exponering för natriumfluorid genom sondmatning eller via dricksvatten har i djurexperimentella studier rapporterats påverka beteende och kognitiv funktion. Försämrad kognitiv förmåga jämfört med kontrollgrupp (ett test) rapporterades i en studie hos råttor som under 3 månader dagligen sondmatats med 0,5 ml vatten innehållande NaF (100 mg/l). Två veckor innan sondmatningen påbörjades vägde råttorna ca 50 gram och baserat på denna vikt kan dosen beräknas till 1 mg NaF/kg kroppsvikt/dag (0,45 mg F/kg kroppsvikt/dag). (Dricksvattnet uppgavs innehålla <0,07 mg/l NaF, fluoridhalten i födan angavs ej). Histologisk undersökning av hippocampus visade signifikant minskat antal neuroner, jämfört med kontrollgrupp. Vidare rapporterades signifikant ökad nivå av malondialdehyd (markör för lipidperoxidation) och signifikant minskad glutationperoxidasnivå och superoxiddismutasaktivitet i hippocampus. Hos råttor som förutom NaF även fått en analog till ett Ginkgo biloba-extrakt peroralt motverkades effekterna till en del (84). I en kinesisk studie (49) gavs unga möss 0, 2, 5 eller 10 mg NaF/l i dricksvatten (destillerat vatten) under 4 veckor och testades därefter i ett flertal test med avseende på minne/inläring och beteende. I stort sett dosberoende effekter (signifikanta vid de båda högsta dosnivåerna) i form av kognitiv försämring och depressivt beteende påvisades. Djuren i högdosgruppen var mindre rörliga än i övriga grupper och uppvisade tecken på fluoros (ljusgula plack på tänderna). Påverkan på kroppsvikt sågs ej i någon exponeringsgrupp. Fluoridhalten i födan angavs ej i studien. I en annan kinesisk studie (50) fick råttor <0,5 (kontrollgrupp), 5 eller 50 mg NaF/l dricksvatten under 6 månader. Dosberoende försämring sågs i test som mäter minne/inläring (signifikant i både hög- och lågdosgrupp), jämfört med kontrollgrupp. I studien påvisades också dosberoende och signifikant förändrat proteinuttryck i hjärnvävnad (vissa proteiner av betydelse för kognitiv funktion). Fluoridhalten i föda rapporterades ej. I flera andra djurexperimentella studier med upprepad/långvarig exponering för NaF via dricksvatten (t.ex. refs. 4, 33, 39) har försämrad kognitiv funktion setts vid exponeringsnivåer  $\geq 100$  mg/l i dricksvatten. Påverkan på beteende rapporterades vid exponeringsnivåer  $\geq 25$  mg/l i dricksvatten. I dessa studier gavs ej NaF i låga doser till försöksdjuren.

## Genotoxicitet

Få data om vätefluorid har påträffats. Lee *et al.* (47) rapporterade i en översikt att vätefluorid var mutagen i könsceller i ”sex-linked recessive lethal” (SLRL)-test

på bananfluga vid inhalationsexponering. ECHA uppgav att originalstudien var dåligt avrapporterad och att betydelsen (signifikansen) av resultaten ej kan bedömas. ECHA rapporterade vidare att fluorvätesyra (ca 75%-ig) ej var mutagent på bakterier (*Salmonella typhimurium* TA1535, TA100, TA98, TA1537) vid prövning *in vitro* (Ames test) med eller utan metabolisk aktivering (ECHA 2013: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>).

Andra fluorider, framför allt natriumfluorid, förmåga att skada arvsmassan har emellertid testats i stor omfattning i olika system, såväl *in vitro* som *in vivo* (61). Genmutationer har inte påvisats vid test på bakterier *in vitro*, men i cellförsök har mutagena effekter setts framför allt vid höga fluoridkoncentrationer. Kromosomaberrationer och systerkromatidutbyten (SCE) har också påvisats i cellförsök (humanceller, hamsterceller) med natriumfluorid, men bilden är inte entydig. Negativa resultat finns även vid höga doser. Inte heller är bilden entydig när det gäller *in vivo*-studier på mus och råtta. Flertalet studier visar inga effekter (mikrokärnor, SCE, kromosomaberrationer), även efter höga exponeringar, men det finns också rapporter om effekter redan vid måttlig natriumfluorid tillförsel (61).

Få studier har undersökt genotoxiska effekter av fluorider på människa (61). I en kinesisk studie av fluoridexponerade arbetare i fosfatgödningsmedelsproduktion var medelfrekvensen av SCE i perifera blodlymfocyter från 40 arbetare signifikant ökad, jämfört med en matchad kontrollgrupp. Vid produktionen utgick man från fluorid innehållande mineral. Mätdata indikerade att arbetarna främst var exponerade för vätefluorid och kisel tetrafluorid och lufthalterna angavs till 0,5-0,8 mg/m<sup>3</sup>. Närmare detaljer om mätningarna eller information om totala fluoridmängden presenterades dock inte. Även viss exponering för fosfatdimma, ammoniak och svaveldioxid förekom (de två sistnämnda uppgavs kunna ge kromosomaberrationer). I ytterligare en studie över samma arbetare visades en signifikant ökning av både kromosomaberrationer och mikrokärnor i perifera blodlymfocyter, jämfört med kontroller (58, 59, 61). I en studie av postmenopausala kvinnor med osteoporos som fick kalcium och natriummonofluorofosfat (medeldos 23 mg F/dag) under 4,2 år (variationsvidd 1,4-12,6 år) sågs ingen ökning av frekvensen SCE i lymfocyter, jämfört med kontrollgrupp (38). Sambandet mellan fluoridhalt i dricksvatten och frekvensen SCE i lymfocyter har undersökts i några andra studier, men ingen ökning som kunde relateras till fluoridexponeringen konstaterades (61).

Kriteriegruppen har tidigare bedömt att data angående genotoxicitet för fluorider var otillräckliga för en säker bedömning (61).

## **Carcinogenicitet**

Studier om cancer i samband med exponering för vätefluorid har inte påträffats.

I en kohortstudie av danska kryolitarbetare som exponerats för kryolitdamm (medeldammnivåer 30-40 mg/m<sup>3</sup>, beräknades motsvara absorption av 14-70 mg F/dag) och spår av kvarts rapporterades en ökad incidens av bl.a. lung-, larynx- och urinblåsecancer. Många hade troligen varit rökare och livsstilsfaktorer som rökning och alkoholintag skulle kunna förklara ökningen i lung- och larynxcancer,

men bara delvis den ökade förekomsten av urinblåsecancer. Sjutton fall av urinblåsecancer (423 kryolitarbetare (män), period 1943-1987) rapporterades, jämfört med 9,2 förväntade (SIR 1,84, 1,08-2,96). Resultatet tolkades som att yrkesmässig exponering för fluorider kan ha bidragit till den ökade urinblåsecancerincidensen (27). I en uppföljningsstudie (422 kryolitarbetare, period 1943-1999) rapporterades 43 nya cancerfall bl.a. 12 fall av primär lungcancer och 3 blåscancerfall. SIR för blåscancer var 1,67 (95% konfidensintervall 1,02-2,59). Författarna bedömde att dessa nya data stärkte resultaten från den tidigare studien. De betonade att det inte funnits påtaglig exponering (yrkesmässig) för andra kända carcinogener och sammanfattade att fluorid bör betraktas som en möjlig orsak till blåscancer och en bidragande orsak till lungcancer (28). I ett antal epidemiologiska studier av arbetare i aluminiumsmältverk har ökad förekomst av dödlighet från olika typer av cancer, t.ex. lung- och urinblåsecancer, också observerats. På grund av samtidig exponering för andra substanser (t.ex. polyaromatiska kolväten) samt avsaknaden av ett konsistent mönster är det dock vanskligt att koppla riskökningen till fluoridexponering (61).

Vid peroral administration av fluorider, t.ex. natriumfluorid, bildas vätefluorid (80) och relevanta studier refereras här. I åtskilliga studier har man undersökt eventuella samband mellan fluoridexponering via dricksvatten och cancer. Det stora flertalet studier påvisade inga sådana samband (61). Specifikt har betydelsen av fluoridexponering för osteosarkom (speciellt hos barn/ungdomar) studerats. I många studier sågs inga samband mellan icke arbetsrelaterad fluoridexponering (t.ex. via dricksvatten) och risk för osteosarkom (24, 48, 61). I en litteraturöversikt som undersökte möjliga riskfaktorer för bentumörer hos barn och ungdomar rapporterades dock att en positiv korrelation mellan fluorid i dricksvatten och ökad incidens osteosarkom setts i tre ekologiska studier (i en studie specifikt för pojkar) och för all bencancer kombinerat i en studie. Vidare angavs i översikten (24) att det i en fall-kontrollstudie (7) påvisats samband mellan ökad fluoridnivå i dricksvatten och ökad incidens för osteosarkom hos pojkar, men ej hos flickor. Ytterligare data från den senare studien (ej närmare preciserade) har dock inte ansetts ge stöd för ett samband mellan fluorid och osteosarkom (21). I en senare fall-kontrollstudie angav författarna att inget samband mellan fluoridnivå i ben och risk för osteosarkom förelåg (42). Sandhu *et al.* (66) rapporterade att signifikant ökad medelfluoridkoncentration i serum påvisats hos en grupp patienter med osteosarkom, jämfört med två matchade kontrollgrupper (en grupp hade andra typer av bentumörer).

I en djurexperimentell studie från NTP med exponering via dricksvatten (25, 100 eller 175 mg/l NaF, 2 år) rapporterades en liten, ej signifikant ökning av tumörer i benvävnad (osteosarkom) hos hanråttor (0/50, 1/50, 3/80 vs 0/80 hos kontroller, signifikant dos-responstrend). Estimerat totalt fluoridintag (föda, dricksvatten) i grupperna (hanråttor) var ca 0,8, 2,5 och 4,1 mg/kg kroppsvikt/dag. Sambandet mellan fluoridintag och osteosarkom hos hanråttor bedömdes som tveksamt ("equivocal evidence of carcinogenic activity"). Motsvarande fynd gjordes inte bland honråttor eller möss ("no evidence of carcinogenic activity") (61,

80). I en senare NTP-studie rapporterades ingen ökning av osteosarkom vid exponering för natriumfluorid. I studien exponerades hanråttor för 250 mg/l NaF i dricksvatten (ca 4,5 mg F/kg kroppsvikt/dag) under 2 år. Incidensen osteosarkom var 1/49 (extraskelletal form) hos exponerade och 2/49 hos kontroller. Incidensen sarkom i ben var 1/49 i båda grupperna (63). I en studie där råttor av båda könen fick en diet med tillsatt NaF motsvarande 4, 10 respektive 25 mg NaF/kg kroppsvikt/dag (ca 1,8, 4,5 respektive 11,25 mg F/kg kroppsvikt/dag) under upp till 99 veckor påvisades heller ingen signifikant ökad incidens av osteosarkom eller andra bentumörer, eller av andra typer av tumörer (56).

Kriteriegruppen har tidigare bedömt att data angående cancer för fluorider var otillräckliga för en säker bedömning (61). IARC (36) bedömde under 1980-talet att fluorider (oorganiska, använda i dricksvatten) inte går att klassificera vad avser carcinogenicitet för människa (Grupp 3).

## Reproduktionseffekter

Data om reproduktionseffekter vid exponering för vätefluorid saknas i stort sett.

### *Humandata*

En ökad förekomst av spontanaborter beskrevs bland kvinnliga fabriksarbetare inom halvledarindustrin och förutom glykoletrar utföll fluoridföreningar (fluorvätesyra och ammoniumfluorid) som riskfaktorer. Författarna påpekade dock att det visade sambandet kan bero på slump eller att det kan finnas samvarierande oidentifierade ämnen av betydelse (67, 75). Mätningar inom 35 tillverkningsanläggningar i halvledarindustrin (personburen mätning) visade låga genomsnittliga exponeringsnivåer för fluorider, 0,001 mg/m<sup>3</sup> (82). I en fall-kontrollstudie sågs inget samband mellan fluorid i dricksvatten och ökad risk för spontanaborter (3).

Det har uppgivits (61) att ”viss påverkan” på halterna av testosteron, luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) setts bland män som diagnostiserats med skelettal fluoros och som arbetat i kryolitindustri mellan 10 och 25 år (originalstudierna är ryska och inga närmare detaljer föreligger).

### *Djurstudier*

Vid hudapplikation av 2%-ig fluorvätesyra (ocklusivt, avtvättning efter exponering) på kanin under 4 timmar rapporterades ökade fluoridhalter i blod, frätskador på huden och signifikant minskad relativ och absolut testikelvikt. Ingen signifikant påverkan på testikelvikt sågs vid motsvarande exponering under 1 timme. Kroppsvikten var ej signifikant påverkad i någon grupp och inga kliniska tecken på systemisk toxicitet observerades (avlivning skedde efter 4 dygn) (19).

Välgjorda studier som utförts vid FDA (Food and Drug Administration) i USA, med peroral administration av natriumfluorid, var negativa. I studierna (15, 71, 72) gavs NaF i dricksvatten och god kontroll förelåg avseende bakgrunds nivåer av fluorid (destillerat vatten med <0,2 mg/l fluorid, lågfluoriddiet med 8 mg/kg fluorid). Sprando *et al.* (71) rapporterade inga signifikanta och dosrelaterade effekter



på testiklar, spermier och endokrinfunktion eller på kroppsvikt hos hanråttor (flergenerationsstudie, han- och honråttor) när 25, 100, 175 eller 250 mg/l NaF (approximativt 1,5-12 mg F/kg kroppsvikt/dag) gavs under 14 veckor till en föräldrageneration och F<sub>1</sub>-generationen exponerades via mödrarna (i livmoder och under laktation) och direkt via dricksvatten (14 veckor). Kroppsvikt, organvikt (bl.a. reproduktionsorgan), antal spermier i testiklar och serumnivåer av testosteron, LH och FSH bestämdes i alla grupper. Histopatologisk undersökning av testiklar gjordes i kontroll- och högdosgrupper (71). Testiklarna från djur i F<sub>1</sub>-generationen (alla dosgrupper) undersöktes i ytterligare en studie. I stort sett påvisades inga signifikanta effekter vid morfometrisk undersökning av testiklarna (signifikant minskad volym och volymprocent av lymfiskt endotel vid 175 och 250 mg/l) och författarna bedömde att data sammantaget ej indikerade negativ påverkan på testikelstruktur eller spermatogenes vid använda doser (72). Samma författare publicerade senare fertilitetsdata (t.ex. fertilitetsindex, antal producerade kullar) för hanråttor och honråttor som fått NaF i dricksvatten (3-generationsstudie, doser som ovan) och rapporterade ingen indikation på negativ påverkan varken i föräldragenerationen eller F<sub>1</sub>-generationen (15).

I många andra djurexperimentella studier (olika djurslag) med peroral administration (sondmatning, i dricksvatten, i föda) av natriumfluorid i hög eller relativt hög dos har dock effekter på testiklar och spermatogenes rapporterats (51, se även referenser i ref. 23 och 71). Till exempel observerades onormala spermier hos kanin som fått natriumfluorid i destillerat vatten under 18 eller 29 månader. Vid 29 månaders exponering hade spermatogenesen upphört. Dosen var 10 mg NaF/kg kroppsvikt/dag (4,5 mg F/kg bw/dag). Fluoridhalten i föda angavs inte, men fluoridhalten i dricksvatten var <0,5 mg/l (44, 74).

I en nyligen publicerad studie (85) rapporterades effekter på spermatogenesen i ett försök där råttor gavs 25, 50 eller 100 mg/l NaF via dricksvatten (kranvatten) 10 dagar före parning (han- och hondjur), under dräktighet och digivning, och till avkomman under 5 veckor efter avvänjning. Dricksvattnet innehöll <1,0 mg/l fluorid före tillsats av NaF. Fluoridhalten i föda angavs inte. Vid dosnivån 25 mg/l noterades smärre förändringar i testiklarna hos avkomman vid histopatologisk och ultrastrukturell undersökning. Vid 50 och 100 mg/l påvisades allvarliga (dosberoende) förändringar i testiklarna (bl.a. atrofi, skadade spermier, förlust av spermier). Tecken på oxidativ stress undersöktes i testikelhomogenat. Signifikant lägre aktivitet av ett antioxidantenzym (superoxiddismutas) påvisades vid alla doser och signifikant förhöjd nivå av en lipidperoxidationsmarkör (malondialdehyd) sågs vid de båda högre doserna, jämfört med kontrollgrupp. Vid studium av markörer för stress av endoplasmatiskt retikulum i testikelvävnad (m-RNA- och proteinuttryck) noterades signifikant uppreglering vid alla dosnivåer (ej för alla markörer vid 25 mg/l). Genutrycket av inflammationsenzymer (iNOS, COX-2) var vidare signifikant uppreglerat i testiklarna vid alla doser. Uttrycket av cytokiner var också signifikant uppreglerat (TNF- $\alpha$  vid 50 och 100 mg/l, IL-1 $\beta$  vid 25 och 50 mg/l). Aktivering av transkriptionsfaktorn NF- $\kappa$ B, som spelar en viktig roll för att reglera inflammationssvaret noterades vid 50 och 100 mg/l. Författarnas slutsats är att

stress av endoplasmatiskt retikulum och inflammation i testikelvävnad, tillika med oxidativ stress, torde vara orsaker till fluoridinducerad störning av spermatogenesisen och förlust av spermier (85).

I några indiska studier rapporterades effekter på hanrätta redan vid låga exponeringsnivåer. Gupta *et al.* (32) påvisade koncentrationsberoende degenerativa förändringar och hämmad spermatogenes i testiklar (histologisk undersökning) hos hanrätta efter 6 månaders administration av 2, 4 eller 6 mg/l NaF i dricksvatten (destillerat vatten). Antalet könsceller i testikeln (t.ex. Sertoliceller, spermatogonier, sekundära spermatocyter) och mogna Leydigceller var minskat, liksom nivåerna av serumtestosteron. Vidare noterades bl.a. lägre relativ vikt på testiklar och andra könsorgan och minskad spermierörlighet. Alla effekter var dosberoende och signifikanta även i lågdosgruppen. Dosberoende, signifikanta resultat påvisades också vid biokemisk analys (bl.a. för halt av protein, glykogen, kolesterol i testiklar). Dosberoende försämring av fertiliteten uppgavs föreligga, men närmare detaljer saknas. Ingen påverkan på kroppsvikt sågs i någon dosgrupp. Djuren fick standardföda, men fluoridhalten rapporterades ej (32). I en annan studie (64) där 4,5 och 9 mg/l NaF tillsattes dricksvatten (kranvatten) och gavs till hanrätta under 75 dagar (detta uppgavs motsvara 0,7 och 1,3 mg NaF/kg kroppsvikt/dag i referens 23) påvisades signifikant (vid båda dosnivåerna) och dosberoende lägre antal spermier och sämre spermierörlighet/-viabilitet. Dosberoende minskad aktivitet av  $3\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenas ( $3\beta$ -HSD) och  $17\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenas ( $17\beta$ -HSD) i testikeln rapporterades också. Signifikant lägre kroppsvikt sågs hos hanrättor i högdosgruppen. (64). Fluoridhalten i födan angavs ej, kontrollgruppen fick "kranvatten utan NaF". Samma författare undersökte även effekter på spermier och könshormoner hos vuxen avkomma som exponerats via mödrar under dräktighet och digivning. Mödrarna hade fått 4,5 och 9 mg/l natriumfluorid i kranvatten. Bakgrunds-nivån av fluorid var 0,7-1,0 mg/l i dricksvatten (kranvatten) och 0,2-0,3 mg/kg i pelletsdiet. Signifikant och dosberoende minskning av spermierörlighet (ej signifikant vid 4,5 mg/l), spermieviabilitet och antal spermier påvisades. Dosberoende, signifikant minskning av testosteron- och ökning av FSH- och LH-nivåer i serum samt dosberoende, signifikant minskad  $3\beta$ -HSD- och  $17\beta$ -HSD-aktivitet i testikelvävnad sågs också. Vidare uppgavs histologiska förändringar i testiklarna föreligga, men inga data till stöd för detta redovisas. Inga signifikanta skillnader i kroppsvikt förelåg mellan grupperna varken hos mödrar eller avkomma (65). Studierna (32, 64, 65) är svårbedömda. Osäkra effektnivåer (doser angivna som halt i dricksvattnet) tillika med andra svagheter i studierna (t.ex. ofullständigt avrapporterade resultat, ofullständig information om bakgrunds-nivåer av fluorid) gör dock att de inte kan användas för en bedömning av dos-respons-samband.

Data över reproduktions- och utvecklingstoxicitet har sammanfattats i översikten av Ema *et al.* (23) och i ett tidigare underlag från Kriteriegruppen (61). Främst föreligger studier på rättor som fått dricksvatten med tillsatt natriumfluorid (bl.a. i flergenerationsstudier). Ema *et al.* (23) rapporterade att skador i njurarna påvisats hos avkomma vid dosnivån 6 mg NaF/kg kroppsvikt/dag (30 mg/l i dricksvatten).

Födan uppgavs innehålla <4 mg/kg fluorid (23, 41). Vidare rapporterades lägre kroppsvikt samt degenerativa förändringar i hjärtmuskel och lungor hos avkomma vid 10 mg NaF/kg kroppsvikt/dag (50 mg/l i dricksvatten) (23). I äldre råttförsök påvisades inga effekter på skelettet hos avkomma (men däremot hos föräldragenerationen) med 150 mg/l fluorid (som NaF) i dricksvattnet (61). I nyare studier (dosnivåer 25, 100, 175 eller 250 mg/l NaF i dricksvatten) fann man som enda effekt minskad förbening i tungbenet hos avkomma (råtta) vid den högsta dosen (motsvarar 28 mg NaF/kg kroppsvikt/dag). Inga effekter sågs i grupperna med lägre intag (23, 61). I en studie som undersökte den morfologiska utvecklingen hos råttfoster från mödrar som fått  $\leq 250$  mg/l NaF i dricksvatten ( $\leq 25$  mg NaF/kg kroppsvikt/dag) dag 0-20 under dräktighet sågs en ökning av skelettala variationer vid den högsta dosnivån (där mödrarnas kroppsviktsökning var försämrad). I övrigt sågs ingen negativ påverkan på fosterutvecklingen (23, 61). Ingen effekt på fosterutvecklingen rapporterades i en annan studie hos råtta och kanin som fått 300 respektive 400 mg/l i dricksvatten (27 mg och 29 mg NaF/kg kroppsvikt/dag) dag 6-15 respektive dag 6-19 under dräktigheten (23).

Effekter på hjärna studerades i en multigenerationsstudie på råttor med kontinuerlig exponering för natriumfluorid. I försöket fick råttorna dricksvatten (kranvatten) utan fluorid (< 1 mg/l) eller med tillsatt natriumfluorid (100, 200 mg/l) under dräktighet och digivningsperiod, och ungarna sedan samma halter av fluorid i dricksvatten. Djuren fick standardföda, men fluoridhalten angavs ej. Ungarna (3 generationer) studerades vid 1 månads ålder med avseende på minne/inläring och relaterade parametrar. Signifikant (ej helt dosberoende) minskning av sköldkörtelhormoner i serum (fritt T3, fritt T4) påvisades, framför allt i F2- och F3-generationerna. Minskad aktivitet av enzymet acetylkolineras i olika hjärnregioner noterades vidare och effekten blev mer uttalad för varje generation. Vid histopatologisk undersökning av hjärnan rapporterades dosberoende förändringar i olika regioner (bl.a. degeneration av neuroner i hippocampus och tecken på nekrotiska förändringar i hjärnbarken) och effekterna var mest uttalade i tredje generationen. Även tester som indikerade försämring av minne/inläring (båda dosnivåerna) var mest påverkade i den tredje generationen (6). I en annan studie gavs 25, 50 eller 100 mg/l NaF i kranvatten till råttor före, under och efter dräktighet (digivningsperiod) samt därefter till avkomman. Kranvattnet innehöll 0,34 mg F/l före tillsats, fluoridhalt i föda angavs ej. När ungarna var 2 månader gamla studerades olika parametrar för att bedöma hjärnans funktion. Signifikant (alla doser) och i stort sett dosberoende sämre resultat sågs i test som mäter kognitiv funktion. Neurodegenerativa förändringar påvisades i hippocampus vid de båda högsta dosnivåerna. Signifikant minskat glukosutnyttjande i hjärnan påvisades också vid 50 och 100 mg/l. Signifikant påverkan på proteinuttryck av tre funktionella proteiner i hjärnan noterades vid alla dosnivåer. Både kroppsvikt och hjärnvikt var signifikant lägre i 50- och 100-mg/l-grupperna (40).

## Dos-effekt-/dos-responssamband

### *Humandata*

Fluorvätesyra kan vara starkt etsande vid hudkontakt. Dessutom kan skador i underliggande vävnader uppkomma. Koncentrationer >50% (inklusive vattenfri vätefluorid) leder omedelbart till svår smärta och en vitaktig missfärgning av huden. Koncentrationer <20% orsakar nästan ingen akut smärta vid kontakt, men kan ge fördröjd allvarlig skada 12-24 timmar senare. Skador kan uppkomma i djupt liggande vävnader och ben även när den ovanliggande huden inte blir märkbart påverkad (5, 61, 73, 86). Upptag av vätefluorid genom huden kan leda till allvarlig förgiftning och dödsfall (tabell 2). I ett fall uppkom elektrolytrubbningar, bradykardi och hjärtstillestånd efter exponering för 20%-ig fluorvätesyra på 3% av huden. Huden var endast lindrigt påverkad med första gradens brännskada (83).

I samband med utsläpp och inandning av höga vätefluoridhalter vid olyckor har trakeobronkit, lungödem och lungblödning, ibland med dödlig utgång, rapporterats (61). 30 ppm har angetts som en nivå som innebär omedelbar fara för liv och hälsa (23). Akuta effekter i form av en brännande känsla i ögon, näsa och mun samt andningssvårigheter (diagnosticerades som RADS) och bestående besvär i form av andningssvårigheter vid ansträngning rapporterades i ett fall vid exponering för vätefluorid (lufthalter anges ej) i samband med rengöring med vattenlösning innehållande 8-9% vätefluorid (61).

I kontrollerade försök med korttidsexponering för vätefluorid har luftvägsirritation rapporterats. Vid exponeringsnivån 0,7-2,4 mg HF/m<sup>3</sup> uppgav 6 av 7 personer lätta symptom från övre luftvägarna. En ökning av andelen CD3-positiva celler i den bronkiella delen av bronksköljvätskan sågs också. Vid exponeringsnivån 0,2-0,6 mg/m<sup>3</sup> angav 4 av 9 personer lätta symptom från övre luftvägarna (52, 53). Försökspersonerna var få och de utsattes inte för en noll-exponering för att vänja sig vid kammaren. Det är därför svårt att värdera effekten av den lägsta exponeringen. Det mest sannolika LOAEL i studien har bedömts vara 0,7 till 2,4 mg/m<sup>3</sup> (61). En ökad risk för näsblod rapporterades i en tvärsnittsstudie med yrkesexponerade. Genomsnittliga exponeringsnivåer av vätefluorid angavs till 0,15 -1,0 mg/m<sup>3</sup> (26). Studien, som initierades på grund av att företagshälsovården noterat en ökad förekomst av näsblod bland anställda, gav nätt och jämnt signifikant resultat (och ganska stor osäkerhet i riskestimatet). De flesta fallen med näsblod tycktes vara associerade med den högre koncentrationen som dock baseras på enbart två mätningar. Kriteriegruppen bedömer orsakssambandet som oklart. Effekter på människa vid kammarexponering anges i tabell 1.

Vid långtidsexponering för fluorider kan skelettal fluoros (osteoskleros) uppstå. Osteoskleros konstaterades hos en person som arbetat 16 år med framställning av fluorvätesyra. Urinkoncentrationen (24 timmar) angavs till ca 15 mg F/l (81). I en äldre översiktsartikel (35) uppgavs att osteoskleros inte tycktes uppkomma på arbetsplatser med lufthalter <2,5 mg F/m<sup>3</sup> (som tidsvägt medelvärde) och urinalter <5 mg F/l, medan hög risk för påvisbar osteoskleros rapporterades vid lufthalter >2,5 mg F/m<sup>3</sup> och/eller urinalter >9 mg F/l under längre perioder (35, 61). Inga säkra fall av skelettal fluoros, men möjligen lätta röntgenologiska tecken

på ökad skelettdensitet rapporterades hos ett fåtal personer vid ett aluminiumsmältverk som varit exponerade >10 år. De högst exponerade arbetarna var exponerade för ca 0,5 mg F/m<sup>3</sup> under minst 50% av arbetstiden och hade urinkoncentrationer på 1,9 och 2,7 mg F/l (medelvärden) före och efter skift (13). I en annan studie rapporterades 14 fall av skelettal fluoros vid ett aluminiumsmältverk. Gruppmedelvärdet för urinfluorider var 255 µmol F/l med variationsvidd 32-491 µmol F/l (4,85 mg F/l, variationsvidd 0,6-9,3). Oregelbundna mätningar indikerade genomsnittsnivåer i luft på 3,7 mg F/m<sup>3</sup> 1960-1968. Senare rapporterades värden mellan 0,16 och 13,7 mg F/m<sup>3</sup> (8). I en kinesisk studie över arbetare vid två aluminiumsmältverk var risken för fluoridrelaterade effekter på ben (kinesiska diagnoskriterier för fluoros) högre vid urinfluoridnivåer på 2-4 mg/l och >4 mg/l än vid urinfluoridnivåer <2 mg/l (OR 4,1 och 14,1). Polymorfianalyser av calcitoninreceptorgenet förstärkte dos-responssambandet (79).

WHO (80) har dragit slutsatsen att det föreligger viss ökad risk för skelettal påverkan vid ett intag (i huvudsak via mat och dryck) på över 6 mg F/dag. Signifikanta effekter sågs vid intag av 14 mg F/dag. Med dosen 6 mg F/dag som utgångspunkt (antaganden om 100% upptag och inandning av 10 m<sup>3</sup> luft 5 dagar/vecka) kan en luftnivå på 0,8 mg F/m<sup>3</sup> beräknas ge denna dagliga dos. Om motsvarande beräkning görs för dosen 14 mg F/dag fås en lufthalt på 2,0 mg F/m<sup>3</sup> (61). Vid bedömning av hälsoeffekter av fluorider (inklusive vätefluorid) bör dock hänsyn tas till bakgrundsexponering. Livsmedelsverkets gränsvärde för fluorid i vattenledningsvatten är 1,5 mg/l (60). Om man, baserat på data från referens 60, antar att intaget av fluorid från vatten och andra drycker är ca 2,3 mg/dag vid denna halt i dricksvatten och att intaget av fluorid via mat är 0,4 mg/dag får man ett bakgrundsintag på nästan 3 mg F/dag. Risknivån 6 mg F/dag skulle därvid kunna uppnås vid yrkesexponering för omkring 0,4 mg F/m<sup>3</sup>.

I epidemiologiska studier av personer med yrkesmässig fluoridexponering i aluminiumsmältverk har ökning av bl.a. lung- och urinblåsecancer observerats. Dessa data medger dock inga säkra slutsatser bl.a. beroende på samtidig exponering för andra substanser t.ex. polyaromatiska kolväten och avsaknad av ett konsistent mönster (61). Även hos kryolitarbetare (en kohort) utan påtaglig yrkesmässig exponering för andra kända carcinogener har en ökning av bl.a. lungcancer och urinblåsecancer noterats (27, 28). Resultaten indikerade enligt författarna att fluorid kan vara en möjlig orsak till blåscancer och en bidragande orsak till lungcancer (28). Samband avseende fluorid i dricksvatten och cancer har vidare undersökts, men påvisades ej i det stora flertalet studier (27, 61).

Betydelsen av fluoridexponering för osteosarkom specifikt (främst hos barn/ungdomar) har också studerats (7, 21, 24, 42, 61, 66). Några entydiga resultat har ej framkommit.

#### *Djurdata och in vitro studier*

Beträffande effekter på testiklar och spermier hos försöksdjur vid administration av fluorid (NaF) föreligger delvis motsägande resultat och dos-responssambanden är oklara (se nedan). Speciesskillnader och olika administrationsätt (sondmat-

ning, i dricksvatten, i föda etc.) kan vara en del av förklaringen. Men även andra skillnader mellan försöken, bl.a. födans/dricksvattnets sammansättning (t.ex. innehåll av fluorid och näringsämnen som antioxidanter och mineraler), kan ha påverkat resultaten. Samtidig administration av vitamin D och E och kalcium har t.ex. rapporterats motverka negativa effekter av natriumfluorid på bl.a. testiklar och spermier (15, 18, 23, 37, 45, 71, 72).

I välgjorda FDA-studier (15, 71, 72) noterades inga anmärkningsvärda effekter på spermatogenes, fertilitet och relaterade endokrina funktioner hos råtta vid exponering för 25, 100, 175 och 250 mg/l NaF i dricksvatten (approximativt 1,5-12 mg F/kg kroppsvikt/dag). Författarna drog slutsatsen att natriumfluorid inte påverkade reproduktionen vid adekvat näringstillförsel. Flera andra djurexperimentella studier har dock påvisat effekter på testiklar och spermatogenes vid peroral administration av natriumfluorid vid höga eller relativt höga doser (51, se även referenser i ref. 23 och 71). Onormala spermier och upphörd spermatogenes rapporterades t.ex. vid peroral långtidsadministration av 10 mg NaF/kg kroppsvikt/dag (4,5 mg F/kg kroppsvikt/dag) till kanin (44, 74). I en nyligen publicerad studie på råtta rapporterade Zhang *et al.* (85) effekter på spermatogenesen hos avkomman vid administration av 25, 50 eller 100 mg/l NaF via dricksvatten före parning och under dräktighet och digivning, och till avkomman under 5 veckor efter avvänjning. Smärre förändringar i testiklarna påvisades vid 25 mg/l och allvarliga förändringar (atrofi, förlust av spermier) vid de båda högre dosnivåerna. Flera markörer indikerade att fluorid inducerade inflammation och oxidativ stress i testiklarna (85). Effektnivåerna är dock osäkra då doserna endast angetts som halt i dricksvattnet.

Effekter på kognitiv funktion och beteende har rapporterats i ett flertal studier på råtta och mus vid peroral administration av NaF. Försämrad kognitiv förmåga i ett test och tecken på oxidativ stress samt minskat antal neuroner i hippocampus påvisades i en studie på råtta med sondmatning under 3 månader. Dosisnivån var 1 mg NaF/kg kroppsvikt/dag (0,45 mg F/kg kroppsvikt/dag) baserat på ursprungsvikten (84). Effekter på minne/inläring och beteende rapporterades vidare i två kinesiska studier (49, 50) där NaF gavs i dricksvatten till mus respektive råtta i 1 respektive 6 månader. Signifikant försämring noterades i båda studierna vid koncentrationer  $\geq 5$  mg/l. Då doserna har angetts som halt i dricksvatten och vattenintaget och bakgrundsintaget inte har angetts är effektnivåerna osäkra.

Vid administration av natriumfluorid via dricksvatten till råtta har skador i njurarna setts hos avkomma vid dosnivån 6 mg NaF/kg kroppsvikt/dag (30 mg/l i dricksvatten) och lägre kroppsvikt samt degenerativa förändringar i hjärtmuskel och lungor påvisats hos avkomma vid 10 mg NaF/kg kroppsvikt/dag (50 mg/l i dricksvatten) (23). I några andra studier där natriumfluorid gavs i dricksvatten till råtta noterades effekter på avkomma i form av en ökning av skelettala variationer vid 25 mg NaF/kg kroppsvikt/dag (en nivå där mödrarnas kroppsviktsökning var försämrad) och minskad förbening i tungbenet vid 28 mg NaF/kg kroppsvikt/dag (23, 61).

En djurstudie visade en något (ej signifikant) ökad förekomst av osteosarkom hos hanrätta vid långtidsexponering för 175 mg/l NaF i dricksvatten (totalt fluoridintag var ca 4,1 mg F/kg kroppsvikt/dag) (61, 80). I en senare NTP-studie på hanrätta med exponering för 250 mg/l NaF i dricksvatten (ca 4,5 mg F/kg kroppsvikt/dag) under 2 år rapporterades ingen ökning av osteosarkom (63). Ingen signifikant ökad incidens av osteosarkom eller andra bentumörer sågs heller i en långtidsstudie där råttor (båda könen) fick föda med tillsatt NaF motsvarande upp till 11,25 mg F/kg kroppsvikt/dag (56).

Dosberoende irritation påvisades i ett *in vitro* test på hönsägg vid testning av 0,05, 0,1, 0,2 och 1%-ig vattenlösning av vätefluorid. 0,1, 0,2 och 1%-ig lösning klassificerades som starkt ögonirriterande (34).

### **Slutsatser**

Kritisk effekt vid långvarig yrkesmässig exponering för vätefluorid är skelett-påverkan. Beräkningar baserade på intag av fluorider via mat och dryck anger att skelettpåverkan föreligger vid exponering för mellan 6 och 14 mg F/dag. Enligt teoretiska beräkningar kan samma mängd erhållas vid inhalationsexponering vid lufthalter på 0,8-2,0 mg F/m<sup>3</sup> och 8 timmars arbetsdag. Vid yrkesexponering bör hänsyn tas även till bakgrundsexponering. Denna kan bli uppemot 3 mg/dag varför risk för skelettpåverkan kan befaras vid en lufthalt på 0,4 mg F/m<sup>3</sup>.

Den kritiska effekten vid akut och kortare tids luftexponering för vätefluorid är irritation av slemhinnor. Irritationssymptom i övre luftvägarna rapporterades i en kammarstudie vid 0,7-2,4 mg/m<sup>3</sup>. Liksom för andra irriterande ämnen kan en enstaka hög exponering för vätefluorid leda till akut (s.k. RADS) och bestående luftvägsskada (andningssvårigheter vid ansträngning).

Vätefluorid tas lätt upp genom huden. Detta kan leda till djupgående lokal vävnadsskada och systemisk förgiftning. Fall med dödlig utgång har rapporterats.

**Tabell 1.** Några studier som beskriver effekter på människa vid kammarexponering för vätefluorid.

Exponering	Effekter	Ref.
0,2-0,6 mg/m <sup>3</sup> , 1 timme	Lätta symptom från övre luftvägarna hos 4 av 9 (p=0,06).	52
0,7-2,4 mg/m <sup>3</sup> , 1 timme	LOAEL* i studien. Lätta symptom från övre luftvägarna hos 6 av 7 (p=0,10), signifikant ökning av CD3-positiva celler i den bronkiella delen av bronnsköljvätskan.	52, 53
0,7-1,6 mg/m <sup>3</sup> (medel 1,1 mg/m <sup>3</sup> ), 6 tim 5 d/v, 15 d	Exponering av 1 person. Lindrig stickande känsla i ansiktet (hud, ögon), ingen hudrodnad.	46, 61
1,4-4,2 mg/m <sup>3</sup> (medel 2,1 mg/m <sup>3</sup> ), 6 tim, 5 d/v, 25 d	Exponering av 1 person. Lätt stickande känsla i ansiktshud och ögon och svag irritation i näsan, hudrodnad.	46, 61
1,5-3,4 mg/m <sup>3</sup> (medel 2,2 mg/m <sup>3</sup> ), 6 tim, 5 d/v, 30 d	Exponering av 1 person. Lätt stickande känsla i ansiktshud och ögon och svag irritation i näsan, hudrodnad.	46, 61
1,7-4,7 mg/m <sup>3</sup> (medel 2,7 mg/m <sup>3</sup> ), 6 tim, 5 d/v, 10 d	Exponering av 1 person. Lätt stickande känsla i ansiktshud och ögon och svag irritation i näsan, hudrodnad och fjällning.	46, 61
2,2-6,5 mg/m <sup>3</sup> (medel 3,4 mg/m <sup>3</sup> ), 6 tim, 5 d/v, 50 d	Exponering av 1 person. Lätt stickande känsla i ansiktshud och ögon och svag irritation i näsan, hudrodnad och fjällning.	46, 61
2,5-6,3 mg/m <sup>3</sup> (medel 3,8 mg/m <sup>3</sup> ), 6 tim, 5 d/v, 25 d	Exponering av 1 person. Lätt stickande känsla i ansiktshud och ögon och svag irritation i näsan, hudrodnad och fjällning.	46, 61
2,5-5,2 mg/m <sup>3</sup> , 1 timme	Symptom från övre luftvägarna hos 7 av 7 (lätta symptom hos 4 och kraftiga symptom hos 3) (p=0,02). Inflammationssvar: signifikant ökning av CD3-positiva celler i den bronkiella respektive bronkalveolära delen av bronnsköljvätskan, ökning av myeloperoxidase och interleukin-6 i den bronkiella delen av bronnsköljvätskan.	52, 53
3,3-3,9 mg/m <sup>3</sup> , 1 timme	Symptom från övre luftvägarna hos 7 av 10 (lätta symptom hos sex och kraftiga symptom hos en). Inflammationssvar (nässköljvätska): ökning av neutrofila granulocyter och totalantal celler, påverkan på TNF- $\alpha$ och eicosanoider.	54
3,3-3,9 mg/m <sup>3</sup> , 1 timme	Exponering av 10 personer. Inga signifikanta förändringar i FVC eller FEV <sub>1</sub> , ej tecken på akuta inflammatoriska förändringar i lungor.	55

tim = timmar, d = dagar, v = veckor

\* Kriteriegruppen har bedömt 0,7-2,4 mg/m<sup>3</sup> som det mest sannolika LOAEL i referens 52.



**Tabell 2.** Effekter på människa vid hudexponering för vätefluorid.

Mängd på huden	Antal personer	Blodhalter	Effekter	Ref.
Vattenfri vätefluorid, 5% av kroppsytan	1	-	Allvarlig förgiftning, hudskador	9
Vattenfri vätefluorid, 2,5% av kroppsytan	1	Serumfluoridvärde 3 mg/l	Personen avled (förgiftning, hudskador)	78
ca 5 g vattenfri vätefluorid, 2,5% av kroppsytan	1	Blodfluoridvärde 4 och 10 timmar efter olyckan <3 mg/l	Allvarlig förgiftning, hudskador	10
70%-ig fluorvätesyra, över ansikte, bröst, ben och armar	2	-	Båda personerna avled (förgiftning, hudskador)	12
70%-ig fluorvätesyra, 22% av kroppsytan	1	Initialt serumfluoridvärde 6 mg/l	Allvarlig förgiftning, hudskador	30
70%-ig fluorvätesyra, 9-10% av kroppsytan	1	Serumfluoridvärde postmortem 4,17 mg/l	Personen avled (förgiftning, hudskador)	57
70%-ig fluorvätesyra, 8% av kroppsytan	1	Serumfluoridvärde 4 timmar efter olyckan 9,42 mg/l	Personen avled (förgiftning, hudskador)	62
150 ml av 70%-ig fluorvätesyra, 8% av kroppsytan	1	-	Personen avled (förgiftning, hudskador)	31
70%-ig fluorvätesyra, 3,5% av kroppsytan	1	-	Allvarlig förgiftning, hudskador	17
60%-ig fluorvätesyra, 2,5% av kroppsytan	1	Initialt serumfluoridvärde 7,1 mg/l	Allvarlig förgiftning, hudskador	30
20%-ig fluorvätesyra, 3% av kroppsytan	1	-	Allvarlig förgiftning, lätta hudskador	83

Båda händerna och underarmarna (totalt ca 2000 cm<sup>2</sup>) utgör ca 10% av totala hudytan och en hand utgör drygt 2% av totala hudytan (22).

## Potentiella intressekonflikter

Inga potentiella intressekonflikter uppgivna.

## Referenser

1. Abramson MJ, Benke GP, Cui J, de Klerk NH, del Monaco A, Dennekamp M, Fritschi L, Musk AW, Sim MR. Is potroom asthma due more to sulphur dioxide than fluoride? An inception cohort study in the Australian aluminium industry. *Occup Environ Med* 2010;67:679-685.
2. Arbetshälsoinstitutet (Finnish Institute of Occupational Health). *Biomonitoring of exposure to chemicals. Guideline for specimen collection 2013-2014.* [www.ttl.fi/en/work\\_environment/biomonitoring/pages/default.aspx](http://www.ttl.fi/en/work_environment/biomonitoring/pages/default.aspx)
3. Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch Environ Health* 1989;44:283-290.
4. Balaji B, Kumar EP, Kumar A. Evaluation of standardized Bacopa monniera extract in sodium fluoride-induced behavioural, biochemical, and histopathological alterations in mice. *Toxicol Ind Health* 2012;31:18-30.
5. Bartlett D, Muller AA. Dermal exposure to hydrofluoric acid causing significant systemic toxicity. *J Emerg Nurs* 2004;30:371-373.
6. Basha PM, Rai P, Begum S. Fluoride toxicity and status of serum thyroid hormones, brain histopathology, and learning memory in rats: A multigenerational assessment. *Biol Trace Elem Res* 2011;144:1083-1094.
7. Bassin EB, Wypij D, Davis RB, Mittleman MA. Age-specific fluoride exposure in drinking water and osteosarcoma (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17:421-428.
8. Buchancová J, Poláček H, Hudečková H, Murajda L, Osina O, Valachová J. Skeletal fluorosis from the point of view of an occupational exposure to fluorides in former Czechoslovakia. *Interdisc Toxicol* 2008;1:193-197.
9. Buckingham FM. Surgery: A radical approach to severe hydrofluoric acid burns. *J Occup Med* 1988;30:873-874.
10. Burke WJ, Hoegg UR, Phillips RE. Systemic fluoride poisoning resulting from a fluoride skin burn. *J Occup Med* 1973;15:39-41.
11. Caravati EM. Acute hydrofluoric acid exposure. *Am J Emerg Med* 1988;6:143-150.
12. Chan KM, Svancarek WP, Creer M. Fatality due to acute hydrofluoric acid exposure. *Clin Toxicol* 1987;25:333-339.
13. Chan-Yeung M, Wong R, Tan F, Enarson D, Schulzer M, Ostrow D, Knickerbocker J, Subbarao K, Grzybowski S. Epidemiologic health study of workers in an aluminum smelter in Kitimat, B.C. *Arch Environ Health* 1983;38:34-40.
14. Choi AL, Sun G, Zhang Y, Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2012;120:1362-1368.
15. Collins TFX, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME, Bryant MA, Olejnik N, Ames MJ, Rorie JI, Ruggles DI. Multigenerational evaluation of sodium fluoride in rats. *Food Chem Toxicol* 2001;39:601-613.
16. Czerwinski E, Nowak J, Dabrowska D, Skolarczyk A, Kita B, Ksiezyc M. Bone and joint pathology in fluoride-exposed workers. *Arch Environ Health* 1988;43:340-343.
17. Dalamaga M, Karmaniolas K, Nikolaidou A, Papadavid E. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and hypokalemia following hydrofluoric acid chemical injury. *J Burn Care Res* 2008;29:541-543.
18. Das (Sarkar) S, Maiti R, Ghosh D. Management of fluoride induced testicular disorders by calcium and vitamin-E co-administration in the albino rat. *Reprod Toxicol* 2006;22:606-612.

19. Derelanko MJ, Gad SC, Gavigan F, Dunn BJ. Acute dermal toxicity of dilute hydrofluoric acid. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1985;4:73-85.
20. DFG. Deutsche Forschungsgemeinschaft. *List of MAK and BAT values 2013. Report No 49.* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim, 2013.
21. Douglass CW, Joshipura K. Caution needed in fluoride and osteosarcoma. *Cancer Causes Control* 2006;17:481-482.
22. ECETOC. *Examination of a proposed skin notation strategy.* European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Special report no 15. Bryssel, 1998.
23. Ema M, Naya M, Yoshida K, Nagaosa R. Reproductive and developmental toxicity of degradation products of refrigerants in experimental animals. *Reprod Toxicol* 2010;29:1-9.
24. Eyre R, Feltbower RG, Mubwandarikwa E, Eden TOB, McNally RJQ. Review. Epidemiology of bone tumours in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:941-952.
25. Gessner BD, Beller M, Middaugh JP, Whitford GM. Acute fluoride poisoning from a public water system. *N Engl J Med* 1994;330:95-99.
26. Graff P, Bozhkov G, Hedenlöf K, Johannesson O, Flodin U. Epistaxis in a low level hydrogen fluoride exposed industrial staff. *Am J Ind Med* 2009;52:240-245.
27. Grandjean P, Olsen JH, Jensen OM, Juel K. Cancer incidence and mortality in workers exposed to fluoride. *J Natl Ca Inst* 1992;84:1903-1909.
28. Grandjean P, Olsen JH. Extended follow-up of cancer incidence in fluoride-exposed workers. *J Natl Ca Inst* 2004;96:802-803.
29. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* 2014;13:330-338.
30. Greco RJ, Hartford CE, Haith LR, Patton ML. Hydrofluoric acid-induced hypocalcemia. *J Trauma* 1988;28:1593-1596.
31. Gubbay AD, Fitzpatrick RI. Dermal hydrofluoric acid burns resulting in death. *Aust NZ J Surg* 1997;67:304-306.
32. Gupta RS, Khan TI, Agrawal D, Kachhawa JBS. The toxic effects of sodium fluoride on the reproductive system of male rats. *Toxicol Ind Health* 2007;23:507-513.
33. Han H, Du W, Zhou B, Zhang W, Xu G, Niu R, Sun Z. Effects of chronic fluoride exposure on object recognition memory and m-RNA expression of SNARE complex in hippocampus of male mice. *Biol Trace Elem Res* 2014;158:58-64.
34. Hjortsjö C, Saxegaard E, Young A, Dahl JE. *In vivo* and *in vitro* irritation testing of low concentrations of hydrofluoric acid. *Acta Odontol Scand* 2009;67:360-365.
35. Hodge HC, Smith FA. Occupational fluoride exposure. *J Occup Med* 1977;19:12-39.
36. IARC. Fluorides (inorganic, used in drinking-water). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans*, Suppl 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1987;Suppl 7:208-210.
37. Izquierdo-Vega JA, Sánchez-Gutiérrez M, del Razo LM. NADPH oxidase participates in the oxidative damage caused by fluoride in rat spermatozoa. Protective role of  $\alpha$ -tocopherol. *J Appl Toxicol* 2011;31:579-588.
38. Jackson R, Kelly S, Noblitt T, Zhang W, Dunipace A, Li Y, Stookey G, Katz B, Brizendine E, Farley S, Baylink D. The effect of fluoride therapy on blood chemistry parameters in osteoporotic females. *Bone Mineral* 1994;27:13-23.
39. Jetti R, Raghuveer CV, Mallikarjuna RC. Protective effect of ascorbic acid and Ginkgo biloba against learning and memory deficits caused by fluoride. *Toxicol Ind Health* 2013;1-5. DOI: 10.1177/0748233713498460
40. Jiang C, Zhang S, Liu H, Guan Z, Zeng Q, Zhang C, Lei R, Xia T, Wang Z, Yang L, Chen Y, Wu X, Zhang X, Cui Y, Yu L, Wang A. Low glucose utilization and neurodegenerative changes caused by sodium fluoride exposure in rat's developmental brain. *Neuromol Med* 2014;16:94-105.

41. Karaoz E, Oncu M, Gulle K, Kanter M, Gultekin F, Karaoz S, Mumcu E. Effect of chronic fluorosis on lipid peroxidation and histology of kidney tissues in first- and second-generation rats. *Biol Trace Element Res* 2004;102:199-208.
42. Kim FM, Hayes C, Williams PL, Whitford GM, Joshipura KJ, Hoover RN, Douglass CW, National osteosarcoma etiology group. An assessment of bone fluoride and osteosarcoma. *J Dent Res* 2011;90:1171-1176.
43. Klauder JV, Shelanski L, Gabriel K. Industrial uses of compounds of fluorine and oxalic acid. *AMA Arch Ind Health* 1955;12:412-419.
44. Kumar A, Susheela AK. Ultrastructural studies of spermiogenesis in rabbit exposed to chronic fluoride toxicity. *Int J Fert* 1994;39:164-171.
45. Kumar N, Sood S, Arora B, Singh M, Beena, Roy PS. To study the effect of vitamin D and E on sodium-fluoride-induced toxicity in reproductive functions of male rabbits. *Toxicol Int* 2012;19:182-187.
46. Largent EJ. The metabolism of fluorides in man. *AMA Arch Ind Health* 1960;21:318-323.
47. Lee WR, Abrahamson S, Valencia R, von Halle ES, Würgler FE, Zimmering S. The sex-linked recessive lethal test for mutagenesis in *Drosophila Melanogaster*. *Mutat Res* 1983;123:183-279.
48. Levy M, Leclerc BS. Fluoride in drinking water and osteosarcoma incidence rates in the continental United States among children and adolescents. *Cancer Epidemiol* 2012;36:e83-e88.
49. Liu F, Ma J, Zhang H, Liu P, Liu YP, Xing B, Dang YH. Fluoride exposure during development affects both cognition and emotion in mice. *Phys Behav* 2014;124:1-7.
50. Liu YJ, Gao Q, Wu CX, Guan ZZ. Alterations of nAChRs and ERK1/2 in the brains of rats with chronic fluorosis and their connections with the decreased capacity of learning and memory. *Toxicol Lett* 2010;192:324-329.
51. Lu Z, Wang S, Sun Z, Niu R, Wang J. In vivo influence of sodium fluoride on sperm chemotaxis in male mice. *Arch Toxicol* 2014;88:533-539.
52. Lund K, Ekstrand J, Boe J, Sørstrand P, Kongerud J. Exposure to hydrogen fluoride: an experimental study in humans of concentrations of fluoride in plasma, symptoms, and lung function. *Occup Environ Med* 1997;54:32-37.
53. Lund K, Refsnes M, Sandstrøm T, Sørstrand P, Schwarze P, Boe J, Kongerud J. Increased CD3 positive cells in bronchoalveolar lavage fluid after hydrogen fluoride inhalation. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:326-334.
54. Lund K, Refsnes M, Ramis I, Dunster C, Boe J, Schwarze PE, Skovlund E. Human exposure to hydrogen fluoride induces acute neutrophilic, eicosanoid, and antioxidant changes in nasal lavage fluid. *Inhal Toxicol* 2002;14:119-132.
55. Lund K, Dunster C, Ramis I, Sandström T, Kelly FJ, Sørstrand P, Schwarze P, Skovlund E, Boe J, Kongerud J, Refsnes M. Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage fluid from human volunteers 2 hours after hydrogen fluoride exposure. *Hum Exper Toxicol* 2005;24:101-108.
56. Maurer JK, Cheng MC, Boysen BG, Anderson RL. Two-year carcinogenicity study of sodium fluoride in rats. *J Natl Ca Inst* 1990;82:1118-1126.
57. Mayer TG, Gross PL. Fatal systemic fluorosis due to hydrofluoric acid burns. *Ann Emerg Med* 1985;14:149-153.
58. Meng Z, Meng H, Cao X. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of workers at a phosphate fertilizer factory. *Mutat Res* 1995;334:243-246.
59. Meng Z, Zhang B. Chromosomal aberrations and micronuclei in lymphocytes of workers at a phosphate fertilizer factory. *Mutat Res* 1997;393:283-288.
60. Miljöhälsorapport. Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet; Socialstyrelsen. *Miljöhälsorapport 2009*:113-131. <http://ki.se/sites/default/files/mhr2009.pdf> (2014-06-13).

61. Montelius J (red). Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. Fluorväte, aluminiumfluorid, ammoniumtrifluorid, kalciumfluorid, kaliumfluorid, natriumfluorid. *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden, 26*. Arbete och Hälsa 2005;16:1-35. Göteborgs Universitet.
62. Mullett T, Zoeller T, Bingham H, Pepine CJ, Prida XE, Castenholz R, Kirby R. Fatal hydrofluoric acid cutaneous exposure with refractory ventricular fibrillation. *J Burn Care Rehabil* 1987;8:216-219.
63. NTP (National Toxicology Program). *Supplemental 2-Year Sodium Fluoride Male Rat Study*. Available on NTP website 2013-06-12: <http://ntp.niehs.nih.gov/go/16389>.
64. Pushpalatha T, Srinivas M, Reddy PS. Exposure to high fluoride concentration in drinking water will affect spermatogenesis and steroidogenesis in male albino rats. *BioMetals* 2005;18:207-212.
65. Reddy PS, Pushpalatha T, Reddy PS. Suppression of male reproduction in rats after exposure to sodium fluoride during early stages of development. *Naturwissenschaften* 2007;94:607-611.
66. Sandhu R, Lal H, Kundu ZS, Kharb S. Serum fluoride and sialic acid levels in osteosarcoma. *Biol Trace Elem Res* 2011;144:1-5.
67. Schenker MB, Gold EB, Beaumont JJ, Eskenazi B, Hammond SK, Lasley BL, McCurdy SA, Samuels SJ, Saiki CL, Swan SH. Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry. *Am J Ind Med* 1995;28:639-659.
68. Selmer-Hansen P, Ekstrand K. Fluorvätesyrans effekter på biologisk vävnad. *Tandläkartidningen* 2013;105:70-73.
69. SGU. Sveriges geologiska undersökning. *Bedömningsgrunder för grundvatten*. SGU-rapport 2013:01.
70. Sjögren B. Hälsoeffekter av gaser och partiklar bildade vid svetsning - *Kunskapssammanställning. Rapport 2013:5*. Arbetsmiljöverket, 2013. [www.av.se/publikationer/rapporter/](http://www.av.se/publikationer/rapporter/)
71. Sprando RL, Collins TFX, Black TN, Rorie J, Ames MJ, O'Donnell M. Testing the potential of sodium fluoride to affect spermatogenesis in the rat. *Food Chem Toxicol* 1997;35:881-890.
72. Sprando RL, Collins TFX, Black T, Olejnik N, Rorie J. Testing the potential of sodium fluoride to affect spermatogenesis: a morphometric study. *Food Chem Toxicol* 1998;36:1117-1124.
73. Stuke LE, Arnoldo BD, Hunt JL, Purdue GF. Hydrofluoric acid burns: a 15-year experience. *J Burn Care Res* 2008;29:893-896.
74. Susheela AK, Kumar A. A study of the effect of high concentrations of fluoride on the reproductive organs of male rabbits, using light and scanning electron microscope. *J Reprod Fert* 1991;92:353-360.
75. Swan SH, Beaumont JJ, Hammond SK, vonBehren J, Green RS, Hallock MF, Woskie SR, Hines CJ, Schenker MB. Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the semiconductor health study: agent-level analysis. *Am J Ind Med* 1995;28:751-769.
76. Taiwo OA, Sircar KD, Slade MD, Cantley LF, Vegso SJ, Rabinowitz PM, Fiellin MG, Cullen MR. Incidence of asthma among aluminum workers. *JOEM* 2006;48:275-282.
77. Teitelbaum DT. The halogens. In: Bingham E, Cohns B, Powell CH eds. *Patty's Toxicology* 5<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons Inc. 2001;3:731-825.
78. Tepperman PB. Fatality due to acute systemic fluoride poisoning following a hydrofluoric acid skin burn. *J Occup Med* 1980;22:691-692.
79. Tu J, Liu K, Song Y, Zhang Y, Cui C, Lu C. Interactive effect of fluoride burden with calcitonin receptor gene polymorphisms on the risk of F bone injury. *Int Arch Occup Environ Health* 2011;84:533-538.

80. WHO, IPCS. Fluorides. *Environmental Health Criteria 227*. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, 2002: 268 pp
81. Wilkie J. Two cases of fluorine osteosclerosis. *Br J Radiol* 1940;13:213-217.
82. Woskie SR, Hammond SK, Hines CJ, Hallock MF, Kenyon E, Schenker MB. Personal fluoride and solvent exposures, and their determinants, in semiconductor manufacturing. *Appl Occupat Environ Hyg* 2000;15:354-361.
83. Wu ML, Deng JF, Fan JS. Survival after hypocalcemia, hypomagnesemia, hypokalemia and cardiac arrest following mild hydrofluoric acid burn. *Clin Toxicol* 2010;48:953-955.
84. Zhang C, Ren C, Chen H, Geng R, Fan H, Zhao H, Guo K, Geng D. The analog of Ginkgo biloba extract 761 is a protective factor of cognitive impairment induced by chronic fluorosis. *Biol Trace Elem Res* 2013;153:229-236.
85. Zhang S, Jiang C, Liu H, Guan Z, Zeng Q, Zhang C, Lei R, Xia T, Gao H, Yang L, Chen Y, Wu X, Zhang X, Cui Y, Yu L, Wang Z, Wang A. Fluoride-elicited developmental testicular toxicity in rats: Roles of endoplasmic reticulum stress and inflammatory response. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;271:206-215.
86. Öberg M, Sjögren B, Boman A, Johanson G. *Kunskapsöversikt. Spolvätskor för behandling av akut exponering för fluorvätesyra och andra starka syror och baser*. Arbetsmiljöverket Rapport 2010:6.

## Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

### N,N-Dimetylformamid

**2014-12-10**

Detta underlag baserar sig i huvudsak på ett SCOEL-dokument från 2006 (33). Kompletterande datasökningar har gjorts i PubMed t.o.m. mars 2014. Underlaget uppdaterar ett tidigare vetenskapligt underlag som publicerades i Arbete och Hälsa 1983 (37).

#### **Kemisk-fysikaliska data och förekomst**

CAS nr	68-12-2
Synonymer	DMF, formyldimetylamid, N,N-dimetylmyrsyraamid
Strukturformel	$\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{-CHO}$
Molekylvikt	73,09
Smältpunkt	-60,5 °C
Kokpunkt	153 °C
Ångtryck	0,35 kPa (20 °C)
Densitet	0,944 g/cm <sup>3</sup>
Log K <sub>oktanol/vatten</sub>	-1,01
Omvandlingsfaktorer	1 ppm=3,03 mg/m <sup>3</sup> ; 1 mg/m <sup>3</sup> =0,33 ppm

N,N-Dimetylformamid (DMF) är en färglös, brännbar, polär och hygroskopisk vätska med fiskliknande, stickande lukt. Den är blandbar med vatten och med många lipofila lösningsmedel (33, 37). DMF används främst som lösningsmedel vid syntes av finkemikalier, i polyakrylonitrilfiberproduktion, vid polyuretanbeläggning och i elektronikindustri. DMF används också bl.a. vid rengöring och vid flera former av ytbeläggning t.ex. lackering. Det kan vidare ingå som lösningsmedel i växtskyddsmedel (33).

#### **Upptag, biotransformation, utsöndring**

DMF tas lätt upp via hud, luftvägar och mag-tarmkanal (33). I en studie exponerades 13 försökspersoner för DMF-ånga via lungor respektive hud under 4 timmar. Vid inhalationsförsöket satt försökspersonerna utanför exponeringskammaren och andades in luft från kammaren. Medellufthalten av DMF var 7,1 ppm. Vid hudexponeringsförsöket satt personerna inne i kammaren (90% av hudytan bar) och andades in frisk luft utifrån. DMF-halten i kammaren var då

6,2 ppm. Upptaget via hud beräknades till mellan 22% och 71% (medelvärde 40%, n=13) av det totala upptaget vid helkroppsexponering (hud och inhalation). Beräkningarna baserade sig på urinutsöndring av metaboliten N-metylformamid (NMF) (28). I en mindre studie där försökspersoner exponerades för 17 ppm DMF-ånga (50 mg/m<sup>3</sup>, 4 timmar) rapporterades att hudupptaget var beroende av luftfuktighet och omgivningstemperatur och utgjorde 13-36% av totala upptaget (teoretiska beräkningar baserade på urinutsöndring av metaboliten N-(hydroximetil)-N-metylformamid, HMMF) (27). Hudupptaget av DMF-ånga är således betydande och i paritet med andra amfifila lösningsmedel som N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), dimetylacetamid och glykoletrar och avsevärt större än för opolära lösningsmedelsångor (30). DMF som vätska har mycket hög permeabilitet genom hud. Penetrationshastigheten (flux) vid ett *in vivo* försök angavs till 9,4 mg/cm<sup>2</sup>/timme (17). Om ECETOC-kriterier för hudmärkning (8) tillämpas, dvs. exponering av 2000 cm<sup>2</sup> hud (motsvarar händerna och underarmarna) under 1 timme, blir den absorberade dosen via hud 18 800 mg, vilket avsevärt överstiger den dos som upptas vid inhalationsexponering vid nuvarande svenska nivågränsvärdet 10 ppm eller 30 mg/m<sup>3</sup> (150 mg/dag om man antar inhalation av 10 m<sup>3</sup> luft under 8 timmar och 50% upptag).

Efter upptag distribueras DMF likformigt i kroppen, metaboliseras huvudsakligen i levern och utsöndras snabbt som metaboliter i urin. Främst metaboliseras DMF till N-(hydroximetil)-N-metylformamid (HMMF), som är den huvudsakliga urinmetaboliten. HMMF kan hydrolyseras till N-metylformamid (NMF). NMF kan i sin tur bilda N-(hydroximetil)formamid (HMF) genom N-metylhydroxylering och vidare hydrolyseras till formamid (33). En alternativ metabolismväg för NMF är oxidation av formylgruppen och konjugering med glutation, vilket ger N-acetyl-S-(N-metylkarbamoyl)cystein (AMCC; urinmetabolit). En reaktiv intermediär, vilken förmodas vara orsak till de levertoxiska effekterna av DMF, bildas via denna metabolismväg (1, 33). Data indikerar att DMF metaboliseras till AMCC i högre grad hos människa än hos försöksdjur (26, 33). Hos 10 försökspersoner som exponerats för 60 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm) DMF under 8 timmar beräknades dosen som absorberats genom inhalation (hudupptag beaktades ej) till 28-60 µmol DMF/kg kroppsvikt (2-4,4 mg/kg kroppsvikt). Mätning i urin visade att 16,1-48,7% hade utsöndrats som HMMF, 8,3-23,9% som formamid och 9,7-22,8% som AMCC (inom 72 timmar). Vid injektion i bukhålan av DMF (0,1-7 mmol/kg kroppsvikt) på försöksdjur var utsöndringen i urin av HMMF respektive formamid 8,4-47,3% (ökade med dosen) respektive 7,9-37,5% (minskade med dosen), medan utsöndringen av AMCC bara var 1,1-5,2% (26).

Vid försök på människa (4 timmars exponering) var den biologiska halveringstiden för NMF i urin 4,75±1,63 timmar vid dermal helkroppsexponering (medel-exponering 6,2 ppm DMF) och 2,42±0,63 timmar vid exponering via inhalation (medel-exponering 7,1 ppm DMF) (28). Halveringstiden för AMCC har uppgivits till 23 timmar (33).

Det föreligger en metabolisk interaktion mellan DMF och alkohol (9, 33). Etanol och troligen metaboliten acetaldehyd hämmar metabolismen av DMF och



omvänt hämmar DMF metabolismen av etanol och acetaldehyd. DMF kan hämma enzymerna alkoholdehydrogenas och aldehyddehydrogenas, vilket leder till en ansamling av acetaldehyd (alkoholintolerans). En medfödd skillnad i känslighet för alkohol föreligger mellan olika populationer beroende på genetisk polymorfism för enzymerna alkoholdehydrogenas och aldehyddehydrogenas. Ca 5% av européerna och upp till 90% i asiatiska folkgrupper har en på så sätt ökad känslighet för alkohol (33).

DMF och metaboliter (HMMF, NMF) passerar placentabarriären och går över i modersmjölk. Lika höga koncentrationer kan föreligga i foster och i mjölk som i moderns blod (31).

### **Biologisk monitoring**

Urinmetaboliterna NMF (summan av HMMF och NMF bestäms) och AMCC kan användas för biologisk monitoring (1, 33). NMF kan användas som index för daglig exponering och AMCC, som har längre halveringstid, kan mätas i urinprov i slutet av arbetsveckan. Tillgängliga data anger att 5 ppm DMF i luft kan motsvara 9-25 mg NMF/l urin (genomsnitt ca 15 mg NMF/l). Ett värde (efter skift) på ca 15 mg NMF/l urin kan alltså motsvara ett 8 timmars tidsvägt medelvärde på 5 ppm. Data över AMCC är mer osäkra varför ett kvantitativt biologiskt gränsvärde ej kan baseras på denna metabolit (33). ACGIH (1) har ett semikvantitativt gränsvärde för AMCC i urin på 40 mg/l.

### **Toxiska effekter**

#### *Humandata*

Det primära målorganet vid yrkesmässig exponering för DMF är levern. Symptom från bl.a. mag-tarmkanalen (illamående, diarré, kräkningar, buksmärtor) och gulsot, avmagring och inkoordination har rapporterats. Påverkan både på leverns morfologi och funktion med en ökning av leverenzymerna (ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT, alkaliska fosfataser) i serum har också observerats. Dessutom har alkoholintolerans (på grund av hämning av alkoholnedbrytande enzymer i levern) uttryckt som ansiktsrodnad, yrsel, illamående och trånghet i bröstet noterats hos DMF-exponerade arbetare. Alkoholintolerans har vanligen setts efter arbetet och även om endast små mängder alkohol intagits (33).

I en kinesisk studie (13) undersöktes olika markörer för DMF-exponering och leverskada (ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT; parametrar för leverfibros/levercirros) hos 79 arbetare vid en anläggning för framställning av syntetiskt läder. Individerna som var bärare av hepatit B-virus och personer med en uppgiven alkoholkonsumtion >50 g/dag ingick ej i studien. Arbetarna bar långärmade kläder och ”impermeabla handskar”, men ingen typ av andningsskydd. Individerna indelades i 3 grupper baserat på beräknat 8-timmars tidsvägt medelvärde (TWA) av DMF i luft (48 provtagningsstationer) och korrelationen mellan lufthalt av DMF, mått på intern exponering och leverfunktionstester studerades. Lågexponerad grupp hade TWA

<2,55 mg/m<sup>3</sup> (<0,8 ppm), medelxponerad grupp hade TWA mellan 9,04 och 19,5 mg/m<sup>3</sup> (ca 3-6,4 ppm) och högexponerad grupp hade TWA omkring 36 mg/m<sup>3</sup> (ca 11,9 ppm). Signifikant och dosberoende ökning av gruppmedelvärdet (geometriskt medelvärde) för DMF-, NMF- och AMCC-koncentrationer i urin påvisades i medel- och högexponerad grupp jämfört med lågexponerad grupp. Gruppmedelvärdet var 1,80, 9,61 respektive 26,47 mg/g kreatinin för NMF med stora variationer inom grupperna. Gruppmedelvärden (variationsvidd) för AMCC var 4,25 (ej detekterbart-8,8), 25,35 (2,9-41,6) respektive 45,46 (7,4-145,7) mg/g kreatinin. Ingen signifikant skillnad mellan grupperna observerades för parametrar avseende leverfunktion. En ej signifikant dosberoende procentuell ökning av individer med förhöjda värden på ASAT och ALAT noterades dock (tabell 1). När arbetarna istället indelades i grupper efter NMF- och AMCC-halt i urinen dvs. <15 eller ≥15 mg/g kreatinin (NMF) respektive <40 eller ≥40 mg/g kreatinin (AMCC) rapporterades en signifikant ökning av antal individer med förhöjda värden på leverenzymmer och andra markörer för leverskada (ASAT, ALAT, γ-GT, hyaluronidas, totala gallsyror) vid AMCC ≥40 mg/g kreatinin. Författarna bedömde att AMCC i urin kan vara en bra biomarkör för att bedöma (och undvika) hälsorisker vid DMF-exponering (13).

Flera andra studier har gjorts över asiatiska populationer (tabell 1). Wang *et al.* (38) indelade arbetare vid en fabrik med produktion av konstläder i tre exponeringskategorier (exponeringsindex) baserat på uppskattad DMF-exponering (10-minuters luftprover togs; n=11). I den högst exponerade gruppen hade man oftare direkt hudkontakt med DMF än i de övriga grupperna och exponerades för högre lufthalter (25-60 ppm). Smärta i övre delen av buken var vanligare (ej signifikant ökat) i den högst exponerade gruppen. Signifikant samband mellan högre prevalens av onormal leverfunktion (förhöjt värde på ALAT) och ett högre exponeringsindex rapporterades vidare. OR var 6,16 (95% KI 1,53-24,79, p-värde 0,01) för den högst exponerade gruppen (logistisk regressionsanalys). För mellangruppen var OR 1,23 (0,31-4,81). Gruppmedelvärdet för ALAT ökade också med ökat exponeringsindex bland arbetare med normala ALAT-värden (<35 IU/l). Lägre konsumtion av alkohol rapporterades vidare med ökad exponering. Förhöjda kreatininfosfokinas(CPK)-nivåer (ökade med exponeringsindex) noterades, men det är oklart om något samband med exponeringen förelåg (38). Oexponerad kontrollgrupp saknas i studien och effekter hos arbetare exponerade för DMF-halter <10 ppm kan därför inte utvärderas (33).

Även Luo *et al.* (21) rapporterade ökad prevalens av onormala (förhöjda) leverenzymmer (tabell 1). Studien innefattade taiwanesiska arbetare i en fabrik med produktion av konstläder, kretskort och epoxiharts. OR justerat för hepatit B-virus, alkohol, BMI, kön, anställningens längd, epiklorhydrin och toluen var 2,93 (95% KI 1,27-6,8) för en grupp personer exponerade för >10 ppm DMF (medel 24,6 ppm), jämfört med en lågexponerad grupp med exponering för <5 ppm (medel 2,9 ppm). Signifikant linjär trend förelåg för DMF-exponering och prevalens av onormala värden på leverenzymmer (p=0,006). För 35 av 47 personer med onormala värden på leverenzymmer gjordes ultrasonografi för att bedöma

**Tabell 1.** Effekter av DMF-exponering på asiatiska arbetare (bearbetad från referens 33 och med några senare publicerade studier).

Antal personer	Lufthalt i ppm medel±SD (variationsvidd)	NMF i urin	Resultat	Ref.
17 arbetare	DMF: 0,4 toluen: 0,12 8-h TWA, personburet (+ buller: 72,8 dBA)	-		5 <sup>2</sup>
15 arbetare	DMF: 2,5 toluen: 3,3 8-h TWA, personburet (+ buller: 75,2 dBA)	-	Signifikant högre systoliskt tryck (i vila) vs lågexponerad grupp, justerat OR vs lågexponerad grupp 7,9 (0,9-66,3) för högt blodtryck.	
9 arbetare	upp till 5,13 TWA för morgon- eller eftermiddagsskift (5 olika dagar), personburet	0,4-19,56 mg/d	Inga effekter på leverenzymerna (ALAT, ASAT, AP, γ-GT) <sup>1</sup> , möjligen viss alkoholintolerans hos några.	41
10 arbetare	2,5-10,4 (GM) TWA, personburet, morgon- och eftermiddagsskift	24,7±5,4 mg/g kreat. <sup>1</sup>	Inga effekter på leverenzymerna (ALAT, ASAT, AP) <sup>1</sup> .	32
143 kontroller	-	-	Alkoholintolerans hos 10/40 män.	2
207 arbetare (=hel grupp exponerad för enbart DMF)	4,5 (AM), 1,8 (GM) 8-h TWA, personburet, 6-45 mätningar/arbetsplats	-	Inga signifikanta effekter på leverenzymerna, ökad prevalens av t.ex. irritations-symptom och symptom från mag-tarmkanalen (dosrelaterad/i stort sett dosrelaterad ökning av t.ex. dimsyn, kräkningar, buksmärtor, yrsel, ögonirritation och näsirritation).	
59 arbetare (subgrupp 1)	0,2 (AM), 0,1 (GM)	-	Alkoholintolerans: <u>Subgrupp 1:</u> alkoholintolerans hos 2/11 män.	
23 arbetare (subgrupp 1)	0,4 (AM), 0,3 (GM)	-	Individuella exponeringsdata: 0,1-1,9 ppm: alkoholintolerans hos 1/7 män.	
17 arbetare (subgrupp 1)	0,7 (AM), 0,6 (GM)	-		
65 arbetare (subgrupp 2)	3,9 (AM), 2,3 (GM)	-	<u>Subgrupp 2:</u> alkoholintolerans hos 9/22 män.	
43 arbetare (subgrupp 3)	9,1 (AM), 7,0 (GM)	-	individuella exponeringsdata: 2-4,9 ppm: alkoholintolerans hos 5/7 män (sign. ökat). 5-9,9 ppm: alkoholintolerans hos 4/5 män (sign. ökat).	
			<u>Subgrupp 3:</u> alkoholintolerans hos 11/15 män (sign. ökat). individuella exponeringsdata: ≥10 ppm: alkoholintolerans hos 6/7 män (sign. ökat).	

**Tabell 1.** Fortsättning.

Antal personer	Lufthalt i ppm medel±SD (variationsvidd)	NMF i urin	Resultat	Ref.
8 kontroller (matchade)	-	-		4
12 arbetare	11,4±3,9 i andningszonen, hela skiftet	17,9±8,9 mg/l	Signifikant minskad spermierörlighet.	
13 kontroller	-	-		36 <sup>2</sup>
13 arbetare	10,6 (median) (6,65-34,5) i andningszonen, hela skiftet	13,8 (median) (7,5-73,6) mg/l	Ökning av mutationer i mitokondrie-DNA (vita blodkroppar) jämfört med kontroller.	
33 arbetare	≤0,8 individuellt beräknat 8-h TWA, stationärt	1,80 (GM) (ND-6,19) mg/g kreat.	Andel med förhöjda <sup>3</sup> leverenzym: ALAT (8%), ASAT (6%), γ-GT (8%).	13 <sup>2</sup>
24 arbetare	3-6,4 individuellt beräknat 8-h TWA, stationärt	9,61 (GM) (3,43-54,1) mg/g kreat.	Andel med förhöjda <sup>3</sup> leverenzym: ALAT (16%), ASAT (12%), γ-GT (20%).	
22 arbetare	11,9 individuellt beräknat 8-h TWA, stationärt	26,5 (GM) (11,3-117) mg/g kreat.	Andel med förhöjda <sup>3</sup> leverenzym: ALAT (22%), ASAT (13%), γ-GT (17%).	
176 arbetare (=hel grupp)	11,6±13,8 (0,1-86,6) TWA stationärt: 21 platser, 30-180 min; personburet: n=45, 90 min för- och eftermiddagar	-		21
74 arbetare	2,9±1,1 (0,1-5)	-	Prevalens av förhöjda <sup>4</sup> leverenzym (ASAT, ALAT eller γ-GT) 22%.	
37 arbetare	6,4±0,7 (5,9-8,2)	-	Prevalens av förhöjda <sup>4</sup> leverenzym (ASAT, ALAT eller γ-GT) 27%, justerat OR vs lågexponerad grupp 1,62 (0,61-4,28).	
65 arbetare	24,6±15,6 (11,2-86,6)	-	Prevalens av förhöjda <sup>4</sup> leverenzym (ASAT, ALAT eller γ-GT) 37%, justerat OR vs lågexponerad grupp 2,93 (1,27, 6,8); nästan signifikant (p<0,1) högre medelvärde på ASAT, γ-GT vs lågexponerad grupp; kronisk leversjukdom.	

**Tabell 1.** Fortsättning.

Antal personer	Lufthalt i ppm medel±SD (variationsvidd)	NMF i urin	Resultat	Ref.
76 arbetare	<10 personburet; 10-minutersprov	-	ALAT (12±7 IU/l) och ASAT (15±4) <sup>5</sup> ; 6,4% hade alkoholkonsumtion >24 g/d.	38
83 arbetare	10-40 personburet; 10-minutersprov	-	ALAT (16±8 IU/l) och ASAT (16±4) <sup>5</sup> ; ökad andel med förhöjt CPK; 3,7% hade alkoholkonsumtion >24 g/d.	
24 arbetare	25-60 personburet; 10-minutersprov	-	ALAT (18±8 IU/l) och ASAT (18±5) <sup>5</sup> ; signifikant ökning av onormala ALAT (>35 IU/l); ökad andel med förhöjt CPK; ingen hade alkoholkonsumtion >24 g/d.	

AM=aritmetiskt medelvärde, GM=geometriskt medelvärde, TWA=tidsvägt medelvärde, kreat.= kreatinin, sign.=signifikant.

<sup>1</sup>Upprepade mätningar under 3 år.

<sup>2</sup>Studien finns ej i referens 33.

<sup>3</sup>ASAT >40, ALAT >45,  $\gamma$ -GT >30

<sup>4</sup>ASAT >34, ALAT >36,  $\gamma$ -GT >26

<sup>5</sup>Subgrupp med personer som testat negativt för hepatit B-ytantigen i serum, HBsAg(-).

kronisk leversjukdom. Signifikant samband sågs för hög kumulativ DMF-exponering, ökat BMI och status som hepatit B virusbärare. Uppgifter om hudupptag saknas i studien (21). Vidare saknas oexponerad kontrollgrupp, varför effekter i medel- och lågexponerad grupp inte kan utvärderas (33). I en senare studie över DMF-exponerade arbetare (delvis samma som i referens 21) rapporterade författarna att personer som saknade GSTT1-gen föreföll vara känsligare än de med GSTT1-gen med avseende på levertoxicitet, i synnerhet vid hög DMF-exponering (22).

Cai *et al.* (2) påvisade inga exponeringsrelaterade effekter på leverenzymerna hos kinesiska arbetare vid en fabrik med tillverkning av polyuretanplast och konstläder. Flertalet exponerades nästan bara för DMF och hade försumbar exponering för andra lösningsmedel. Medelvärdet för hela denna grupp var 4,5 ppm (variationsvidd anges ej). Uppgifter om hudupptag saknas. Vid uppdelning i subgrupper baserat på typ av arbetsplats var medelvärdena  $\leq 0,7$  ppm DMF för subgrupp 1, 3,9 ppm för subgrupp 2 och 9,1 ppm för subgrupp 3 (tabell 1). Vid serumanalys (albumin, ASAT/ALAT,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidas ( $\gamma$ -GT), alkalisk fosfatase/leucinaminopeptidas, laktatdehydrogenas, totalbilirubin, amylas, BUN, kreatinin) och analys av blodbild (Hb, antal röda/vita blodkroppar och trombocyter) sågs inga signifikanta skillnader i prevalens av onormala värden eller nästan onormala ("borderline") värden för gruppen DMF-exponerade, jämfört med kontrollgruppen. Onormala värden på ASAT/ALAT påvisades hos 2/206 arbetare och 2/142 kontroller. Inga onormala värden på  $\gamma$ -GT eller alkaliska fosfataser noterades. Prevalens av symptom undersöktes med hjälp av frågeformulär. Signifikant ökning förelåg för bl.a. ögon-/näs-/halsirritation, dimsyn, hosta, yrsel, illamående,

kräkning, trånghet i bröstet, andnöd och buksmärtor, jämfört med kontrollgruppen. Vid jämförelse av subgrupperna med olika hög DMF-exponering påvisades en dosrelaterad eller i stort sett dosrelaterad ökning för flera av symptomen. Även symptom på minskad alkoholtolerans uppgavs föreligga. Signifikant ökad prevalens av klagomål på minskad alkoholtolerans förelåg för män från den högst exponerade gruppen (subgrupp 3) och ej signifikant ökad prevalens för män från den medelxponerade gruppen (subgrupp 2). Individuella mätdata fanns för relativt få individer och baserat på detta påvisades en signifikant ökning av minskad alkoholtolerans för personer med en genomsnittsexponering på 2-4,9 ppm (och däröver), vid jämförelse med kontrollgruppen.

I två japanska studier med biologisk monitoring rapporterades normala värden för leverenzymerna (tabell 1). I den ena studien var genomsnittsexponeringen via luft upp till 5,13 ppm DMF vid personburen provtagning under för- eller eftermiddag, men författarna angav att även hudupptag kan ha förelegat. Det uppgavs att några arbetare tålde alkohol sämre (oklart hur många som var DMF-exponerade), men att ingen hade upplevt ”typiska episoder med alkoholintolerans beroende på DMF” (41). I den andra studien var genomsnittsexponeringen för DMF i luft (vid olika produktionsprocesser) upp till 10,4 ppm vid personburen provtagning i andningszonen. Lägre värden erhöles vid stationär provtagning. Medelvärdet för AMCC i urin för hela gruppen (n=10) var 22,0 mg/g kreatinin (32).

Flera studier över europeiska populationer har också gjorts (tabell 2). I en tysk kohortstudie (39, 40) över arbetare vid en fabrik med produktion av syntetiska fibrer påvisades signifikant högre värden på ASAT och  $\gamma$ -GT i en DMF-exponerad grupp (n=126), jämfört med en kontrollgrupp (n=54). Medianvärdet för alkoholkonsumtion (alla testpersoner) uppgavs vara 50 g/dag. Medelxponering för DMF (8 timmar) var 4,1 ppm och medelvärdet för NMF i urin efter skift 9,1 mg/g kreatinin. Hudupptag av DMF kan ha förekommit. Vid uppdelning i 3 subgrupper (kontrollgrupp/lågexponerad/ högexponerad) konstaterades att den lågexponerade gruppen hade högre leverindex (ASAT + ALAT +  $\gamma$ -GT) än den högexponerade gruppen (signifikans anges ej). Leverindex var också högre för lågexponerad grupp jämfört med kontrollgrupp (signifikans anges ej). Den lågexponerade gruppen konsumerade ungefär lika mycket alkohol som kontrollgruppen (hade samma medelnivå) och signifikant mer alkohol än den högexponerade gruppen. Genomsnittsexponering (medelvärde) i låg- respektive högexponerad grupp var 1,4 ppm DMF respektive 2,5, 6,4 och 7,3 ppm DMF (medelvärden för tre typer av arbetsplatser i högexponerad grupp). En uppdelning i nio subgrupper baserat på både DMF-exponering (ingen, låg, hög) och alkoholkonsumtion (ingen, <50 g/dag, >50 g/dag) visade att leverindex påverkades både av DMF-exponering och av alkohol, men ökade mer med ökad alkoholkonsumtion än med ökad DMF-exponering. Leverindex var högre för ”lågexponerade” med alkoholkonsumtion än för oexponerade med alkoholkonsumtion, (signifikans anges ej). Ingen signifikant skillnad för leverindex sågs dock mellan subgrupper utan alkoholkonsumtion (ingen/låg/hög DMF-exponering). 23 av 70 inom gruppen ”högexponerade” konsumerade ingen alkohol och hade inget signifikant ökat leverindex.

Medelexponeringen för gruppen ”högexponerade” var upp till 7,3 ppm (tabell 2). I studien rapporterades också att alkoholintolerans var vanligare hos DMF-exponerade än hos ej DMF-exponerade (anamnesdata). I den exponerade gruppen (hel grupp) uppgav 15% (0% i kontrollgruppen) att de drack mindre sedan anställningen vid fabriken började. Ansiktsrodnad och klagomål efter alkoholintag nämndes av ca 70% i den exponerade gruppen jämfört med 3,8% i kontrollgruppen. Ansiktsrodnad förekom i ungefär lika hög utsträckning hos lågexponerade som hos högexponerade (39, 40).

I två italienska kohortstudier (7, 11) över arbetare i fabriker med produktion av syntetiskt läder påvisades ökning av leverenzymmer i serum vid genomsnittliga lufthalter omkring 7 ppm. Hudupptag förekom dock och kan ha varit omfattande. I studien av Fiorito *et al.* (11) ingick 75 potentiellt DMF-exponerade arbetare och 75 oexponerade kontroller. Bara personer som drack <50 g alkohol/dag ingick i studien. Många i den exponerade gruppen rapporterade symptom från mag-tarmkanalen t.ex. illamående och buksmärter och tecken på alkoholintolerans. 40% hade disulfiramliknande (”antabusliknande”) symptom vid alkoholkonsumtion och flertalet exponerade uppgavs konsumera <20 g alkohol/dag. Antal personer i kontrollgruppen med olika symptom angavs inte i studien. Signifikant högre medelvärden på leverenzymmer påvisades för den exponerade gruppen. Onormala transaminasvärden rapporterades hos 23% (4% i kontrollgruppen). Statistiska beräkningar indikerade samband mellan DMF-exponering och högre värden på leverenzymmer även efter justering för konfoundingfaktorer (ålder, alkoholkonsumtion, serumkolesterol, BMI). 8-timmars tidsvägda medelvärden för DMF vid olika arbetsmoment (totalt 32 prover togs) var 6-7 ppm, men värden upp till 12-13 ppm rapporterades. Även hudupptag bl.a. genom handskar ansågs förekomma. Vid biologisk monitoring (i urin) noterades stor variation för värden efter skift (11). SCOEL (33) angav att analysmetoden för NMF i urin var okänslig och kunde ge för låga värden.

I studien av Cirila *et al.* (7) var medelkoncentrationen av DMF i luft 7,3 ppm (variationsvidd 2,6-19), men hudupptag bedömdes förekomma. Handeksem hade förekommit mer i den DMF-exponerade gruppen än i kontrollgruppen. Vidare rapporterades att bl.a. huvudvärk, illamående och vissa symptom från mag-tarmkanalen samt irritationssymptom (som dock delvis bedömdes bero på annan exponering) var signifikant vanligare hos exponerade. Även tecken på ”leverfunktionsförsämring” (tre typiska symptom) uppgavs vara vanligare hos exponerade (8 exponerade, 2 kontroller).  $\gamma$ -GT (onormala värden) var dock den enda biokemiska parameter med signifikant ökad prevalens i den exponerade gruppen. Författarna bedömde, baserat på uppgifter om alkoholintag, att DMF (förutom alkohol) påverkade  $\gamma$ -GT-värdet. 5 av 25 exponerade personer med onormalt  $\gamma$ -GT drack ingen alkohol, 11 drack måttligt (<1 l vin/dag eller likvärdigt) och 9 drack mycket ( $\geq$ 1 l vin/dag eller likvärdigt). Motsvarande siffror för kontrollpersoner var 1, 3 respektive 6 av 10. Alkoholintoleransreaktioner förelåg nästan enbart i den exponerade gruppen (39% vs 1%) och 32 av 100 hade minskat eller slutat med sitt alkoholintag.

**Tabell 2.** Effekter av DMF-exponering på europeiska arbetare (bearbetad från referens 33).

Antal personer	Lufthalt i ppm medel±SD (variationsvidd)	NMF i urin medel ±SD (variationsvidd)	Resultat	Ref.
54 kontroller	-	-	Ansiktsrodnad efter alkoholintag <sup>1</sup> (3,8%).	39, 40
126 arbetare (=hel grupp)	4,1±7,4 (<0,1-37,9), median 1,2 personburet 8-h TWA, n=118	14,9±18,7 (0,9-100) mg/l, 9,1±11,4 (0,4-62,3) mg/g kreatinin; n=125	Samverkans-effekt med alkohol, signifikant högre värden på leverenzym (ASAT, γ-GT), ansiktsrodnad efter alkoholintag <sup>1</sup> (69,9%).	
51 arbetare	1,4±2,2 (<0,1-13,7), median 0,7	4,5±4,3 (0,6-19,9) mg/g kreatinin	Lågexponerad grupp: inga signifikanta effekter på leverindex hos arbetare som ej dricker alkohol, effekter på leverindex hos arbetare som dricker alkohol, ansiktsrodnad efter alkoholintag <sup>1</sup> (70,9%).	
12 arbetare	2,5±3,1 (0,1-9,8), median 1,4	6,7±5,4 (0,8-17,2) mg/g kreatinin	Högexponerad grupp: inga signifikanta effekter på leverindex hos arbetare som ej dricker alkohol,	
25 arbetare	6,4±9,6 (0,8-36,9), median 2,3	11,6±13,1 (0,9-62,3) mg/g kreatinin	reducerad alkoholkonsumtion; ansiktsrodnad efter alkoholintag <sup>1</sup> (66,2%).	
30 arbetare	7,3±10,2 (0,3-37,9), median 2,8	16,0±15,9 (0,4-54,0) mg/g kreatinin		
54 kontroller (matchade)	-	-		3
28 arbetare	6 (4-8,2) 8-h TWA (ingen information om provtagning metod)	22,3 mg/l	Inga signifikanta effekter på leverenzym (ASAT, ALAT, γ-GT, AP).	
26 arbetare	1 (0,6-1,6) som ovan	7 mg/l	Som ovan.	
28 kontroller (ej matchade)	-	-		19
22 arbetare	(0,3-15,4) stationärt	20,5-63 mg/g kreatinin (medelvärden efter skift; 5 d.)	Inga onormala effekter på serumbiokemi (inkl. ASAT, ALAT, γ-GT, AP), tecken på alkoholintolerans hos några arbetare (efter peakexponering).	



**Tabell 2.** Fortsättning.

Antal personer	Lufthalt i ppm medel±SD (variationsvidd)	NMF i urin medel ±SD (variationsvidd)	Resultat	Ref.
75 kontroller (matchade)	-	-		11
75 arbetare	7,1 (GM) ±0,7 (1,6-13) n=10; 6,2 (GM) ±0,6 (0,7-12) n=22, stationärt 8-h TWA	13,6 (GM) ±3,3 mg/l, 13,4 (GM) ±3,2 mg/g kreatinin (0-126) <sup>2, 3</sup>	Signifikant högre medelvärden på leverenzymmer (ASAT, ALAT, γ-GT, AP), onormala transaminasvärden <sup>4</sup> (23% exponerade vs 4% kontroller), 50% hade symptom från mag-tarmkanalen; reducerad alkoholkonsumtion hos många, åtminstone 40% uppgav alkoholintoleransreaktioner.	
100 kontroller (matchade)	-	-		7
100 arbetare	7,3 (2,6-19), personburet TWA	-	Huvudvärk, symptom från magtarmkanal/lever; ögon- och halsirritation <sup>5</sup> , signifikat ökning av onormala värden på γ-GT (25% vs 10%), alkoholintolerans (39% vs 1%), reducerad alkoholkonsumtion	

<sup>1</sup>Anamnesdata.

<sup>2</sup>22 arbetare.

<sup>3</sup>Analysmetoden underskattar exponeringen jämfört med referens 39.

<sup>4</sup>ASAT och ALAT: ≥40 IU/l.

<sup>5</sup>Troligen delvis beroende på annan exponering.

Inga signifikanta effekter på leverenzymmer rapporterades i en kortfattat beskriven äldre kohortstudie från Italien. Genomsnittsexponeringen i den mest exponerade subgruppen angavs till 6 ppm DMF och NMF i urin till 22,3 mg/l (3). Inte heller i en äldre belgisk studie (19) påvisades effekter på leverenzymmer hos exponerade arbetare. Arbetarna bar handskar under hela skiftet för att undvika hudkontakt med DMF. Hos några arbetare förekom dock tecken på alkoholintolerans mot slutet av dagen efter peakexponering. Medelvärden för DMF i luft vid olika provtagningsstationer i fabriken var 0,3-15,4 ppm.

Förekomst av högt blodtryck undersöktes i en studie över arbetare vid en anläggning för tillverkning av syntetiskt läder. En jämförelse mellan en subgrupp (n=15) med en genomsnittsexponering på 2,5 ppm DMF och 3,3 ppm toluen och en subgrupp (n=17) med en genomsnittsexponering på 0,4 ppm DMF och 0,12 ppm toluen visade att signifikant högre systoliskt blodtryck i vila (131,7 vs 118,8 mm Hg) förelåg i den mer exponerade subgruppen. I den gruppen var dock BMI signifikant högre än i den lågexponerade gruppen. Vid multivariat logistisk regressionsanalys (efter kontroll för bl.a. kön, ålder, BMI, rök- och alko-

holvanor) var OR för högt blodtryck 7,9 (0,9-66,3). Bullerexponeringen i respektive grupp var 75,2 dBa respektive 72,8 dBa. Det är oklart i vilken utsträckning hudexponering för DMF och toluen förekom (inga arbetare bar handskar) (5).

### *Djurdata*

I en studie exponerades möss respektive råttor via inhalation för 0, 25, 100 och 400 ppm DMF 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under upp till 18 månader respektive 2 år. Lägre vikt/viktökning noterades hos råttor vid exponering för 100 ppm (endast hanråttor) och 400 ppm. Möss hade däremot högre vikt/viktökning vid 100 ppm (endast honmöss) och 400 ppm, vid jämförelse med kontrollgrupper. Exponeringsrelaterade histopatologiska förändringar påvisades endast i levern. Hos råttor (båda könen) rapporterades levertoxicitet (bl.a. signifikant ökad incidens av "singelcellnekros" och centrilobulär hepatocellulär hypertrofi och signifikant ökad relativ levervikt) vid 100 och 400 ppm. Hos möss påvisades signifikant ökad incidens av mikroskopiska förändringar i levern (bl.a. centrilobulär hepatocellulär hypertrofi och "singelcellnekros") vid alla exponeringsnivåer. Vid 25 ppm dock minimala förändringar och signifikant ökad incidens främst hos handjur. Signifikant ökad relativ levervikt påvisades hos hanmöss vid nivåer  $\geq 100$  ppm och hos honmöss vid 400 ppm. Inga exponeringsrelaterade effekter på ögon eller luftvägar konstaterades hos råttor eller möss vid någon lufthalt. Inga effekter på hematologiska parametrar noterades heller varken hos råttor eller möss. NOEL för råttor bedömdes till 25 ppm. Inget NOEL kunde fastställas för mus (24). Benchmarkberäkning (Benchmarkrespons 5% extra risk) baserad på morfologiska observationer i muslever (centrilobulär hepatocellulär hypertrofi) för båda könen kombinerat gav en Benchmarkdos på 14,7 ppm och det lägre konfidensintervallet för denna dos var 7,8 ppm (33).

I två andra inhalationsstudier exponerades möss och råttor för 50, 100, 200, 400 eller 800 ppm DMF 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 13 veckor. Levern var det primära målorganet. I den ena studien (34) påvisades signifikant ökad relativ levervikt hos han- respektive honråttor vid nivåer  $\geq 100$  ppm respektive  $\geq 200$  ppm. Signifikant ökad relativ levervikt förelåg ej hos honmöss, men sågs hos hanmöss vid exponeringsnivåer  $\geq 50$  ppm. Signifikant lägre kroppsvikt, jämfört med kontroller, rapporterades vid doser  $\geq 400$  ppm (råttor) respektive  $\geq 50$  ppm (hanmöss). Signifikant ökad incidens av leverskador påvisades hos råttor (båda könen), bl.a. "singelcellnekros" vid nivåer  $\geq 200$  ppm och centrilobulär hepatocellulär hypertrofi vid exponeringar  $\geq 400$  ppm. Signifikant ökad incidens av centrilobulär hepatocellulär hypertrofi noterades vid alla exponeringsnivåer hos hanmöss och vid 800 ppm hos honmöss. Fokal nekros i levern observerades hos möss, men incidensen var endast signifikant ökad hos honmöss (vid 100-400 ppm). Det lägre konfidensintervallet för Benchmarkdosen (Benchmarkrespons 10% extra risk) var 1,1 ppm (hanråttor), 13,1 ppm (honråttor) och 1,1 ppm (hanmus) baserat på ökad relativ levervikt samt 68,5 ppm (hanråttor), 191 ppm (honråttor), 17,5 ppm (hanmus) och 372,5 ppm (honmus) baserat på hepatocellulär hypertrofi (34). I den andra studien (23) rapporterades signifikant ökad relativ levervikt hos både råttor

och möss vid lufthalter  $\geq 50$  ppm (båda könen). Koncentrationsberoende lägre kroppsvikter sågs hos råttor vid  $\geq 400$  ppm. Vid en omfattande histopatologisk undersökning (gjordes hos kontrolldjur och vid exponering för 800 ppm) sågs exponeringsrelaterade effekter endast i levern. Leverskador undersöktes i alla grupper. Hos råttor påvisades leverskador vid lufthalter  $\geq 400$  ppm, bl.a. minimal till måttlig centrilobulär hepatocellulär nekros. Hos möss rapporterades minimal till mild centrilobulär hepatocellulär hypertrofi, hos handjur vid lufthalter  $\geq 50$  ppm och hos hondjur  $\geq 100$  ppm (23). Ett LOEC på 50 ppm, baserat på ökad relativ levervikt, har rapporterats utifrån studien (33).

DMF har uppgivits vara ögonirriterande på kanin och ej hudirriterande på kanin och råtta (33). DMF var inte sensibiliserande i s.k. local lymph node test (25).

### **Genotoxicitet**

DMF har testats i ett stort antal genotoxicitetstester *in vitro* och *in vivo*. IARC uppgav att resultaten i välgjorda studier var genomgående negativa dvs. indikerade att DMF inte är genotoxiskt (16). IARC uppgav vidare att rapporter över kromosomskada hos arbetare exponerade för DMF inte beaktat rökning som orsak (bias) eller var ofullständigt dokumenterade (16). I en cytogenetisk studie (26 exponerade, 26 kontroller) som ej finns med i IARC (16) rapporterades signifikant ökning av kromosomabberationer, systerkromatidutbyten och UDS ("unscheduled DNA-synthesis"), men om DMF-exponeringen hade betydelse är tveksamt. Hög grad av samexponering med akrylonitril (höga koncentrationer) uppgavs föreligga (33). I en annan studie som inte bedömts av IARC sågs inget signifikant samband mellan DMF-exponering och SCE-frekvens. Resultatet baserade sig på data från 85 arbetare med låg eller hög DMF-exponering och ingen eller varierande grad av exponering för epiklorhydrin (6).

I en taiwanesisk studie över 13 DMF-exponerade arbetare och 13 matchade kontroller påvisades att mutationer i mitokondrie-DNA (i vita blodkroppar) var vanligare i den exponerade gruppen. Mitokondrie-DNA får lättare mutationer än genomiskt DNA och är en extra känslig markör för oxidativ stress och för t.ex. åldrande. Data indikerade vidare att mutationerna i mitokondrie-DNA var mer uttalade vid en högre DMF-exponering. Medianhalten av DMF i luft var 10,6 ppm (variationsvidd 6,65-34,5) och medianhalterna av NMF respektive AMCC i urin var 13,8 mg/l (variationsvidd 7,5-73,6) respektive 40,7 mg/l (variationsvidd 6,8-442). Uppgifter om eventuellt hudupptag saknas. Ingen i kontrollgruppen hade detekterbara värden av DMF, NMF eller AMCC (36).

### **Carcinogenicitet**

IARC rapporterades att det inte går att bedöma om DMF är cancerframkallande ("inadequate evidence") baserat på epidemiologiska data (bl.a. angående testikelcancer) och att djurdata antyder att ämnet ej är cancerframkallande ("evidence suggesting lack of carcinogenicity") (16). I en studie på råttor och mus med inhalationsexponering för 0, 25, 100 och 400 ppm DMF 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka

under 2 år respektive 18 månader påvisades ingen tumörökning (24). IARC:s övergripande värdering som var baserad på denna studie och humandata blev att DMF inte går att klassificera vad avser carcinogenicitet för människa (grupp 3) (16).

I senare inhalationsförsök exponerades råttor och möss av båda könen för 0, 200, 400 eller 800 ppm DMF 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under upp till 2 år. Hos råttor påvisades signifikant ökad incidens av hepatocellulära adenom vid 400 ppm (hanråttor; dock var incidensen hos honråttor högre än hos historiska kontroller) och 800 ppm (båda könen). Hepatocellulära carcinom ökade signifikant vid 800 ppm (båda könen). Preneoplastiska leverförändringar (förändrade cellfoci) ökade signifikant hos båda könen vid nivåer  $\geq 400$  ppm och hos honråttor även vid 200 ppm. Signifikant ökning av cystisk degeneration i levern noterades vid exponeringar  $\geq 200$  ppm (hanråttor). Vidare konstaterades ökade värden på leverenzymerna i serum och signifikant ökad relativ levervikt i alla DMF-exponerade grupper (råttor). Dosberoende försämrad tillväxt sågs (båda könen) och hos honråttor var överlevnaden signifikant påverkad vid 800 ppm (många dog av levernekros). För möss ökade incidensen av hepatocellulära adenom och carcinom signifikant och dosberoende  $\geq 200$  ppm (båda könen). Även en signifikant ökning av hepatoblastom påvisades (hanmöss: 200, 400 ppm). Preneoplastiska förändringar i levern ökade också signifikant ( $\geq 200$  ppm, båda könen). Dessutom rapporterades signifikant ökad relativ levervikt och ökning av leverenzymerna i serum vid alla dosnivåer (båda könen). Icke neoplastiska, dosberoende skador i levern förelåg i synnerhet hos hanmöss ( $\geq 200$  ppm). Även dosberoende försämrad tillväxt noterades främst hos hanmöss. Inga DMF-relaterade neoplastiska eller icke neoplastiska skador sågs i andra organ än levern vid histopatologisk undersökning, varken hos mus eller råttor (35). Studien har kritiserats med avseende på exponeringen. Det har uppgivits att aerosolbildning och därmed signifikant hudupptag och/eller peroralt upptag kan ha förelegat (18).

Samma författare publicerade senare en cancerstudie på hanråttor med inhalationsexponering 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka (0, 200, 400 ppm), exponering via dricksvatten (0, 800, 1600 mg/l) eller kombinerad exponering (inhalation och dricksvatten). Signifikant och dosberoende ökad incidens av hepatocellulära adenom påvisades vid inhalationsexponering ( $\geq 200$  ppm) och vid exponering via dricksvatten ( $\geq 800$  mg/l) och signifikant ökning av carcinom vid 1600 mg/l i dricksvatten. Vidare konstaterades att incidensen av hepatocellulära tumörer ökade mer än additivt vid kombinerad exponering och att även maligniteten då ökade. Mer än additivt ökad cellproliferation (% PCNA-positiva hepatocyter, cellproliferationsmarkör) hade noterats i en tidigare studie vid kombinerad exponering och detta angavs som en möjlig förklaring till den ökade carcinogena effekten vid kombinationsexponering. Estimerat dagligt intag vid inhalationsexponering för 200 och 400 ppm var 121 och 242 mg/kg kroppsvikt/dag. Motsvarande siffror vid exponering i dricksvatten (800, 1600 mg/l) var 44 och 82 mg/kg kroppsvikt/dag (29).

## Reproduktionseffekter

Signifikant minskad spermierörlighet rapporterades hos 12 DMF-exponerade arbetare vid en fabrik för syntetiskt läder, vid jämförelse med 8 matchade kontroller. Dos-responssamband uppgavs föreligga i relation till urinhalt av metaboliten NMF, men ej till lufthalt av DMF. Genomsnittsnivåer av DMF i luft var 11,4 ppm och av NMF i urin 17,9 mg/l (4). Effekter på spermier är karakteriserade i studien med hjälp av speciell datorteknik, vilket enligt författarna ger mer tillförlitliga resultat än traditionell mikroskopi. Exponeringsförhållandena är dock sparsamt beskrivna. Någon information om eventuell hudexponering finns ej.

Inga exponeringsrelaterade effekter på estruscykeln påvisades hos råttor eller mus vid långtidsexponering genom inhalation av 400 ppm DMF (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka). Inga förändringar som bedömdes bero på exponeringen observerades heller vid histopatologisk undersökning av könsorgan (både handjur och hondjur undersöktes) (24). I en 13-veckorsstudie med inhalationsexponering av råttor och möss för 50, 200 eller 800 ppm (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) studerades bl.a. spermier. Inga effekter på spermier påvisades hos möss och ingen påverkan på spermimotoilitet hos råttor (däremot noterades ökat antal spermier vid alla exponeringsnivåer hos råttor) (23). Inte heller i en studie på apa med inhalationsexponering för 30, 100 eller 500 ppm DMF 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 13 veckor sågs påverkan på spermier (antal, rörlighet, morfologi) (15).

Vid flergenerationsförsök gavs 1000, 4000 eller 7000 mg/l DMF i dricksvatten till möss (båda könen) som exponerades kontinuerligt och förökade sig under exponeringsvecka 2-15. I föräldragenerationen rapporterades minskad kroppsvikt vid högsta dosnivån (bara hos hondjur). Signifikant ökade levervikter sågs (båda könen) vid alla exponeringsnivåer. Även signifikant ökad vikt på cauda epididymis ( $\geq 1000$  mg/l) och signifikant lägre prostatavikt (7000 mg/l) rapporterades. En liten minskning av antal spermatider i testikeln (signifikant vid 1000 och 7000 mg/l) noterades, men ingen signifikant påverkan på spermiekoncentration/spermierörlighet eller andel onormala spermier erhöles. Inte heller påvisades någon onormal exponeringsrelaterad histopatologi (reproduktionsorganen). Under försökets gång försämrades fertiliteten successivt och signifikant försämring avseende sista kullen noterades vid nivåer  $\geq 4000$  mg/l (t.ex. färre dräktiga honor, färre levande ungar/kull, färre kullar, lägre vikt hos nyfödda ungar). Missbildningar ökade också hos exponerade djur (andel kullar med en/flera onormala ungar: 10,5%, 90%, 78%; 7,9% hos kontroller). Försämrad överlevnad konstaterades vidare hos ungar under digivningsperioden vid doser  $\geq 4000$  mg/l. I ett delförsök undersöktes om hondjur och/eller handjur påverkades ur reproduktionssynpunkt. Antingen honmöss eller hanmöss exponerades för 7000 mg/l DMF och parades med oexponerade djur. Data indikerade därvid att det var hondjuren som påverkades av exponeringen (lägre fostervikter, missbildningar). I ytterligare försök undersöktes fertilitet och reproduktionsparametrar i generation två ( $F_1$ -generationen). Generellt sågs ungefär samma effekter som hos föräldragenerationen, i vissa fall dock vid lägre doser. T.ex. var nyfödda ungars vikt signifikant lägre redan vid exponering för 1000 mg/l. Andel kullar med en/flera externt miss-

bildade ungar var 27,7% (oklar signifikans), 60% och 75%, jämfört med 0% hos kontroller. Signifikant minskad relativ prostatavikt förelåg vidare vid alla exponeringsnivåer och lägre absolut prostatavikt vid nivåer  $\geq 4000$  mg/l. I F<sub>1</sub>-generationen påvisades också signifikant minskad kroppsvikt hos båda könen vid doser  $\geq 4000$  mg/l. Signifikant ökad levervikt rapporterades vid alla dosnivåer (båda könen) (10).

I försök med sondmatning av mus (182, 548 mg DMF/kg kroppsvikt/dag) och råtta (166, 503, 1510 mg DMF/kg kroppsvikt/dag) dag 6-15 under dräktigheten rapporterades en ökning av bl.a. missbildningar (båda djurslagen) vid doser  $\geq 500$  mg/kg kroppsvikt/dag (14). Hos möss som fått 548 mg/kg kroppsvikt/dag var 7% av fostren missbildade (0,5-0,9% hos kontroller), bl.a. sågs gomspalt och exencefali, medan inga effekter på mödrarna noterades. Mindre foster och ökning av retardationer och variationer sågs även vid denna dosnivå. Vid 182 mg/kg kroppsvikt/dag påvisades (i avsaknad av maternell toxicitet) några djur med missbildningar (1,6%, ej signifikant), bl.a. gomspalt, signifikant kortare foster och ökning av retardationer och variationer. Hos råttmödrar rapporterades dosberoende effekter i form av minskad kroppsviktökning vid de båda högsta doserna och signifikant (dosberoende) minskad placentavikt vid alla doser. I de båda högdosgrupperna sågs, utöver missbildningar, dosberoende påverkan i form av mindre foster och ökning av resorptioner. Vid dosnivån 166 mg/kg kroppsvikt/dag förelåg en liten ej signifikant ökning av tidiga resorptioner. LOEL ("borderline" prenatal toxicitet) hos mus och råtta angavs till 182 respektive 166 mg/kg kroppsvikt/dag (14). I en studie på råtta med sondmatning dag 6-20 under dräktigheten (50, 100, 200, 300 mg DMF/kg kroppsvikt/dag) rapporterades maternell toxicitet (signifikant sämre viktökning och födointag) och signifikant lägre fostervikter vid doser  $\geq 100$  mg/kg kroppsvikt/dag och signifikant ökad incidens av två skelettvariationer vid doser  $\geq 200$  mg/kg kroppsvikt/dag. Ingen signifikant ökning av missbildningar sågs i någon dosgrupp. NOAEL för maternell toxicitet och utvecklingstoxicitet var 50 mg/kg kroppsvikt/dag (31).

Vid inhalationsförsök på kanin (50, 150, 450 ppm 6 timmar/dag dag 7-19 under dräktigheten) rapporterades signifikant lägre fostervikt och signifikant ökning av missbildningar och variationer vid 450 ppm. Vid 150 ppm noterades inga signifikanta förändringar, men författarna bedömde att en marginell effekt förelåg (ökning av vissa skelettvariationer). Maternell toxicitet påvisades vid 450 ppm (lägre kroppsvikt) och i viss utsträckning vid 150 ppm (sämre viktökning). NO(A)EL för mödrar och foster angavs till 50 ppm. Författarna uppgav att exponeringen för 150 ppm motsvarade ca 45 mg DMF/kg kroppsvikt/dag (14). Inhalationsförsök på råtta (287 ppm 6 timmar/dag, olika delar av dräktigheten) gav bl.a. ökning av tidiga resorptioner och implantationsförlust, mindre foster (längd, vikt) och ökning av variationer/retardationer (men ingen ökning av missbildningar). Sämre viktökning hos mödrarna och lägre placentavikt förelåg (14). I ett annat inhalationsförsök på råtta exponerades djuren för 30 eller 300 ppm DMF (6 timmar/dag dag 6-15 under dräktigheten). Vid 300 ppm observerades sämre viktökning hos mödrar och något (signifikant) lägre fostervikt (men ingen

ökning av missbildningar). 30 ppm angavs som NOAEL för både maternell toxicitet och utvecklingstoxicitet (20).

Vid hudexponering av kanin (hudapplikation, semiocklusivt; 100, 200, 400 mg DMF/kg kroppsvikt/dag 6 timmar/dag, dag 6-18 under dräktigheten) rapporterade Hellwig *et al.* (14) en teratogen effekt (bl.a. skelettmisbildningar) i högdosgruppen. Något (signifikant) lägre kroppsviktsökning påvisades hos mödrar i denna grupp. 200 mg/kg kroppsvikt/dag bedömdes som NOAEL. Samma författare exponerade råttor (via hud) för 94, 472 eller 944 mg DMF/kg kroppsvikt/dag 3 timmar/dag, dag 6-10 och 13-15 under dräktigheten. I stort sett dosberoende ökning av foster med variationer och retardationer noterades. Även dosberoende ökad incidens av levande foster med "missbildningar"/kull (2,46%, 3,05%, 5,46% vs 0 hos kontroller; signifikant vid högsta dosen) observerades, vilket enligt författarna skulle kunna indikera en svag teratogen effekt och (linjär) dos-respons. (Den vanligaste typen av "missbildning" som förelåg, "vågiga" revben, bedöms dock inte alltid som en missbildning). Vid den högsta dosen var fostren något (signifikant) kortare. Ingen uppenbar maternell toxicitet förelåg, men något (signifikant) mindre kroppsviktsökning sågs till en början hos mödrar i högdosgruppen. Signifikant minskad placentavikt påvisades i alla exponerade grupper (ej dosrelaterat) (14). I en annan studie på råttor med hudexponering (DMF applicerades i kompress) dag 6-15 (0,25, 1 eller 2 ml/kg kroppsvikt/dag) eller dag 1-20 (2 ml/kg kroppsvikt/dag) under dräktigheten erhöles signifikanta effekter bl.a. färre dräktiga djur, ökade postimplantationsförluster, minskat antal foster/kull, lägre fostervikt, försämrad förbening och maternell toxicitet (lägre kroppsvikt/sämre kroppsviktsökning) vid dosnivå 2 ml DMF/kg kroppsvikt/dag. 1 ml/kg kroppsvikt/dag (950 mg/kg kroppsvikt/dag) angavs som LOEL (något lägre fostervikt, ökad incidens av försenad förbening; något sämre kroppsviktsökning hos mödrar) (12, 33).

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

Effekter på levern har rapporterats hos DMF-exponerade arbetare (tabell 1, 2). Alkoholintolerans (på grund av hämning av vissa etanolmetaboliserande leverenzymmer) har setts i några studier vid lufthalter ner till 1,4 ppm. Andra typer av effekter på levern, som ökade värden på leverenzymmer (leverskademarkörer) i blod, har rapporterats i en del studier vid samma eller något högre lufthalter, medan man i andra studier inte noterat sådana effekter vid dessa lufthalter (se nedan). Baserat på epidemiologiska data är det svårt att ange en lufthalt vid vilken effekter börjar uppträda, eftersom samverkans effekter med alkohol förekommer och hudupptag kan föreligga. Mätning av urinmetaboliter (NMF, AMCC) kan vara ett bättre sätt att bedöma exponeringen.

I en tysk studie rapporterades tecken på alkoholintolerans (ansiktsrodnad) hos 71% av en grupp "lågexponerade" med en medlexponering på 1,4 ppm DMF (variationsvidd <0,1-13,7 ppm) och hos 3,8% av en oexponerad kontrollgrupp (39, 40). Hudupptag av DMF kan ha bidragit. Den "lågexponerade" gruppen hade också högre leverindex (ASAT + ALAT +  $\gamma$ -GT) än kontrollgruppen (signifikans anges ej). En ytterligare uppdelning i subgrupper visade att leverindex påverkades

mest av ökad alkoholkonsumtion. Leverindex var högre för ”lågexponerade” med alkoholkonsumtion än för oexponerade med alkoholkonsumtion, (signifikans anges ej). Ingen signifikant skillnad förelåg dock för grupper utan alkoholkonsumtion men med olika grad av DMF-exponering (ingen/låg/hög). 23 av 70 inom gruppen ”högexponerade” konsumerade inte alkohol (och hade inget signifikant ökat leverindex). Medalexponering för gruppen ”högexponerade” var upp till 7,3 ppm (tabell 2). När hela gruppen DMF-exponerade arbetare jämfördes med kontrollgruppen sågs signifikant högre värden på ASAT och  $\gamma$ -GT. Medalexponeringen var 4,1 ppm DMF (39, 40).

Ökad prevalens av klagomål på alkoholintolerans hos DMF-exponerade män rapporterades också i en kinesisk studie (2). Signifikant ökning förelåg för personer med en genomsnittsexponering på 2-4,9 ppm, men resultatet baserar sig på individuella data från relativt få individer. Inga exponeringsrelaterade effekter på leverenzymerna påvisades hos grupper av arbetare med medalexponering för upp till 9,1 ppm DMF. Signifikant ökad prevalens av symptom (bl.a. irritationssymptom, yrsel, illamående, kräkning, trånghet i bröstet, andnöd), jämfört med kontrollgruppen noterades dock. Flera av symptomen uppgavs vara ökade i relation till DMF-exponeringen. Medelvärdet av DMF i luft för hela gruppen var 4,5 ppm. Uppgifter om hudupptag saknas (2).

I två japanska studier rapporterades normala värden för leverenzymerna vid en genomsnittsexponering via luft upp till 5,1 ppm (även hudupptag) respektive 10,4 ppm DMF (32, 41). I den ena studien (medalexponering upp till 5,1 ppm) rapporterades att några arbetare tålde alkohol sämre, men de hade inte haft ”typiska episoder med alkoholintolerans beroende på DMF”. Det är vidare oklart hur många av dessa som varit DMF-exponerade (41).

I två italienska studier (7, 11) påvisades ökning av leverenzymerna i serum och alkoholintoleransreaktioner vid genomsnittliga lufthalter omkring 6-7 ppm (grupp-genomsnitt). Hudupptag förekom dock och kan ha varit omfattande. I en annan italiensk studie (3) rapporterades inga signifikanta effekter på leverenzymerna. Genomsnittsexponeringen i den mest exponerade subgruppen angavs till 6 ppm DMF (variationsvidd 4-8,2 ppm). I en äldre belgisk studie (19) påvisades inte heller effekter på leverenzymerna, men hos några arbetare förekom alkoholintolerans (efter peakexponering). Medelvärden för DMF i luft vid olika provtagningsstationer var 0,3-15,4 ppm.

Inga signifikanta effekter på uppmätta parametrar för leverfunktion, t.ex. förhöjda värden på leverenzymerna, rapporterades i en kinesisk studie vid medellufthalter (8-timmars tidsvägt medelvärde) av DMF upp till 12 ppm. Dock sågs en dosberoende procentuell ökning (ej signifikant) av individer med förhöjda värden på ASAT och ALAT. När arbetarna istället indelades i grupper efter NMF- och AMCC-halt i urinen dvs.  $<15$  eller  $\geq 15$  mg/g kreatinin (NMF) respektive  $<40$  eller  $\geq 40$  mg/g kreatinin (AMCC) påvisades en signifikant ökning av antal individer med förhöjda värden på leverenzymerna och andra markörer för leverskada vid AMCC  $\geq 40$  mg/kreatinin (13).



Luo *et al.* (21) rapporterade ökad risk för förhöjda leverenzymmer för en grupp personer med tidsvägda medelvärden på DMF >10 ppm (gruppmedelvärde: 24,6 ppm), jämfört med en lågexponerad grupp (<5 ppm DMF; medel 2,9 ppm). Oexponerad kontrollgrupp saknas i studien. I en senare studie rapporterade författarna att personer som saknade GSTT1-gen föreföll vara känsligare än de med GSTT1-gen med avseende på levertoxicitet (22).

Chang *et al.* (4) rapporterade signifikant minskad spermierörlighet hos 12 DMF-exponerade arbetare, jämfört med 8 matchade kontroller. Genomsnittsnivåer av DMF i luft respektive NMF i urin var 11,4 ppm och 17,9 mg/l. Dosis-respons samband uppgavs föreligga för urinhalt av NMF, men inte för lufthalt av DMF. Omfattning av hudupptag framgår ej i studien (4). Shieh *et al.* (36) påvisade ökad förekomst av mutationer i mitokondrie-DNA i vita blodkroppar i en studie av 13 DMF-exponerade arbetare. Mutationerna rapporterades vara mer uttalade vid en högre DMF-exponering. Medianhalten av DMF i luft var 10,6 ppm (variationsvidd 6,65-34,5) och medianhalterna av NMF respektive AMCC i urin var 13,8 mg/l och 40,7 mg/l. Omfattning av hudexponering anges ej i studien. Enligt författarna kan mutationer i mitokondrie-DNA ses som markörer för oxidativ stress, och oxidativ stress har i litteraturen angetts som mekanism för DMF-inducerad toxicitet. Studien av Shieh *et al.* (36) framstår som en uppföljning av reproduktionstoxicitetsstudien (4) då den visar mitokondrietoxicitet av DMF, och då mitokondrietoxicitet är tänkbar förklaring till resultaten i reproduktionstoxicitetsstudien (effekter på spermier). Mitokondriestudien stärker reproduktionstoxicitetsstudiens trovärdighet.

### *Djurstudier*

Inhalationsstudier med upprepad exponering för DMF sammanfattas i tabell 3.

### Effekter på levern

I inhalationsstudier har leverpåverkan setts vid upprepad inhalationsexponering för DMF vid lufthalter  $\geq 25$  ppm hos möss och  $\geq 50$  ppm hos råttor (23, 24, 34, 35). Benchmarkberäkning (5% extra risk) baserad på morfologiska observationer i muslever (centrilobulär hepatocellulär hypertrofi; båda könen kombinerat) från studien av Malley *et al.* (24) gav en Benchmarkdos på 14,7 ppm och det lägre konfidensintervallet för denna dos var 7,8 ppm (33). Användning av data från en annan studie (34) vid Benchmarkberäkning gav ett lägre konfidensintervall (10% extra risk) på 1,1 ppm (hanråtta), 13,1 ppm (honråtta) och 1,1 ppm (hanmus) baserat på ökad relativ levervikt samt 68,5 ppm (hanråtta), 191 ppm (honråtta), 17,5 ppm (hanmus) och 372,5 ppm (honmus) baserat på centrilobulär hepatocellulär hypertrofi.

Preneoplastiska förändringar i levern har rapporterats öka vid långtidsexponering för DMF, i försök på möss vid lufthalter  $\geq 200$  ppm (båda könen) och i försök på råttor vid lufthalter  $\geq 200$  ppm (hondjur) respektive  $\geq 400$  ppm (handjur). Ökad incidens av levertumörer (adenom, carcinom) påvisades hos möss vid lufthalter  $\geq 200$  ppm (båda könen). Även en ökning av hepatoblastom påvisades (han-

möss: 200, 400 ppm). Ökad incidens av adenom i levern rapporterades hos han- respektive honråtta vid lufthalter  $\geq 400$  ppm och vid 800 ppm. Ökning av carcinom i levern sågs vid 800 ppm (35). I en annan cancerstudie på hanråtta sågs en signifikant ökning av adenom i levern vid lufthalter  $\geq 200$  ppm. Vidare rapporterades ökning av adenom respektive carcinom i levern vid exponering för  $\geq 800$  mg/l respektive 1600 mg/l i dricksvatten. Estimerat dagligt intag vid inhalationsexponering för 200 och 400 ppm uppgavs i studien till 121 och 242 mg/kg kroppsvikt/dag. Motsvarande siffror vid exponering i dricksvatten (800, 1600 mg/l) var 44 och 82 mg/kg kroppsvikt/dag (29).

Levertumörer har setts i två långtidsstudier på mus och råtta (29, 35), men inte i en tredje studie där dock exponeringen var delvis lägre (24). Tillgängliga data talar för att den carcinogena effekten är relaterad till den levertoxicitet som setts i korttidsstudier på djur (23, 34) och sannolikt har en relation till den levertoxicitet som också setts hos människa (7, 11, 13, 21, 38). LOEL för levertoxiciteten hos djur har angetts till 25 ppm (24), och en Benchmarkdos (10%) till 1,1 ppm (34). Kvantitativa skillnader i metabolism mellan människa och djur relaterad till bildningen av AMCC (26, 33) och en komplex interaktion med etanol visad i humanstudier (7, 11, 40), gör extrapoleringen från djurstudierna till människa osäker. Avsaknaden av klara genotoxiska data talar dock för att den carcinogena effekten kommer till uttryck först vid långtidsexponering och över en icke definierad tröskelnivå.

### Reproduktionseffekter

En teratogen effekt påvisades i en studie på kanin vid inhalationsexponering för 450 ppm. Marginella effekter på foster (icke signifikant ökning av vissa variationer) sågs vid 150 ppm. Författarna angav att denna dos motsvarar ca 45 mg DMF/kg kroppsvikt/dag. NO(A)EL för maternell och utvecklingstoxicitet hos kanin angavs i denna studie till 50 ppm (14). Maternell toxicitet (sämre kroppsviktökning, lägre placentavikt), fostertoxicitet och embryoletalitet (men ej ökning av missbildningar) påvisades hos råtta vid inhalationsexponering för 287 ppm (14). I en annan studie på råtta (20) rapporterades sämre viktökning hos mödrar och något lägre fostervikt (ingen ökning av missbildningar) vid 300 ppm. 30 ppm angavs som NOAEL för både maternell toxicitet och utvecklingstoxicitet (20).

Vid hudapplikation rapporterades en teratogen effekt och lätt maternell toxicitet hos kanin vid 400 mg DMF/kg kroppsvikt/dag. 200 mg/kg kroppsvikt/dag bedömdes som NOAEL (14). Hos råtta sågs i stort sett dosberoende ökning av foster med variationer och retardationer vid hudexponering för 94, 472 och 944 mg/kg kroppsvikt/dag. Dosberoende ökad incidens av foster med ”missbildningar” rapporterades också, dock med oklar signifikans vid de båda lägre doserna. Minskad placentavikt noterades vid alla dosnivåer (ej dosrelaterat). Maternell påverkan uttryckt som något mindre kroppsviktökning sågs vid den högsta dosen (14). I en ytterligare studie på råtta (hudexponering) angavs 1 ml/kg kroppsvikt/dag (950 mg/kg kroppsvikt/dag) som LOEL för reproduktionseffekter (försenad förbening, något lägre fostervikt). Viss maternell påverkan förelåg (12, 33).

Signifikant reproduktions- och utvecklingstoxicitet (bl.a. ökning av missbildningar, minskad fertilitet) rapporterades i en flergenerationsstudie på möss när 4000 mg/l DMF gavs i dricksvattnet (angavs grovt motsvara 820 mg/kg kroppsvikt/dag). Vid 1000 mg/l DMF i dricksvattnet (angavs grovt motsvara 195 mg/kg kroppsvikt/dag) påvisades lägre vikt hos nyfödda ungar och ökning av missbildningar (oklar signifikans). Signifikant ökad levervikt förelåg vid alla dosnivåer (1000, 4000, 7000 mg/l) hos både honmus (mödrarna) och hanmus. Inget NOAEL erhöles i studien (10). I en annan studie observerades bl.a. ökning av missbildningar hos möss i avsaknad av maternell toxicitet och hos råttor vid viss maternell toxicitet, vid doser  $\geq 500$  mg/kg kroppsvikt/dag (sondmatning). Dosberoende minskad placentavikt sågs hos råttmödrar vid alla doser (166, 503, 1510 mg/kg kroppsvikt/dag) och minskad kroppsviktsökning vid de båda högsta doserna. LOEL ("borderline" prenatal toxicitet) angavs till 182 (möss; ej maternell toxicitet) och 166 mg/kg kroppsvikt/dag (råtta) (14). I en studie med sondmatning med 50-300 mg/kg kroppsvikt/dag rapporterades ökad incidens av två skelettvariationer hos råtta vid doser  $\geq 200$  mg/kg kroppsvikt/dag och lägre fostervikter vid doser  $\geq 100$  mg/kg kroppsvikt/dag. Ingen signifikant ökning av missbildningar noterades i någon dosgrupp. NOAEL för maternell toxicitet och utvecklingstoxicitet var 50 mg/kg kroppsvikt/dag (31).

### Slutsatser

Kritisk effekt vid yrkesmässig exponering för DMF är hämning av enzymer i levern som bryter ner bl.a. alkohol, vilket medför alkoholintolerans. Två studier rapporterar tecken på alkoholintolerans vid 1,4-4,9 ppm DMF. Leverpåverkan uttryckt som ökade värden på leverenzymer i blod kan uppträda vid samma eller något högre lufthalter. DMF kan också lätt tas upp via huden och det är svårt att ange en lufthalt då dessa effekter uppträder eftersom epidemiologiska studier inte kvantifierat hudupptaget.

Lättare leverpåverkan har observerats hos mus vid upprepad exponering för 25 ppm DMF. Levertumörer har setts hos försöksdjur vid betydligt högre exponering för DMF och anses vara en följd av mer avancerad leverskada.

En studie har funnit påverkan på spermier (nedsatt spermierörlighet) vid en genomsnittlig halt av 11,4 ppm. Studien är liten och ytterligare studier krävs innan man med större säkerhet kan uttala sig om DMF påverkar spermierörligheten vid dessa nivåer. Andra reproduktionstoxiska effekter har setts i djurförsök vid betydligt högre lufthalter.

DMF tas lätt upp genom huden, både som ånga och vätska. Urinhalt av metaboliter (NMF, AMCC) kan därför vara ett bättre mått på exponeringen än lufthalt av DMF. Hudupptaget vid kontakt med vätskan kan avsevärt överskrida det vid inhalationsexponering och leda till allvarlig leverskada.

**Tabell 3.** Effekter på försöksdjur i inhalationsstudier med upprepad exponering för DMF.

Exponering	Djurslag	Effekter	Ref.
25 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	råtta	NOEL för kronisk toxicitet (inklusive levertoxicitet <sup>1</sup> ).	24
25 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 18 m	mus	Smärre leverpåverkan (hypertrofi, singelcellnekros).	24
30 ppm 6 tim/d, dag 6-15 av dräktigheten	råtta	NOAEL för maternell toxicitet och utvecklingstoxicitet.	20
50 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 13 v	råtta	Leverpåverkan (ökad vikt).	23
50 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 13 v	mus	Leverpåverkan (ökad vikt; mild hypertrofi hos handjur).	23
50 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 13 v	mus	Leverpåverkan (ökad vikt, hypertrofi) och minskad kroppsvikt hos handjur.	34
50 ppm 6 tim/d, dag 7-19 av dräktigheten	kanin	NOAEL för maternell toxicitet och utvecklingstoxicitet.	14
100 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	råtta	Leverpåverkan (ökad vikt, ökat SDH-aktivitet, hypertrofi, singelcellnekros hos hondjur), lägre kroppsvikt/-viktsökning hos handjur.	24
100 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 18 m	mus	Leverpåverkan (hypertrofi, singelcellnekros, ökad vikt hos handjur), ökad kroppsviktsökning hos hondjur.	24
150 ppm 6 tim/d, dag 7-19 av dräktigheten <sup>2</sup>	kanin	Viss påverkan på kroppsvikt hos mödrar, ökning av skelettvariationer hos foster (ej signifikant).	14
200 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 2 år <sup>3</sup>	råtta	Levertumörer (adenom).	29
200 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	råtta	Leverpåverkan (bl.a. ökad vikt, ökning av enzymer t.ex. ASAT/ALAT, preneoplastiska förändringar), försämrad tillväxt.	35
200 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	mus	Levertumörer (signifikant ökning av adenom och carcinom, hos handjur även av blastom), annan leverpåverkan (ökad vikt, ökning av enzymer t.ex. ASAT/ALAT, ökning av icke-neoplastiska och preneoplastiska förändringar främst hos handjur).	35

**Tabell 3.** Fortsättning.

Exponering	Djurslag	Effekter	Ref.
287 ppm 6 tim/d, delar av dräktigheten	råtta	Sämre viktökning hos mödrar, ökning av resorptioner/ implantationsförluster, ökning av retardationer/ variationer, mindre foster.	14
300 ppm 6 tim/d, dag 6-15 av dräktigheten	råtta	Sämre viktökning hos mödrar, något lägre fostervikt.	20
400 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	råtta	Leverpåverkan (ökad vikt, ökat SDH-aktivitet, hypertrofi, singelcellnekros), lägre kroppsvikt/ kroppsviktsökning.	24
400 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	råtta	Levertumörer (signifikant ökning av adenom hos handjur), annan leverpåverkan (bl.a. ökad vikt, ökning av enzymer t.ex. ASAT/ALAT, preneoplastiska förändringar), försämrad tillväxt.	35
400 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 18 m	mus	Leverpåverkan (ökad vikt, hypertrofi, singelcellnekros), högre kroppsvikt/kroppsviktsökning.	24
400 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	mus	Levertumörer (signifikant ökning av adenom och carcinom, hos handjur även av blastom), annan leverpåverkan (ökad vikt, ökning av enzymer t.ex. ASAT/ALAT, ökning av icke-neoplastiska och preneoplastiska förändringar, främst hos handjur), signifikant lägre kroppsvikt hos handjur.	35
450 ppm 6 tim/d, dag 7-19 av dräktigheten	kanin	Påverkan på kroppsvikt hos mödrar, ökning av missbildningar och variationer, lägre fostervikt.	14
500 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 13 v	apa	NOAEL för allmän toxicitet (inklusive levertoxicitet) och för effekter på spermier.	15
800 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	råtta	Levertumörer (signifikant ökning av adenom och carcinom), annan leverpåverkan (bl.a. ökad vikt, ökning av enzymer t.ex. ASAT/ALAT, preneoplastiska förändringar), försämrad tillväxt.	35
800 ppm 6 tim/d, 5 d/v, 2 år	mus	Levertumörer (signifikant ökning av adenom och carcinom), annan leverpåverkan (ökad vikt, ökning av enzymer t.ex. ASAT/ALAT, ökning av icke-neoplastiska och preneoplastiska förändringar främst hos handjur), signifikant lägre kroppsvikt.	35

tim = timmar, d = dagar, v = vecka/veckor, m = månader, SDH = sorbitoldehydrogenas

<sup>1</sup>Liten (signifikant) ökning av sorbitoldehydrogenas(SDH)-aktivitet bedömdes av författarna ej  
som tillräcklig grund för att ange detta värde som LOEL.

<sup>2</sup>Angavs motsvara 45 mg/kg kroppsvikt/dag.

<sup>3</sup>Estimerat dagligt intag 121 mg/kg kroppsvikt/dag.

## Potentiella intressekonflikter

Gunnar Johanson (ledamot) har anmält att han medverkat i SCOELs värdering av DMF 2006.

## Referenser

1. ACGIH. N,N-dimethylformamide. *Documentation of the biological exposure indices*. 7<sup>th</sup> ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001: 9 pp.
2. Cai SX, Huang MY, Xi LQ, Li YL, Qu JB, Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Ikeda M. Occupational dimethylformamide exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;63:461-468.
3. Catenacci G, Grampella D, Terzi R, Sala A, Pollini G. Hepatic function in subjects exposed to environmental concentrations of DMF lower than the actually proposed TLV. *G Ital Med Lav* 1984;6:157-158.
4. Chang HY, Shih TS, Guo YL, Tsai CY, Hsu PC. Sperm function in workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic leather industry. *Fertil Steril* 2004;81:1589-1594.
5. Chang TY, Wang VS, Hwang BF, Yen HY, Lai JS, Liu CS, Lin SY. Effects of co-exposure to noise and mixture of organic solvents on blood pressure. *J Occup Health* 2009;51:332-339.
6. Cheng TJ, Hwang SJ, Kuo HW, Luo JC, Chang MJW. Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes. *Arch Toxicol* 1999;73:282-287.
7. Cirila AM, Pisati G, Invernizzi E, Torricelli P. Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations. *G Ital Med Lav* 1984;6:149-156.
8. ECETOC. *Examination of a proposed skin notation strategy*. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Special report no 15. Bryssel, 1998.
9. Elovaara E, Marselos M, Vainio H. N,N-Dimethylformamide-induced effects on hepatic and renal xenobiotic enzymes with emphasis on aldehyde metabolism in the rat. *Acta Pharmacol Toxicol* 1983;53:159-165.
10. Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ. Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reprod Toxicol* 1998;12:317-332.
11. Fiorito A, Larese F, Molinari S, Zanin T. Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *Am J Ind Med* 1997;32:255-260.
12. Hansen E, Meyer O. Embryotoxicity and teratogenicity study in rats dosed epicutaneously with dimethylformamide (DMF). *J Appl Toxicol* 1990;10:333-338.
13. He J, Wang P, Zhu J, Wu G, Ji J, Xue Y. Role of urinary biomarkers of N,N-dimethylformamide in the early detection of hepatic injury among occupational exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:399-406.
14. Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ, Jäckh R. Studies on the prenatal toxicity of N,N-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food Chem Toxic* 1991;29:193-201.
15. Hurtt ME, Placke ME, Killinger JM, Singer AW, Kennedy GL. 13-week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Fundam Appl Toxicol* 1992;18:596-601.
16. IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, vol 71. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1999;71:545-574.
17. Johanson G, Rauma M. *Basis for skin notation. Part 1. Dermal penetration data for substances on the Swedish OEL list*. Arbete och Hälsa 2008;42(2). Göteborgs Universitet.
18. Kennedy GL. Toxicology of dimethyl and monomethyl derivatives of acetamide and formamide: a second update. *Crit Rev Toxicol* 2012;42:793-826.

19. Lauwerys RR, Kivits A, Lhoir M, Rigolet P, Houbeau D, Buchet JP, Roels HA. Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption. *Int Arch Occup Environ Health* 1980;45:189-203.
20. Lewis SC, Schroeder RE, Kennedy GL. Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure. *Drug Chem Toxicol* 1992;15:1-14.
21. Luo JC, Kuo HW, Cheng TJ, Chang MJW. Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and hepatitis B virus. *J Occup Environ Med* 2001;43:474-482.
22. Luo JC, Cheng TJ, Kuo HW, Chang MJW. Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and glutathione S-transferase polymorphisms. *Biomarkers* 2005;10:464-474.
23. Lynch DW, Placke ME, Persing RL, Ryan MJ. Thirteen-week inhalation toxicity of N,N-dimethylformamide in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 2003;72:347-358.
24. Malley LA, Slone TW, van Pelt C, Elliott GS, Ross PE, Stadler JC, Kennedy GL. Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fund Appl Toxicol* 1994;23:268-279.
25. Montelius J, Boman A, Wahlkvist H, Wahlberg JE. The murine local lymph node assay: search for an alternative, more adequate, vehicle than acetone/olive oil (4:1). *Contact Dermatitis* 1996;34:428-430.
26. Mráz J, Cross H, Gescher A, Threadgill MD, Flek J. Differences between rodents and humans in the metabolic toxification of N,N-dimethylformamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;98:507-516.
27. Mráz J, Nohová H. Percutaneous absorption of N,N-dimethylformamide in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:79-83.
28. Nomiyama T, Nakashima H, Chen LL, Tanaka S, Miyauchi H, Yamauchi T, Sakurai H, Omae K. N,N-Dimethylformamide: significance of dermal absorption and adjustment method for urinary n-methylformaamide concentration as a biological exposure item. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:224-228.
29. Ohbayashi H, Umeda Y, Senoh H, Kasai T, Kano H, Nagano K, Arito H, Fukushima S. Enhanced hepatocarcinogenicity by combined inhalation and oral exposures to N,N-dimethylformamide in male rats. *J Toxicol Sci* 2009;34:53-63.
30. Rauma M, Boman A, Johanson G. Predicting the absorption of chemical vapours. *Adv Drug Deliv Rev* 2013;65:306-314.
31. Saillenfait AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP, Gallissot F. Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of N,N-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fundam Appl Toxicol* 1997;39:33-43.
32. Sakai T, Kageyama H, Araki T, Yosida T, Kuribayashi T, Masuyama Y. Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide by determination of the urinary metabolites, N-methylformamide and N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:125-129.
33. SCOEL 2006. *Recommendation from the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits on N,N-Dimethylformamide*. SCOEL/SUM/121, September 2006.
34. Senoh H, Katagiri T, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. Toxicity due to 2- and 13-wk inhalation exposures of rats and mice to N,N-dimethylformamide. *J Occup Health* 2003;45:365-375.
35. Senoh H, Aiso S, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. Carcinogenicity and chronic toxicity after inhalation exposure of rats and mice to N,N-dimethylformamide. *J Occup Health* 2004;46:429-439.
36. Shieh DB, Chen CC, Shih TS, Tai HM, Wei YH, Chang HY. Mitochondrial DNA alterations in blood of the humans exposed to N,N-dimethylformamide. *Chem-Biol Interact* 2007;165:211-219.

37. Svenska Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. *Underlag för hygieniska gränsvärden 4. Dimetylformamid*. Arbete och Hälsa 1983;35:109-114. Arbetarskyddsverket, Solna.
38. Wang JD, Lai MY, Chen J, Lin JM, Chiang JR, Shiao SJ, Chang WS. Dimethylformamide-induced liver damage among synthetic leather workers. *Arch Environ Health* 1991;46:161-166.
39. Wrbitzky R, Angerer J. N,N-Dimethylformamide - influence of working conditions and skin penetration on the internal exposure of workers in synthetic textile production. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:309-316.
40. Wrbitzky R. Liver function in workers exposed to N,N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:19-25.
41. Yonemoto J, Suzuki S. Relation of exposure to dimethylformamide vapor and the metabolite, methylformamide, in urine of workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1980;46:159-165.



# Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden

## Diklormetan (Metylenklorid)

**2014-12-10**

Detta underlag baserar sig delvis på en rapport från National Toxicology Program (59) och på en rapport från ATSDR (8). Datasökningar har gjorts i PubMed till och med augusti 2014.

### Fysikalisk-kemiska data

CAS nr:	75-09-2
Synonymer:	Metylenklorid, metandiklorid, DKM, DCM
Summaformel:	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
Molekylvikt:	84,93 g/mol
Kokpunkt:	40 °C vid 760 mm Hg
Smältpunkt:	-97 °C
Ångtryck:	46,1 kPa
Densitet:	1,3 kg/dm <sup>3</sup> vid 25 °C
Löslighet i vatten:	20 g/l vid 20 °C
Omräkningsfaktor:	1 mg/m <sup>3</sup> = 0,284 ppm, 1 ppm = 3,52 mg/m <sup>3</sup>
Fördelningskoefficienter:	fett:luft, 65,8; muskler:luft, 9,9; blod:luft, 9,1 (35). Log K <sub>oil/water</sub> : 1,25

### Förekomst och användning

Diklormetan (DCM) är ett lösningsmedel som vid rumstemperatur är en färglös vätska med sötaktig lukt. Ämnet är stabilt vid rumstemperatur men kan bilda explosiva föreningar i miljöer med hög syrehalt. DCM är blandbart med alkohol, eter, dimetylformamid och koltetraklorid (60).

DCM används framförallt som lösningsmedel vid färg- och fettborttagning och rengöring, vid tillverkning av läkemedel och i olika kemiska processer, samt som drivmedel i aerosoler. Tidigare användes DCM som extraktionsmedel vid produktion av vissa livsmedelsprodukter och kaffe, och som bekämpningsmedel i vissa länder (60). År 2009 producerades DCM av 26 företag i världen (60). I Sverige förbjöds DCM i konsumentprodukter 1993, samt för industriell användning 1996, dock med vissa undantag där särskilt tillstånd krävs (33). Förbud mot att använda

DCM eller blandningar innehållande DCM i produkter för färg- och lackborttagning infördes även inom EU 2012. Förbudet gäller framförallt konsumentprodukter. Industriell och yrkesmässig användning av DCM vid färgborttagning är tillåten men kräver en säker hantering med effektiv ventilation och skyddsutrustning. Dessutom krävs att operatörerna har tillräcklig information, instruktioner och träning i att hantera utrustningen (25). År 2007 importerades 127 ton DCM (råvara) till Sverige, varav ca 40 ton användes som laboratoriekemikalie och ca 70 ton som lösningsmedel i läkemedelsindustrin. Ca 15 ton exporterades som råvara. DCM framställdes inte i Sverige 2007, men 11 ton förekom i kemiska produkter (5 ton färgborttagningsmedel samt 4 ton avfettnings- och rengöringsmedel) som importerades. Av de 42 produkter som innehöll ämnet var 3 tillgängliga för konsumenter (Kemikalieinspektionen 2014: [http://apps.kemi.se/flodessok/floden/\\_flodenbild/floden.cfm?id=1012](http://apps.kemi.se/flodessok/floden/_flodenbild/floden.cfm?id=1012)). Omsättningen av DCM i Sverige har minskat från 1172 ton år 1993 till 129 ton 2011 (Kemikalieinspektionen 2014: <http://www.kemi.se/sv/Innehall/Statistik/Kortstatistik/Kortstatistik-over-amnen-och-amnesgrupper/Klorerade-losningsmedel/>). En tillsynskampanj i Stockholm 2003, visade att 11 företag fortfarande använde DCM och att de flesta hade minskat sin användning sedan 1996 (78).

### **Luftmätningar i arbetsmiljö**

I en exponeringsstudie i Taiwan undersöktes nivåerna av DCM hos personer som arbetade med färgborttagning och målning av flygplan. Exponeringsmätningar vid färgborttagning visade genomsnittliga DCM-nivåer för 36 timmarsarbetspass på 20-42 ppm (standardavvikelse 11-32 ppm) (85). Hos amerikanska bilmekaniker som arbetade med färgborttagning visade exponeringsmätningar vid två tillfällen (vår och höst) nivåer på 26 och 120 ppm DCM (8 timmar, TWA). Korttidsexponering (9-18 min) för 3 olika arbetsuppgifter visade nivåer på 72, 93 och 120 ppm (24).

### **Upptag biotransformation utsöndring**

Den viktigaste exponeringsvägen för DCM är via inandning. DCM kan även tas upp genom huden och via magtarmkanalen. Vid inandning absorberas mellan 31-75% (1) varav 25-34% utsöndras som kolmonoxid (65). Efter inhalation av 50 till 200 ppm utsöndrades 70-75% av upptaget DCM oförändrat via utandningsluften (8, 19). Absorption via lungorna kan påverkas av fysiskt arbete och av kroppsfett (8). Utsöndring av DCM sker primärt genom utandning, men även via urin (8).

I en absorptionsstudie från 1964 undersöktes hudupptag hos arbetare vid Dow Chemicals, USA. Fyra frivilliga arbetare sänkte ner tummarna i ca 90 ml DCM under 30 minuter. Utandningsluften analyserades både från oexponerade kontrollpersoner och från försökspersonerna. Efter avslutad hudexponering fick lösningsmedlet avdunsta. DCM upptogs av huden flera gånger snabbare än fyra andra klorerade lösningsmedel som undersöktes i studien (koltetraklorid, trikloretylen, tetrakloretylen och 1,1,1-triklorethan). Försökspersonerna kände en intensiv smärta

i fingret inom två minuter efter exponeringens början och därefter minskade känslan successivt och fingret domnade av. Hudrodnad uppstod efter exponeringen men både rodnad och avdomning var borta inom en timme efter avslutad exponering. Utandningsluften innehöll 11 mg DCM/m<sup>3</sup> i slutet av exponeringen och 2 timmar senare hade koncentrationen sjunkit till 2,4 mg/m<sup>3</sup> (74).

Vid exponering fördelas DCM i kroppen, främst till fettvävnad och lever (8). Vid lägre exponeringar (200-500 ppm) biotransformeras DCM huvudsakligen via CYP450-systemet, framför allt av CYP2E1, och kolmonoxid (CO) bildas (5, 8, 53). Vid högre koncentrationer mätas CYP450-systemet varför DCM övergår till att huvudsakligen metaboliseras av enzymet GSTT1 till formaldehyd och S-(klormetyl)glutation (5). Båda dessa metaboliter anses viktiga vid tumörutveckling. Formaldehyd kan ge upphov till DNA-proteinaddukter (tvärbinding) och glutation-metaboliten som bildas är reaktiv och kan bilda stora ("bulky") DNA-addukter (5). Den dosberoende övergången från CYP- till GST-medierad metabolism representerar en biologiskt möjlig förklaringsmodell för den icke-linjära risken för cancer i levern hos försöksdjur som setts vid DCM-exponering (6). Hos människa har DCM också associerats med levercancer, men framför allt med gallgångscancer. Två studier som undersökt uttrycket av enzymet GSTT1 i människa har visat att gallgångsepitel har högre nivåer av GSTT1 jämfört med hepatocyter (71) (66), men inget uttryck av CYP4502E1 (66). Cancerrisken kan eventuellt påverkas för personer med GSTT1-polymorfier (36, 73), där ett högt uttryck skulle kunna öka risken (23).

### **Biologisk exponeringsmätning**

DCM i utandningsluft är en vanlig exponeringsmarkör som har detekterats upp till 24 timmar efter hög exponering (8). Ungefär 70-75% av upptaget DCM utsöndras oförändrat via utandningsluften efter inhalation av 50 till 200 ppm (8, 20). Då utsöndringen via lunga sker snabbt under första timmen är mätning av DCM i utandningsluft endast relevant 6-8 timmar efter exponering (20). DCM kan även detekteras i blod, men försvinner snabbt varför även denna metod har begränsad användbarhet. Inandad DCM i plasma har en halveringstid på 40 minuter (21).

DCM kan också mätas i urin. Exponeringsnivåerna i luft korrelerar väl med urinkoncentrationerna (65). Vid mätning av DCM i urin med gaskromatografi och i prover från 95 arbetare (50 män och 45 kvinnor) låg halten DCM för de flesta urinprover på nivåer mellan 0,01-0,3 mg/l. Koncentrationen DCM i luft låg mellan 0-100 ppm i de flesta prover (65). Koncentrationer på 5,2 ppm uppmättes på en israelisk arbetsplats och i urinprov från 7 arbetare låg halten DCM på 0,02-0,06 mg/l (31).

Eftersom CO bildas vid CYP-metabolism har kolmonoxid bundet till hemoglobin, karboxyhemoglobin (COHb), föreslagits som biomarkör för DCM-exponering, men även rökare eller andra som exponeras för CO har förhöjt COHb (77). Arbetare som hade exponerats för 7-90 ppm DCM (8 timmar TWA) hade efter en arbetsdag COHb-koncentrationer (medeltal) på 1,7-4,0% (icke-rökare) och 5,0-6,4% (rökare). Frivilliga försökspersoner som exponerats för 200 ppm DCM fyra

timmar hade COHb-nivåer på runt 5%. Bland frivilliga icke-rökare som exponerats för 50, 100, 150 och 200 ppm DCM låg COHb-nivåerna på 1,9, 3,4, 5,3 respektive 6,8% i blod omedelbart efter exponeringen (20). För arbetare vid en cellulosetriacetatfabrik i Lanakan i Belgien sågs ett linjärt dos-respons samband mellan DCM-exponering (1-159 ppm) och koncentrationen COHb i blod (4). Soden *et al.* visade i försök med frivilliga försökspersoner (icke-rökare) att vid en exponering på 100 ppm DCM (7.5 timmar) låg koncentrationen av COHb på 3,4-5,7%, vid 200-250 ppm på 6,8-9,6% och vid 500 ppm på 11,4% COHb (72). Bland oexponerade icke-rökare låg COHb på 0-2% och för oexponerade rökare på 2-6% (72).

Det finska Arbetshälsoinstitutet rekommenderar mätning av COHb i blod direkt efter avslutad exponering för DCM, där "biomonitoring action limit" är satt till 4% ([http://www.ttl.fi/en/work\\_environment/biomonitoring/pages/default.aspx](http://www.ttl.fi/en/work_environment/biomonitoring/pages/default.aspx), 2014-04-08). Inom EU har SCOEL rekommenderat att mäta DCM i blod eller urin, då mätning av COHb hamnar på "normalvärden" för rökare. SCOEL föreslår gränserna 1 mg/liter i blod, och 0,3 mg/liter i urin, med mätning direkt efter skift (67). ACGIH rekommenderar också mätning av DCM i urin direkt efter skift, och anger ett BEI (Biologiskt Exponerings Index) på 0,3 mg/liter (1). Health and Safety Executive (HSE) i Storbritannien rekommenderar en metod att monitorera DCM-exponering som utandad CO ([http://www.hsl.gov.uk/media/66149/carbon%20monoxide\\_layout%201.pdf](http://www.hsl.gov.uk/media/66149/carbon%20monoxide_layout%201.pdf), 2014-05-19). En CO-koncentration i utandningsluften på ca 30 ppm motsvarar en luftnivå av DCM som ger COHb-nivåer under 5%. HSE rekommenderar att ta utandningsproven vid slutet av arbetsskiftet. Dock kan rökning och annan CO-exponering bidra till förhöjda COHb-nivåer.

## **Toxiska effekter**

### *Humandata*

Akut toxicitet vid DCM-exponering involverar huvudsakligen centrala nervsystemet. DCM omvandlas till CO i kroppen och kan ge COHb-nivåer upp mot 30%. COHb kan ge akut toxisk påverkan och ibland, framför allt i tidigare litteratur, tillskrivs COHb rollen som mediator av DCM-effekter i t.ex. CNS. För att underlätta jämförelsen av effekter som beskrivits vid DCM-exponering med effekter som beskrivits vid inandning av luft med förhöjd CO-halt har tabell 1 sammanställts.

COHb-nivåer vid DCM-exponering studerades bland 11 friska frivilliga män, 23-43 år. I experiment 1 exponerades en frivillig för 213 ppm DCM under 1 timme. COHb-nivån steg från 0,4% initialt till 2,4% 3 timmar efter avslutad exponering. Inga symptom rapporterades. I experiment 2 exponerades 3 frivilliga för 986 ppm under 2 timmar. En person klagade på huvudvärk efter 1 timmes exponering. Påverkan på VER (Visual evoked response) observerades för alla tre. COHb-nivån var 10% efter 1 timmes exponering (medelvärde), och 17 timmar efter av-

**Tabell 1.** Jämförelsedata: COHb i blod och påverkan av förhöjda CO-halter i inandningsluft.

COHb (%)	Effekt
< 10	Se tabelltexten nedan
10	Andfäddhet vid kraftig fysisk ansträngning
13	Påverkan på CNS-utveckling barn
20	Huvudvärk, andfäddhet vid måttlig fysisk ansträngning
25	Dödfödslar
30	Huvudvärk, yrsel, irritation
40-50	Huvudvärk, förvirring, medvetslöshet vid ansträngning
60-70	Medvetslöshet, andningssvikt, konvulsioner, död
80	Dödlig koncentration

Tabellen visar riktvärden tagna från NEG 2012 (77). För COHb under 10% anges att 3-7% COHb ger försämrad uthållighet och hjärtpåverkan. Vid 2,4% COHb, eller 7,1% COHb har visats hjärtpåverkan (förändrad p-våg i EKG). Vid 3,4-4,3% COHb visades lägre lungventilation men inga EKG-effekter. 5,1% COHb resulterade i försämrad uthållighet i ett motionstest, men ingen hjärtpåverkan (77). CO-exponerade personer med stabil ansträngningsutlöst kärlkramp och med 2,4 eller 4,7% COHb fick kärlkramp och ST-förändringar snabbare än utan CO-exponering (3). Foster är känsligare än vuxna, och fosterpåverkan har rapporterats (77).

slutad exponering var COHb-nivån fortfarande förhöjd (3,9%, medelvärde). I ett tredje experiment, exponerades 3 personer för 514 ppm under 1 timme, och sedan för 869 ppm under ytterligare 1 timme. 15 minuter efter exponering för den högre dosen fick en person huvudvärk. VER var påverkat hos alla tre personerna. Klinisk-kemiska och hematologiska prover var normala och inga irritationssymptom rapporterades vid någon av exponeringsnivåerna (75).

Flera fallstudier har rapporterat om dödsfall i samband med mycket hög exponering för DCM (8, 16, 51, 80). I en amerikansk rapport från 2012 rapporterades 12 DCM-relaterade dödsfall i samband med reparation och lackering av badkar mellan åren 2000 och 2011. Produkterna som användes innehöll 60-100% DCM (16). En annan studie rapporterade om två fall av dödlig förgiftning efter akut exponering för 168 000 ppm DCM i samband med nedgrävning av tunnor innehållande lösningsmedel. Arbetet utfördes i en brunn 2 meter under mark utan ventilation. DCM-koncentrationerna i blod låg på 572 och 601 mg/l för de två arbetarna och deras COHb-nivåer i blod var 30% (8, 52). Dödsorsaken i samband med mycket hög exponeringen kan bero på påverkan på centrala nervsystemet, medvetslöshet och andningsdepression (8).

I en fallrapport beskrivs en 64-årig man som hittades medvetslös i en tank med små mängder DCM (38). Mannen hade troligen inandats DCM-ånga under ca 1 timme. COHb-nivån i blodet var 7,5% men sjönk till 0,4% inom 4 dagar. Mannens tillstånd försämrades inom en månad efter olyckan och han fick 19 poäng av 30 vid ett neuropsykologiskt test, vilket indikerade en mild demens (38). Mannen

fick även begränsat synfält på båda ögonen efter en månad och en mild katarakt observerades. Synen försämrades gradvis under 3 år efter olyckan.

Akut exponering för DCM orsakade hjärtstillestånd hos två arbetare som exponerats för höga nivåer DCM (ingen uppgift om koncentration ges). Två personer som hjälpte till vid räddningsarbetet klagade på yrsel och illamående. COHb-nivån hos en av arbetarna som senare avled steg under 9 timmar efter exponering, trots syrgasbehandling. Författarna konkluderar att dödsfallen troligen inte berodde på höga nivåer COHb utan på lösningsmedels-inducerad narkos. De betonar också att räddningspersonal utan skyddsutrustning själva kan påverkas akut om DCM-koncentrationen är hög (47).

En fallrapport från 2005 beskriver en man som fått halvsidig ansiktsförlamning i samband med DCM-exponering. Elva israeliska soldater arbetade under 3 timmar med att ta bort färgfläckar från golvet med färgborttagningsmedel innehållande DCM i ett slutet rum utan ventilation eller skyddsutrustning. Alla klagade över huvudvärk, yrsel och halsirritation. En av soldaterna vaknade med ansiktsförlamning dagen efter men var helt återställd efter 3 veckor. Författarna bedömer exponeringen till mellan 1000 och 5000 ppm (34).

Under perioden 1961-80 rapporterades 118 tillbud av akuta effekter av lösningsmedel (DCM, xylen, toluen, styren) i Storbritannien till Her Majesty's Inspectorate. Bland dessa bedömdes 33 av tillbudena ha orsakats av DCM. Personerna hade bland annat arbetat med målningsarbeten, tillverkning av kemikalier, färg eller lim, samt färgborttagning och rengöring. I 13 fall hade exponeringen orsakat medvetslöshet. Andra vanliga rapporterade symptom var yrsel (11/33 fall) och huvudvärk (9/33 fall). Ytterligare symptom som angavs var förvirring (2 personer), respiratoriska symptom som hosta, andnöd och tryck över bröstet (4 personer) samt magsymptom (13 personer) (9).

En kvinna som exponerats för DCM fick plötsligt bilateralt hörselbortfall några dagar efter exponeringen. Kvinnan hade initialt ett COHb på 6,9% som sjönk till 5,1% dag 2. Efter 25 dagar med syrgasbehandling försvann de hörselrelaterade symptomen (13). Inga uppgifter om exponeringsnivå ges i artikeln.

I en fallrapport beskrivs en 66-årig man som avlidit i hjärtinfarkt efter att under lackeringsarbete i sin hobbyverksamhet använt ett färgborttagningsmedel innehållande 80% DCM. Mannen hade arbetat i ett slutet rum i källaren utan ventilation. Vid två tidigare tillfällen hade mannen förts till sjukhus med akuta bröstsmärtor, andra gången med akut hjärtinfarkt, efter att ha arbetat med färgborttagningsmedlet, men ingen koppling hade då gjorts med hans hobbyverksamhet (76).

Efter 4 timmars exponering för 200 ppm och 300 ppm DCM bland frivilliga försökspersoner rapporterades påverkan på syn och hörsel, samt psykomotoriska förändringar. Personerna hade 5% COHb i blodet. Ett fall av demens efter exponering för 500-1000 ppm under 3 år har rapporterats (8).

Långtidseffekter av DCM på centrala nervsystemet studerades på en grupp av 46 arbetare vid en acetatfilmfabrik. Arbetarna var exponerade för en blandning av DCM och metanol (9:1) och luftkoncentrationen av DCM låg mellan 75 och 100 ppm. Männerna arbetade i tre olika skift upp till 3 dagar i rad. Tolv män med

samma skiftarbete men utan lösningsmedelsexponering ingick också i studien som referensgrupp. Sex av de exponerade männen uppgav symptom (smärta i armarna, bröstsmärta vid sittande eller liggande, eller bröstsmärta vid fysisk aktivitet och stress ("walking or hurrying") som kunde vara relaterade till hjärtsjukdom (ingen bland de oexponerade). Arbetarna rapporterade också olika CNS-symptom: frekvent huvudvärk, yrsel, balanssvårigheter, minnessvårigheter, och domningar och stickningar i händer och fötter. Tjugo män (43%) i den exponerade gruppen rapporterade CNS-symptom jämfört med 1 person i kontrollgruppen (8%). Tjugonio av de exponerade männen som hade exponerats under minst 10 år rapporterade CNS-symptom mer frekvent jämfört med de som exponerats kortare tid (minst ett symptom rapporterades). I en uppföljning deltog 29 av de exponerade arbetarna (och 29 nya kontroller). De exponerade arbetarna uppvisade sämre resultat på ett motorisk test (pricka snabbt på olika sidor av två parallella linjer) men på andra neurologiska tester visade den exponerade gruppen ett bättre resultat än referensgruppen. Författarna konkluderar att studien inte visar några skillnader i långtidseffekter av DCM (18).

Påverkan av DCM-exponering över skift på sinnesstämning ("mood") studerades på 44 arbetare från samma fabrik som ovan. Arbetarna var exponerade för DCM 28-173 ppm (en blandning av DCM och metanol 9:1) och 36 kontrollpersoner ingick i studien. Arbetarna klassificera sig själva på en trötthetsskala, från klarvaken till mycket trött. Ett test mätte på tid förmågan att ersätta tecken med symboler. Ett visuellt reaktionstest ingick också. DCM- och COHb-halten i blod före och efter skift, liksom lufthalter av DCM mättes. Resultaten visade signifikanta korrelationer mellan DCM-koncentrationen i blod och humörförändringar, fysisk utmattning, sömnhet, minskad känsla av "god hälsa". Ett av testresultaten ("digit symbol substitution") var försämrat (17). Arbetarna hade varit kroniskt exponerade för DCM men man relaterar fynden till exponeringen över ett skift. Statistisk signifikant skillnad mellan exponerade och kontroller sågs vid morgonskiftet (06.00-14.00). Exponeringsmätningarna i studien är dåligt redovisade.

Irritationseffekter i ögon och andningsvägar har rapporterats hos 12 svenska klottersanerare (7, 8). Klottersanerarna hade fyllt i ett i förväg utskickat frågeformulär och på dagen för exponeringsmätningen gjordes en intervju om bl.a. irritationssymptom. Blod- och urinprov togs efter arbetets slut. Lösningsmedelsblandningen som användes innehöll DCM, N-metyl-2-pyrrolidon, glykoletrar och trimetylbenzen och lufthalterna mättes under en dag med personburen mätutrustning. Lufthalterna av N-metyl-2-pyrrolidon, glykoletrar och trimetylbenzen var låga eller ej detekterbara. För DCM varierade 8-timmarsmedelvärdena mellan 18 och 1200 mg/m<sup>3</sup> (5-340 ppm, medelvärde 260 mg/m<sup>3</sup> [74 ppm]). Arbetet utfördes ofta i trånga dåligt ventilerade utrymmen där exponeringsnivåerna kunde bli mycket höga och uppmätta korttidsvärden (15 minuter) varierade mellan 6 och 5315 mg/m<sup>3</sup> (2-1510 ppm, medelvärde 1117 mg/m<sup>3</sup> [320 ppm]), där det högsta korttidsvärdet uppmättes vid arbete i en hiss. Andningsskydd användes inte. Händerna exponerades ofta för saneringsvätskan och skyddshandskar, om de användes, var av läder. Både frågeformuläret och intervjun visade en signifikant ökning

av irritationssymptom (ögonirritation, nästäppa och snuva) jämfört med värden från tidigare insamlade data om prevalensen av irritationssymptom hos slumpvis utvalda individer boende i samma område som de exponerade. Inga förändringar sågs i koncentrationen av kreatinin, aspartattransaminas, alanintransaminas, gamma-glutamyltranspeptidas i blodprov (markörer för levertoxicitet), eller alfa-1-mikroglobulin, beta-2-mikroglobulin eller N-acetyl-beta-glukosaminidas (markörer för njurtoxicitet) i urinprov som kunde relateras till exponeringen. Inte heller akuta effekter på centrala nervsystemet angavs. Författarnas slutsats var att irritationssymptomen orsakades av lösningsmedel, bland annat DCM, som användes av klottersanerarna (7, 8).

En grupp på 25 pensionerade flygplansmekaniker som arbetat i medeltal 12 år och som exponerats för lösningsmedel i minst 6 år mellan 1970 och 1986 jämfördes med en referensgrupp utan exponering. Arbetarnas yrkesuppgifter inkluderade färgborttagning, reparation, ombyggnad och ommålning. DCM-exponeringen omfattade från låga koncentrationer upp till 800 ppm, medelvärde ca 100 ppm (medelvärdet var högre, 225 ppm, för de som arbetade med färgborttagning). Vid olika neurologiska tester (bland annat lukt, syn, greppstyrka, visuellt- och verbalt minne) sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna. Den exponerade gruppen hade högre resultat på verbalt minne men lägre resultat på koncentrationsuppgifter (dock ej signifikant skiljt) (46). Det står inte specifikt om annan lösningsmedelsexponering i artikeln även om ordet "solvents" nämns. Referensgruppen bestod av pensionerade företags- och fackliga företrädare med låg sannolikhet för lösningsmedelsexponering. Personer i referensgruppen hade inte arbetat mer än 2 år med några andra arbetsuppgifter på företaget. Inga exponeringsdata fanns för personerna i referensgruppen men baserat på intervjuer och undersökningar av arbetsuppgifterna bedömdes användningen av lösningsmedel som liten.

En ökning av röda blodkroppar, hemoglobin och hematokrit har rapporterats bland kvinnor som exponerats för höga koncentrationer DCM (i medeltal 475 ppm) vid en fabrik som tillverkade cellulosatriacetat. Dessa effekter observerades inte bland män. Fler än 60% av de exponerade arbetarna (män och kvinnor som ingick i studien) hade varit exponerade under minst 5 år, endast 3% hade exponerats mindre än ett år (63). Arbetarna hade delats in i exponeringsgrupper där låg exponering motsvarade i medeltal 140 ppm, mellanexponering 280 ppm och hög exponering 475 ppm. Skillnaden mellan män och kvinnor sågs bara bland de med högst medelxponering (475 ppm).

Flera studier på arbetare som exponerats för nivåer mellan 26-1700 ppm DCM har inte visat elektrokardiografiska effekter eller ökad dödlighet i hjärtsjukdom (8). I en kohort av arbetare inom cellulosafiberproduktion med exponering för DCM (140-475 ppm) sågs inget samband mellan exponering och hjärtsjukdom, SMR (standardiserad mortalitetskvot) = 0,9 (95% KI 0,65-1,2). Jämförelser gjordes med den allmänna befolkningen. Författarna påpekar att en "healthy worker-effekt" kan förklara det låga värdet (45). En kohortstudie bestod av 1473 manliga arbetare anställda under åren 1946-1988 i produktion av cellulosa triacetatfilm. Kohorten följdes till och med 2006 och sambandet mellan kumulativ



exponering för DCM och dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom analyserades med Cox regression. I denna analys ingick 1034 exponerade och 312 oexponerade arbetare. Medelxponeringen bland de exponerade var 19 ppm. Den relativa risken för en kumulativ exponering på 1000 ppm-år beräknades till 1,47 (95% KI 0,91-2,39) för död i ischemisk hjärtsjukdom (83).

### *Djurdata*

Effekten av DCM har studerats i många djurstudier, nedan beskrivs ett illustrativt urval. För sammanfattningar av fler djurstudier hänvisas till ATDSR 2000 (8).

Studier på djur har visat att höga koncentrationer av DCM kan leda till medvetlöshet och död (8). Akut exponering (4-8 timmar) för DCM 16 000-19 000 ppm var dödligt för råttor och möss. Även långvariga exponeringar av DCM 1000-16 000 ppm var dödligt för flera djurarter inklusive råttor, mus, marsvin, kanin och hund (8).

Råttor som fått DCM under 19 dagar (3250-16 000 ppm) hade lägre vikt jämfört med kontroldjur och djur med lägre exponering (1625 ppm) efter exponeringsperiodens slut. Även bland råttor som fått 8400 ppm DCM under 13 veckor observerades viktnedgångar. Råttor som exponerats för 4000 ppm DCM under 2 år uppvisade ett rastlöst beteende, samt kliade sig i ögon och kring nos under exponeringsperioden (59). Bland möss som fått DCM under 19 dagar (16 000 ppm) noterades hyperaktivitet som ansågs vara relaterad till kemikalieexponeringen. Hyperaktivitet sågs även bland möss som fått 4000 ppm DCM under 2 år (dos-respons), och var tydligast bland honor. Under sista året av exponering för 4000 ppm uppvisade honorna ett letargiskt beteende (59).

Hos råttor som fått inandas DCM (70 ppm) minskade omsättningen av dopaminnivåerna i vissa delar av hjärnan, och en dos-beroende förändring av noradrenalinivåerna observerades vid 70-1000 ppm (26). Djuren hade exponerats 6 timmar/dag i 3 dagar. Gerbiler (ökenråttor) som fått DCM (350 ppm i 3 månader, samt 4 månader utan exponering) hade ökade koncentrationer av GFA-protein och proteinet S-100 i frontala och sensorimotoriska hjärnbarken (64). Dessa öknings kan vara tecken på astroglios, och en indikation på hjärnskada. Efter tre månaders exponering för 210 och 350 ppm var DNA-koncentrationerna i hippocampus och cerebellum signifikant minskade jämfört med kontroldjuren, som tecken på celledöd i dessa områden i hjärnan (64). Ytterligare mekanistiska studier av CNS-effekter och med högre exponeringsnivåer beskrivs i översikten av Bale *et al.* 2011 (10).

Höga koncentrationer DCM orsakar lungskador och lunginflammation i råttor, möss och marsvin. Möss som exponerats för 200 000 ppm DCM fick hjärtarytmier. Förtjockad hornhinna hos kaniner har rapporterats efter akut exponering för 490 ppm (8). DCM-exponering som resulterar i COHb-nivåer på 4-7% har visats påverka nervledningshastighet i perifera nervsystemet (87).

Hos djur har leverförfettning och ökade leverenzym i plasma observerats vid DCM-exponering. I marsvinshannar som fått 5000 ppm DCM i 6 månader sågs fettdegeneration i levern. Liknande effekter observerades även hos apor, möss

och hundar efter en exponering på 5000 ppm under 4 veckor. Leverenzymerna i plasma var ökade hos råttor som exponerats för 250 ppm DCM i 10 dagar. Upprepad exponering för 200-500 ppm DCM i 2 år orsakade hepatocellulär vakuolisering i levern på råttor, men inga effekter observerades vid en exponering för 50 ppm (8). I NTPs två-årsstudie på råttor observerades levereffekter som hemsideros, levercellsnekros, fibros i gallgångar och inflammation (59).

Hundar som exponerats för 1000 ppm DCM under 4 veckor och råttor som fått 5000 ppm i 14 veckor utvecklade tubulär vakuolisering i njurarna. Tubulära degenerations- och regenerationsförändringar observerades i råttor efter kontinuerlig exponering för 25 och 100 ppm i 100 dagar. Hos hundar och apor som fått samma behandling sågs inga tubulära degenerations- eller regenerationsförändringar (8) (inga närmare detaljer är tillgängliga). Hos råttor sågs förändringar i njurarna vid 2000 ppm efter 2 års exponering (59).

## Genotoxicitet

### *In vitro*

I en studie undersöktes cytotoxicitet (MI, mitotiskt index), celltillväxt (CPK, ”cell proliferation kinetic value”) och genotoxicitet (SCE, systerkromatidutbyte) i perifera blodceller (mononukleära) exponerade för DCM *in vitro*. Blodcellerna togs från 20 friska män och materialet delades in i tre grupper: i grupp I celler från individer med låg GSTT1-aktivitet (n=4), i grupp II med medelaktivitet (n=10) och i grupp III med hög aktivitet (n=6) (<0,1, 0,33±0,03 respektive 7,37±1,35 nmol formaldehyd/min/mg protein). En multivariatanalys visade att utfallet för alla tre mätta parametrar (MI, CPK, SCE) var relaterade till den specifika GSTT1-aktiviteten (MI och CPK negativt och SCE positivt korrelerade), och att skillnaderna var signifikanta från 60 ppm och uppåt (62). Författarna har använt en head-space-teknik för att mäta koncentrationer av DCM men det är oklart om de angivna värdena avser gasfasen eller koncentrationen i inkubationerna och det är svårt att dra några kvantitativa slutsatser från studien.

### *Humandata*

Frekvensen av HPRT-mutationer, kromosomförändringar, mikrokärnor och SCE undersöktes i lymfocyter från 46 arbetare som exponerats för både styren och DCM, samt från 23 kontroller. Genomsnittlig exponering (TWA) för DCM var 108 mg/m<sup>3</sup> (0-742 mg/m<sup>3</sup>), vilket motsvarar 31 ppm (exponering för styren var 17 ppm, vilket är en effektnivå för genotoxicitet (55)). De cytogenetiska parametrarna var signifikant ökade i alla prov från arbetarna. Författarna vill dock inte dra någon slutsats kring mutagenicitet på grund av otillräckliga kontrolldata (82).

### *Djurdata*

DCM har visat positiva resultat i flera olika genotoxicitetstester. Studier har visat att möss är mer känsliga för DNA-skador i samband med DCM-exponering jämfört med råttor (29).

Enkelsträngbrott på DNA detekterades i lever och i lunghomogenat från möss som exponerats för 4000-8000 respektive 2000-6000 ppm DCM (29). I råttor som exponerats för 4000 ppm DCM i 6 timmar sågs däremot inga DNA-skador (enkelsträngbrott) i levern (28). I hepatocyter från möss och råttor som exponerats för DCM och som inkuberats med butionin sulfoximin (som reducerar glutationsnivåerna) minskade nivåerna av enkelsträngbrott. Resultatet tyder på att konjugering med glutation leder till DNA-skador av DCM. Enligt författarna sker detta troligen via metaboliten S-klormetylglutation, då halten av metaboliten formaldehyd var för låg (28).

Med anledning av det stora antalet gallgångscancerfall bland tryckeriarbetare som exponerats för både dikloropropan (DCP) och DCM (se avsnitt carcinogenicitet) studerades ämnens genotoxiska effekter enskilt och kombinerat (79). Möss av stammen B6C3F1 exponerades för 400, 800 eller 1600 ppm DCM eller 150, 300 och 600 ppm DCP eller för kombinationen DCM + DCP, 400 + 150 ppm samt 800 + 300 ppm via inhalation 6 timmar per dag, 5 dagar i veckan, under 6 veckor. Även genmodifierade möss (*gpt* Delta C57BL/6J) exponerades för DCP (300 ppm), DCM (800 ppm) eller DCP + DCM (300 + 800 ppm) för att undersöka mutagena effekter i levern. Signifikant ökade nivåer av DNA-skador detekterades i levern med Comet Assay efter DCP-exponering (300 och 600 ppm) men ingen signifikant effekt sågs efter endast DCM-exponering. Kombinationen DCP och DCM visade ytterligare högre nivåer DNA-skador, vilket indikerar att DCM kan förstärka DNA-skador orsakade av DCP. Varken DCP eller DCM orsakade mutationer eller kromosomförändringar i hematopoetiska celler. I experiment med genmodifierade möss sågs en ökning av mutationsfrekvensen i levern endast efter samexponering DCM + DCP. Mutationer av en annan typ än hos kontroldjuren indikerar att en lösningsmedelsrelaterad mekanism ligger bakom mutageniciteten i de exponerade djuren (79). I försöken studerades effekterna på hela levern och inte gallgångar separat, vilket minskar studiens relevans för riskbedömning av DCM med avseende på gallgångscancer. En icke-signifikant ökning av punktmutationer sågs även bland DCM-exponerade djur vid högsta koncentrationen, mutationer som inte sågs bland kontroldjuren.

## **Carcinogenicitet**

### *Humandata*

IARC uppgraderade 2014 DCM från grupp 2B (möjligen cancerframkallande för människa) till grupp 2A (sannolikt cancerframkallande för människa) (12). Den nya klassificeringen baserades huvudsakligen på nyare studier som visat cancer i gallgångarna samt på studier som visat ökad risk för non-Hodgkins lymfom i människa, samt tillräckliga bevis för cancer i djur. Tabell 2 sammanfattar epidemiologiska studier av cancerrisken hos personer som yrkesmässigt exponerats för DCM.

**Tabell 2.** Epidemiologiska studier av cancerrisk förenad med exponering för DCM hos personer med yrkesmässig exponering.

Exponering/antal	Yrke/industri/typ av studie	Resultat	Ref.
80-540 ppm (4 år medeltal) 62 män, 1991-2006	Offset-tryckeri, Osaka, Japan	11 män med diagnostiserad gallgångscancer, SMR= 2900 (95% KI 1100-6400). Jämförelse med japanska befolkningen. Tio män av dessa var exponerade för DCM, alla 11 för DCP. Ålder vid diagnos 36 år (i medeltal), ålder vid dödsfall 37 år (i medeltal för 6 arbetare). Totalt 17 fall med gallgångscancer av totalt 70 exponerade 2013.	(40, 42, 43, 86)
140, 280, 475 ppm (medel-exponering för 3 huvudsakliga arbetsuppgifter), Totalt 1271 arbetare ingick.	Cellulosafiberproduktion	Tumörer i lever och gallgångar, SMR= 5,8 (95% KI 1,8-14).	(44)
140, 280, 475 ppm (medel-exponering för 3 huvudsakliga arbetsuppgifter), Totalt 1271 arbetare ingick.	Cellulosafiberproduktion	Tumörer i kindhålan, SMR= 1,5 (95% KI 0,18-5,4) (2 fall). Tumörer i lever och gallgångar, SMR= 3,0 (95% KI 0,81-7,6) (4 fall, varav 3 fall var gallgångscancer). Melanom, SMR= 1,9 (95% KI 0,24-7,0) (2 fall).	(45)
Nordisk yrkes-cancerdatabas, 74 949 tryckeriarbetare	Tryckeriarbetare i Norden	Levercancer SIR =1,4 (95% KI 1,1-1,6). Intrahepatisk gallgångscancer SIR = 2,3 (95% KI 1,5-3,6).	(88)
DCM-exponering	Meta-analys DCM-exponering	Cancer i bukspottskörteln, meta relativ risk = 1,4 (95% 0,8-2,5).	(61)
19 ppm (medel) i 9 år (medel). 1 473 arbetare ingick i studien.	Produktion av cellulosatriacetat	Liten ökning av cancer i hjärnan (8 observerade jämfört med 4,4 förväntat).	(83)
Exponerade för klorerade lösningsmedel	Fall-kontrollstudie	Gliom/meningom, oddskvot = 0,5 (95% KI 0,3-0,9).	(56)
300 fall, 320 kontroller	Fall-kontrollstudie och yrkesverksamma inom kemisk och petrokemisk industri	Hjärntumörer (astrocytom, glioblastom, gliom med astrocytiska celler), oddskvot 2,4 (95% KI 1,0-5,9). För de som varit anställda mer än 21 år var oddskvoten 6,1 (95% KI 1,1-44).	(30)
DCM-exponering	Meta-analys	Multipelt myelom, oddskvot 2,0 (95% KI 1,3-3,2).	(49)

**Tabell 2.** Fortsättning.

Exponering/antal	Yrke/industri/typ av studie	Resultat	Ref.
Tidigare arbete med DCM	Fall-kontrollstudie	Multipelt myelom, 2,0 (95% KI 1,2-3,2).	(27)
Tidigare arbete med DCM	Fall-kontrollstudie	Lymfom, $0 \leq 26,3$ ppm x år oddskvot = 0,4 (95% KI 0,2-1,0), $>26,3 \leq 175$ ppm x år oddskvot = 0,8 (95% KI 0,3-1,9), $>175$ ppm x år oddskvot = 2,2 (95% KI 0,4-12).	(68)
Tidigare arbete med DCM	Fall-kontrollstudie	Non-Hodgkins lymfom oddskvot 1,5 (95% KI 1,0-2, 3).	(86)

SMR=Standardiserad dödlighetskvot

I en meta-analys från 2013 sågs en signifikant ökad risk för multipelt myelom med en oddskvot på 2,0 (95% KI 1,3-3,2) vid exponering för DCM (baserat på tre studier). Ingen signifikant riskökning sågs för andra cancertyper: non-Hodgkins lymfom: 1,3 (95% KI 0,86-1,7) baserat på 6 studier, leukemi OR=1,2 (95% KI 0,54-2,7) baserat på 3 studier, bröstcancer OR=1,0 (95% KI 0,48-2,2) baserat på tre studier, cancer i hjärna och CNS OR=1,1 (95% KI 0,78-1,6) baserat på fem studier, i luftvägar och lungor OR=0,82 (95% KI 0,62-1,1) baserat på fem studier, i lever och gallgångar OR=1,7 (95% KI 0,30-9,6) baserat på två studier, i ändtarm OR= 1,1 (95% KI 0,71-1,8) baserat på tre studier, i bukspottskörtel OR=0,97 (95% KI 0,93-1,1), baserat på fyra studier, och i prostata OR=0,76 (95% KI 0,51-1,1), baserat på tre studier. Då misstanke fanns om att diagnoserna non-Hodgkins lymfom och multipelt myelom kunde ha felklassificeras poolades dessa data vilket resulterade i en oddskvot på 1,4 (95% KI 1,0-1,8). Totalt ingick 5 olika kohortstudier och 13 olika fall-kontrollstudier i meta-analysen (49). Åtta av dessa studier beskrivs separat i detta dokument: (11, 27, 30, 45, 56, 68, 83, 86). Exponeringsbedömningen för 10 av studierna baserades på en jobb-exponeringsmatrix, medan 8 studier använde självrapporterade exponeringar, yrkeshistorik och kumulativ exponering (49). Författarna påpekar att felklassificering när det gäller exponering generellt är en begränsning för epidemiologiska studier. Endast fem studier hade justerat för rökning. Troligen förekom blandexponeringar med flera lösningsmedel.

En fall-kontrollstudie, inkluderande 601 fall av non-Hodgkins lymfom (NHL) och 717 kontrollpersoner, utfördes bland kvinnor i Connecticut för att undersöka sambandet med exponering för lösningsmedel. En jobb-exponeringsmatrix användes för att bedöma yrkesexponering. En ökad risk för NHL var associerat med tidigare lösningsmedelsexponering (oddskvot 1,4, 95% KI 1,1-1,8). Exponering för DCM gav en oddskvot på 1,5 (95% KI 1,0-2,3). Dock sågs ingen signifikant dos-responstrend vid analys av exponeringsintensiteten (86).

Sambandet mellan cancer och exponering för DCM undersöktes i en kohort arbetare inom cellulosafiberproduktion 1990 (44). 1271 arbetare med en anstäl-

ning på minst 3 månader mellan 1954 och 1976 i företaget i Rock Hill, South Carolina, USA ingick i studien. Data om DCM-exponeringen under stora delar av studieperioden saknades men antogs vara betydligt högre än för t.ex. tillverkare av fotografisk film (i medeltal 26 ppm TWA under 22 år). En yrkeshygienisk studie från 1977 hade visat DCM-nivåer (8 timmar TWA) på upp till 1700 ppm DCM. Medelxponeringen för de tre huvudsakliga arbetsuppgifterna var 140, 280 och 475 ppm. DCM var den huvudsakliga exponeringen, men samtidigt förekom exponering för metanol (DCM:metanol 9:1, metanol upp till 140 ppm) och aceton (upp till 1600 ppm). Detaljerad yrkesinformation fanns för 356 arbetare som då var anställda, och för 119 arbetare som slutade sin anställning efter 1979. Status av kohorten gjordes för perioden januari 1954 till september 1986 och jämfördes med nationell dödsorsaksstatistik. Dödligheten jämfördes även med den allmänna befolkningen lokalt (York County). 53% av kohortens arbetare hade varit anställda under minst 10 år. 122 dödsfall identifierades bland 29 960 person-år och för 118 personer fanns intyg om dödsorsak. För de flesta dödsorsaker var SMR nära 1,0 men signifikanta ökningars sågs för cancer i lever och gallgångar: SMR 5,8 (95% KI 1,8-14). Fyra observerade fall sågs mot 0,35 förväntat. En mer detaljerad analys visade att tre arbetare som avlidit i lever- eller gallgångscancer hade exponerats för DCM under 28, 20 respektive mindre än 1 år, medan information saknades för den fjärde arbetaren. Två av de tre arbetarna som avlidit i gallgångscancer var kvinnor, 47 och 60 år gamla. En uppföljande studie gjordes 1993. De cancertyper med högst SMR (standardiserad dödlighetskvot) var cancer i kindhålan SMR=1,5 (95% KI 0,18-5,4), baserat på 2 fall, cancer i lever och gallgångar SMR=3,0 (95% KI 0,81-7,6), baserat på 4 fall (varav 3 fall var gallgångscancer) och melanom SMR= 1,9 (95% KI 0,24-7,0), baserat på 2 fall. Arbetarna jämfördes med den allmänna befolkningen (45). Båda studierna av Lanes *et al.* (44, 45) har låg power. Kohorten sattes ursprungligen ihop för att titta på hjärt-kärlsjukdom och fyndet av tumörer i lever och gallgångar var ett bifynd, vilket även diskuterades i Lanes *et al.* 1993 eftersom inga nya fall observerades i uppföljningen. En annan svaghet med studierna är att de anställda som inte identifierades som avlidna antogs vara vid liv i slutet av studien, vilket innebär att de kan ha missat fall. Man särredovisar inte heller riskskattningarna för män respektive kvinnor och huvuddelen av de anställda var kvinnor.

En brittisk kohort med arbetare vid en fabrik som tillverkade filmbas av cellulosatriacetat undersöktes för att studera sambandet mellan DCM-exponering och dödlighet i cancer och hjärtsjukdom (83). 1785 arbetare (män) med anställning mellan 1946-1988 följdes till år 2006. 1473 arbetare var exponerade för DCM i medeltal 9 år och en koncentration på 19 ppm (8 timmars TWA). 559 dödsfall inträffade under uppföljningsperioden. Dödligheten bland DCM-exponerade arbetare var generellt lägre i jämförelse med den allmänna befolkningen (både lokalt och nationellt), SMR 0,79 (95% KI 0,72-0,86). Man fann en liten ökning av cancer i hjärnan och/eller centrala nervsystemet (8 observerade mot 4,4 förväntat), men inget dosrespons samband med DCM-exponering observerades. Inga fall av cancer i lever eller gallgångar observerades.

En sjukhusbaserad fall-kontrollstudie från 2012 undersökte sambandet mellan ett flertal klorerade lösningsmedel och risk för gliom och meningeom (hjärntumörer). Ingen ökad risk sågs för DCM-exponering och hjärntumörer: oddskvot 0,5 för de med sannolik exponering (95% KI 0,3-0,9). Exponeringsbedömningen baserades på intervjuer med detaljerade frågor kring jobbhistorik och kemikalieanvändning (56). En meta-analys från 2001 studerade DCM exponering och ett samband med cancer i bukspottkörteln. Ett MRR (meta relativ risk) på 1,4 (95% KI 0,8-2,5) sågs för DCM men en dos-responsanalys visade ingen trend (61). Exponering för DCM och en ökad icke-signifikant risk för multipelt myelom sågs i en fall-kontrollstudie från 2011. Exponeringsbedömningen byggde på personliga intervjuer med information om yrkeshistorik och exponering för lösningsmedel samt modifierade jobb-exponeringsmatriser. Risken blev signifikant, oddskvot 2,0 (95% KI 1,2-3,2) då de arbetare med yrken som skattades som lågexponerade klassades om som oexponerade (lågexponerade slogs ihop med oexponerade) (27).

Sambandet mellan hjärntumörer och tidigare yrkesverksamhet i kemisk och petrokemisk industri studerades i en fall-kontrollstudie. Dödsorsaksintyg för 741 män som dött på grund av hjärntumörer eller tumörer i centrala nervsystemet från januari 1978 till juni 1980 i södra Louisiana och mellan januari 1979 och december 1981 i norra New Jersey och Philadelphia analyserades. Samma antal dödsbevis samlades för slumpmässigt utvalda kontroller (män som avlidit i annan typ av cancer, cerebrovaskulära sjukdomar, epilepsi och mord, inklusive självmord). Information om tidigare yrken, yrkesuppgifter, arbetsplatser, typ av industri- och produktion samt anställningsdatum samlades från anhöriga. Bland de 438 fallen med kompletta intervjuer hade 300 diagnosticerats med hjärntumör av typen astrocytom, glioblastom och/eller gliom. I studien ingick 320 kontroller. Baserat på yrkeshistorik utformades jobb-exponeringsmatriser som karaktäriserade sannolika exponeringar för 6 olika klorerade kolväten och organiska lösningsmedel, däribland DCM (30). En ökad risk för hjärntumörer sågs vid exponering för organiska lösningsmedel inkluderande DCM (oddskvot 2,4 95% KI 1,0-5,9). Risken ökade signifikant med exponeringen (dos-responssamband) för DCM, oddskvot = 6,1 (95% KI 1,1-44) och mer än 21 års anställning. Vid kumulativ exponering sågs en statistiskt signifikant trend för arbetare med sannolikt högst exponering, men ingen monotont ökande risk. Män som bedömts ha haft den högsta DCM-exponeringen var målare, arbetare inom färg- och lacktillverkning, båtbyggnad och reparation samt arbetare inom elektronikindustrin (30).

En icke signifikant ökad risk för lymfom (Hodgkins lymfom, B-Non-Hodgkins lymfom, T-Non-Hodgkins lymfom samt annan lymfom-typ) vid tidigare arbete med DCM sågs i en tysk fall-kontrollstudie från 2007 (68);  $>0 \leq 26,3$  ppm x år oddskvot = 0,4 (95% KI 0,2-1,0);  $>26,3 \leq 175$  ppm x år oddskvot = 0,8 (0,3-1,9);  $>175$  ppm x år oddskvot = 2,2 (0,4-11,6) (68).

Barry *et al.* visade att den genetiska variationen i enzymet CYP2E1 kan påverka cancerrisken vid lösningsmedelsexponering. Data togs från en fall-kontrollstudie bland kvinnor i Connecticut, USA, som diagnosticerats med non-Hodgkins lym-

fom (NHL). 518 kvinnor med NHL deltog i intervjuer och lämnade blod eller prov från munslemhinnan (buccalceller) som jämfördes med prov från 597 matchade kontrollpersoner. Intervjuerna byggde på en enkät om yrkeshistorik, jobbtitlar, anställningstider. Självrapporterade yrken kodades till standardiserade yrkes- och industriklassificering och länkades till en jobb-exponeringsmatris. Oddsquot för NHL beräknades för DCM-exponerade kvinnor med TT-polymorfi (rs2070673) CYP2E1 till 4,4 (95% KI 2,0-9,6). DCM-exponerade kvinnor med en annan genotyp (TA eller AA) hade en oddsquot på 0,80 (95% KI 0,36-1,8) (11). En annan experimentell studie på immortaliserade lymfocyter visade att celler med genotypen rs2070673TT hade signifikant högre CYP2E1-uttryck och enzymaktivitet jämfört med de andra genotyperna som studerades (91).

Bland 62 män som arbetat i ett offset-tryckeri i Osaka, Japan, utvecklade 11 män tumörer i gallvägarna, cholangiocarcinom (gallgångscancer), (5 intrahepatiska och 6 extrahepatiska). Arbetarna hade exponerats för en beräknad nivå på 100-670 ppm 1,2-diklorpropan (DCP) (exponering under 1985-2006) och 80-540 ppm DCM (exponering 1985-1998). Exponering för DCP och DCM förekom vid rengöring av gummicylindrar. Även fotogen användes. Detta färgborttagningsmoment utfördes ungefär 300-800 gånger under 16 timmar (2 skift). Arbetet utfördes i källarlokal med dålig ventilation. Arbetarna använde handskar men inte andningsmask. Den japanska myndigheten JNIOOSH utförde i efterhand experiment för att rekonstruera arbetsmiljön i detta tryckeri och för att mäta och uppskatta exponeringskoncentrationerna av DCP och DCM. Elva kvinnor hade också arbetat i tryckerilokalen men exkluderades i studien då ingen av dem hade utvecklat gallgångscancer. Ålder vid tiden för diagnos låg mellan 25-45 år och ålder vid tiden för dödsfall för de 6 avlidna arbetarna låg mellan 27-46 år. Alla 11 patienter hade exponerats för DCP mellan 7-17 år (medeltal 10 år) och diagnosticerats med gallgångscancer 7-20 år (medeltal 14 år) efter första exponering. Tio av fallen hade även exponerats för DCM under 1-13 år (medeltal 7 år). SMR (standardiserad mortalitetsquot) för gallgångscancer beräknades till 2900 (95% KI 1100-6400, 6 fall mot 0,00204 förväntade) för alla arbetare kombinerat, SMR = 5000 (95% KI 1600-12 000, 5 fall mot 0,0010 förväntade) för arbetare som bara vistats i tryckerilokalen. Ingen av patienterna med gallgångscancer hade hög alkoholkonsumtion och alla testades negativt för Hepatit B och C (43), se tabell 2. Studien initierades av att en före detta anställd tog kontakt med författarna och berättade att flera av hennes arbetskamrater fått gallgångscancer (personligt meddelande Shinji Kumagai, 2014-03-25). Sex nya fall av gallgångscancer bland företagets arbetare upptäcktes mellan 2012 och 2013, och antalet fall är för närvarande 17 av 70 på arbetsplatsen (42). I en uppföljande studie rapporteras att alla 17 patienter hade exponerats för DCP, 11 för DCM och 8 för 1,1,1-trikloretan (40). Tio av fallen arbetade vid diagnos fortfarande vid tryckeriet medan 7 var tidigare anställda. Av dessa 7 arbetare hade 2 anställts vid andra tryckerier som inte använde DCM, DCP eller 1,1,1-trikloretan. Tretton av fallen var rökare. Totala antalet tidigare och nuvarande arbetare uppgavs till 111 (40). I ett pressmeddelande från Japanska *Ministry of Health, Labour and Welfare* anges höga



koncentrationer 1,2-DCP som orsak till dessa gallgångscancerfall, medan exponeringstiden för DCM ansågs för kort.

Ytterligare 9 fall av gallgångscancer (vid andra tryckerier i Japan) har rapporterats. Dessa arbetare var signifikant äldre vid tiden för diagnos jämfört med ovan nämnda, i genomsnitt 44 år vid diagnos (31-57 år). Andra parametrar som utfall vid laborietester (AST, ALT, gamma-GTP) och patologiska fynd (t.ex. proportionen mellan intrahepatisk och extrahepatisk gallgångscancer) skiljde sig inte mellan studierna. Fem arbetare hade exponerats för DCM och 1,2-DCP, två arbetare för DCM, 1,2-DCP och 1,1,1-trikloretan, och två av arbetarna hade exponerats för DCM och 1,1,1-trikloretan. Tiden för exponering varierade från 3 år och 10 månader till 19 år. Ingen av arbetarna konsumerade större mängder alkohol men sex av dem var rökare (39).

Exponeringen för DCM och DCP har skattats för personer som arbetat vid tre mindre japanska tryckerier och som diagnosticerats med gallgångscancer. Exponeringen för DCM var vid ett av tryckerierna lågt (<1-4 ppm). I de övriga två tryckerierna var DCM-koncentrationen högre, vid färgborttagning mellan 0-560 ppm (TWA 9 timmar 0-150 ppm) respektive 91-290 ppm (TWA 11,5 timmar 60-240 ppm). Annan samtidig exponering var bland annat 1,2-DCP och fotogen (89).

I en histologisk studie av tumörerna från de japanska fallen observerades konstitutionellt uttryck av GST-T1 i gallgångsepitel, men inget uttryck av CYP450E1. Man finner även olika förstadium av tumörer i gallgångar och dessa uttrycker DNA-skademarkörer och mutationer. Man kommenterar också att gallgångsträdet är arteriellt blodförsörjt varför inandad DCP eller DCM kan ha metaboliserats av gallgångsepitelet utan att först passera hepatocyterna. En ytterligare kommentar är att gallblåsan hos åtminstone en del av fallen uttrycker CYP450E1 vilket skulle kunna förklara varför de inte fick gallblåsecancer (66).

En fallrapport från 2014 beskriver en man som exponerats 11 år för en blandning av 50% DCM och 50% 1,1,1-trikloretan vid ett annat offset-tryckeri och som diagnosticerats för gallgångscancer vid 44 års ålder. Exponeringen för DCM beräknades till 240-6100 ppm (41).

IARC (Vol. 65) klassificerar yrkesexponering vid tryckeriarbete som grupp 2B (möjligen cancerframkallande för människa). Enligt IARCs genomgång finns vissa epidemiologiska bevis för att tryckeriarbete orsakar cancer i lungor, övre luftvägarna (orofarynx), urinblåsan och njurar eller leukemi (32). Andra studier har visat en ökad risk för dödlighet i levercancer, matstrupscancer, magcancer och cancer i kind och svalg (14, 48, 50). Då arbete i tryckeriindustrin kan medföra olika typer av kemisk exponering, samt blandexponeringar, kan det vara svårt att klarlägga sambandet mellan en specifik exponering och en ökad cancerisk. Med anledning av klustret av gallgångscancer i den japanska tryckeriindustrin som beskrivits ovan sammanfattas i stycken nedan ett par ytterligare studier som visat en ökad risk för levercancer och gallgångscancer vid tryckeriarbete, där dock förhållandet till DCM- exponering är oklar.

En studie av Nordiska Yrkescancerdatabasen (Nordic Occupational Cancer Database) baserades på folkbokföringar 1960, 1970, 1980 och 1990. Bland

personer som var 30-64 år visades en ökning av cancerincidensen för arbetare inom tryckeriindustrin, SIR (standardiserad incidenskvot) för levercancer 1,4 (95% KI 1,1-1,6), baserat på 142 fall, specifikt intrahepatisk gallgångscancer SIR 2,3 (95% KI 1,5-3,6), baserat på 21 fall (88). SIR för levercancer var speciellt ökat bland tryckare (printers) och litografiker. SIR för intrahepatisk gallgångscancer var ökat bland typografer och tryckare. Ingen ökad incidens observerades för tumörer i gallblåsa och extrahepatiska gallgångar. Studien baserades enbart på manliga arbetare; för kvinnor sågs ett liknande mönster i incidenskvot men antalet fall var begränsat. Författarna diskuterar exponering av DCM och DCP i den japanska studien av Kumagai *et al.* 2013 (43). De nordiska arbetarna var exponerade för bensen (före 1964), bensin (före 1960), DCM, bly (före 1985), 1,1,1-trikloretylen och toluen. För DCP finns inga exponeringsdata i den Nordiska jobb-exponeringsdatabasen (NOCCA JEM). I studien noterades att den höga incidenskvoten för intrahepatisk gallgångscancer bland typografer till stor del berodde på ett ökat antal fall i Sverige (SIR för Sverige 2,3, baserat på 8 fall) (88). Gallgångscancern kan således möjligen associeras till DCM-exponering. Enligt Produktregistret (KEMI) har mycket små mängder DCP använts i Sverige, varför associeringen till DCP framstår som mer osäker.

Risken för levercancer vid yrkesexponering för organiska lösningsmedel undersöktes i en fall-kontrollstudie bland danska arbetare. 973 fall ingick i studien, varav 599 var personer med hepatocellulära carcinom, 329 med gallgångscancer och 45 med blandad diagnos (levercancer). 15 348 kontrollpersoner ingick i studien. Bland män sågs en ökad risk (oddskvot) vid yrken som bilreparation, pappers- och grafikindustri (bland annat offsettryckning) och glas- och metallindustri. Bland kvinnor sågs en kraftigt ökad risk för levercancer vid arbete med papper och grafik, speciellt vid offsettryckning där en 10 gånger ökad risk observerades, OR = 13 (95% KI 5,5-31). Data om alkoholvanor saknades. Författarna redovisar inte typen levercancer i resultaten, alla levercancerfall poolades. Författarna diskuterar endast exponering för trikloretylen och tetrakloretylen som möjliga kemikalier som underliggande orsak till den ökade risken för levercancer bland arbetare i tryckeriindustrin (22).

### *Djurdata*

Ett flertal cancerstudier med DCM har gjorts på djur (15, 57, 59, 69, 70). Inhalationsstudier på råttor visade en ökning av bröstkörtelfibroadenom hos honor som exponerats för 1000, 2000 och 4000 ppm DCM (59), en liten ökning av samma tumörtyp sågs även bland hanar. NTP klassificerade DCM som "clear evidence" för honråttor och "some evidence" för hanråttor (59). Ett ökat antal benigna (godartade) bröstkörteltumörer sågs bland honor vid 500 ppm i en annan studie (57). Råttor som exponerats via dricksvattnet fick förändringar i levern (vid 50, 125 och 250 mg/kg kroppsvikt) och ökat antal levertumörer hos honor (50 och 250 mg/kg), men ökningen var jämförbar med fynd hos historiska kontroller (69). En påverkan på levern sågs bland möss som exponerats för DCM via dricksvatten och preneoplastiska leverförändringar observerades bland hanarna (70). I NTPs

2-årsstudie på möss som inandades DCM sågs en dosberoende ökning av lever- och lungadenocarcinom/carcinom bland både hanar och honor. För båda grupperna klassades DCM som "clear evidence" för carcinogenicitet (59).

I en studie från 2014 exponerades 50 han- och honrättor F344/DuCrj och 50 han- och honmöss (Crj:BDF1) för 0, 1000, 2000 och 4000 ppm DCM via inhalation under 2 år. Hanrättor utvecklade subkutana fibrom, bröstkörtelfibroadenom och mesoteliom (i peritoneum), hos honrättor ökade antalet bröstkörteladenom. DCM-exponerade möss utvecklade hepatocellulära adenom och carcinom samt bronkiolära-alveolära adenom och carcinom i lunga (2). Resultaten i cancerstudier på djur sammanfattas i tabell 3.

Resultaten av NTPs cancertestresultat användes på 1980-talet i en PBPK-analys. Den förklarar icke-linjära dos-respons-data vad gäller cancer med att låga doser DCM metaboliseras via P450-systemet, medan höga doser metaboliseras av GST-enzymerna och att reaktiva, carcinogena intermediärer bildas i detta system. Med stöd av motsvarande humana enzymers kinetik drar författarna slutsatsen att risken för människa att drabbas av cancer vid låga exponeringsnivåer (under 100-500 ppm) är ungefär 1/10-del av den risk som en linjär extrapolering från cancerdata på mus anger (6). Författarna diskuterar inte möjligheten att samexponering med ämnen som hämmar P450 kan påverka kinetiken för DCM. Senare studier har visat högt uttryck av GST i gallgångsepitel och i epitelets cellkärnor hos människa (66, 71), men inget uttryck av CYP450E1 (66), vilket kan öka risken hos människa.

## **Reproduktionseffekter**

### *Humandata*

Åtta av 34 manliga arbetare som exponerats för 3-154 ppm DCM via inandning och hudexponering (och styren 1,5-10 ppm) var infertila och klagade över genitala smärtor. Två av dessa arbetare hade också förtvinade testiklar. Alla fyra som lämnat spermprov hade kraftigt minskade spermienivåer. Arbetarna hade exponerats för DCM under ca 2 år (37). Nivåerna av COHb i blod för de åtta infertila arbetarna låg mellan 1,2-11% för icke-rökare (6 personer) och 7,3-17% för rökare (2 personer) (8). De höga COHb-nivåerna som uppmättes speglar förmodligen den massiva hudexponeringen.

I en registerbaserad studie bland kvinnliga arbetare vid 8 läkemedelsföretag i Finland observerades en högre andel av spontana aborter jämfört med den allmänna befolkningen. I en fall-kontrollstudie ingick 44 arbetare som fått missfall och 130 arbetare med normal födsel. Information samlades om yrkesexponering från enkäter ifyllda av läkare eller sjuksköterskor vid företagen. Kemikalieexponering var vanligare bland fallen jämfört med kontrollpersonerna. Studien visade en oddskvot på 2,3 (95% KI 1,0-5,7) för missfall vid DCM-exponering. Enligt författarna var signifikansen "borderline". Studien byggde på få fall (44 personer) och data om rökning och alkoholkonsumtion saknades (8, 81).

**Tabell 3.** Cancerstudier på djur exponerade för DCM.

Exponering	Djurslag (antal, kön)	Effekt	Ref.
0, 50, 200, 500 ppm, inhalation	Råtta, Sprague- Dawley (hanar och honor)	Inga maligna tumörer av någon typ observerades. Histopatologiska förändringar i lever och bröstkörtel. Benigna bröstkörteltumörer bland honor i högdosgruppen (500 ppm). NOAEL sattes till 200 ppm.	(57)
0, 500, 1500, 3500 ppm, inhalation	Råtta och hamster	Råtthonor exponerade för 3500 ppm hade ökad död- lighet. Hamsterhonor exponerade för 1500 och 3500 ppm hade minskad dödlighet. Ökat COHb, mer i hamster jäm- fört med råttor. Högdosexponerade honrättor hade fler benigna tumörer i bröstkörtlarna (dos-respons). Hos han- rättor sågs ett ökat antal sarkom i eller runt spottkörtlarna vid 1500 och 3500 ppm.	(15)
0, 5, 50, 125, 250 mg/kg kroppsvikt/dag, via dricksvatten	Råtta, F344 (500 hanar och 500 honor)	Levertumörer hos honrättor (50 och 250 mg/kg/dag) men jämförbart med historiska kontroller. Ökat antal preneoplastisk leverfoci samt fettförändringar vid alla doser utom lägsta. NOEL-nivån sattes till 5 mg/kg/dag (både bland honor och hanar).	(69)
0, 1000, 2000, 4000 ppm, inhalation	Råtta, F344/DuCrj (50 hanar och 50 honor)	Bröstkörteltumörer, bukhinnetumörer samt tumörer under huden hos hanar, bröstkörteltumörer hos honor.	(2)
0, 60, 125, 185, 250 mg/kg kroppsvikt/dag, via dricksvatten	Mus, B6C3F1	Högdosen gav en ökning av leukocyter i blod. Förändringar i levern bland både honor och hanar, preneoplastiska förändringar bland hanmöss. Neoplastiska förändringar var inom nivån för historiska kontrolldjur. NOEL sattes till 185 mg/kg/dag.	(70)
0, 1000, 2000, 4000 ppm, inhalation	Mus, Crj:BDF1 (50 hanar och 50 honor)	Tumörer i lever och lunga (både hanar och honor).	(2)
0, 2000, 4000 ppm, inhalation	Mus, B6C3F1 (50 hanar och 50 honor)	Leveradenom hanar: 10/50, 14/49, 14/49 Levercarcinom hanar: 13/50, 15/49, 26/49 Alveolär/bronkiolär lungadenom hanar: 3/50, 19/50, 24/50 Alveolär/bronkiolär lungcarcinom hanar: 2/50, 10/50, 28/50 Leveradenom honor: 2/50, 6/48, 22/48 Levercarcinom honor: 1/50, 11/48, 32/48 Alveolär/bronkiolär lungadenom honor: 2/50, 23/48, 28/48 Alveolär/bronkiolär lungcarcinom honor: 1/50, 13/48, 29/48	(59)
0, 1000, 2000, 4000 ppm, inhalation	Råtta, F344/N (50 hanar och 50 honor)	Bröstkörteladenom hanar: 0/50, 0/50, 0/50, 1/50 Bröstkörtelfibroadenom hanar: 0/50, 0/50, 2/50, 4/50 Bröstkörteladenom honor: 0/50, 0/50, 0/50, 1/50 Bröstkörtelfibroadenom honor: 5/50, 11/50, 13/50, 22/50	(59)

### *Djurdata*

Effekter på avkomman efter en exponering för 100, 500 och 1500 ppm DCM studerades i en två-generations inhalationsstudie på råttor (58). Trettio han- och honråttor (F0) exponerades under 14 veckor, 6 timmar/dag, 5 dagar/veckan, före parning. Ingen påverkan på fertilitet, dräktighet, överlevnad, kullstorlek eller ungaras vikt observerades bland F0-djuren. Inte heller observerades någon påverkan på de avvänjda F1-djuren. Efter avväjning valdes 30 F1-han- och honråttor från varje dosgrupp slumpmässigt ut, exponerades under 17 veckor för 0, 100, 500 eller 1500 ppm DCM innan parning. Ingen påverkan observerades varken på F1-djuren eller på F2-djuren (som följdes till 28 dagars ålder).

I NTPs två-årsstudie på råttor och mus sågs en ökad frekvens av testikelatrofi bland mushannar (54). Grupper av 50 möss exponerades för 0, 2000 och 4000 ppm DCM, och testikelatrofi observerades hos 0/50; 4/50 och 31/50 möss. Hos råttor sågs inte dessa effekter (54).

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

Ett flertal fallrapporter beskriver akuta dödsfall i samband med hög DCM-exponering (8, 16, 51, 80).

Vid DCM-exponering på 28-173 ppm sågs huvudsakligen CNS-effekter som humörsvingningar, trötthet samt försämrat resultat i ett symboltest (17). Arbetarna var långvarigt exponerade för DCM, men fynden relaterades till exponering över skift. Exponeringsförhållandena är bristfälligt redovisade i studien. Även i djurförsök har CNS-påverkan rapporterats vid låga exponeringsnivåer. Således påvisades ändrad omsättning av neurotransmittorer vid 70 ppm (26) och indikation på hjärnskada vid 210-350 ppm (64).

DCM metaboliseras till CO, som, liksom inandad CO, kan binda till hemoglobin och ge COHb. Detta kan försämra syretransporten och bland annat ge CNS-symptom som t.ex. huvudvärk. Vid 100 ppm DCM kan COHb-nivån bli 3,4-5,7% (72) och som jämförelse kan nämnas att SCOEL anger ett biologiskt gränsvärde för inandad CO på 4% COHb (67).

Irritationseffekter i ögon och näsa har beskrivits vid yrkesmässig exponering (klottersanering) för lösningsmedel. Författarna framhåller DCM som en tänkbar orsak (7, 8). Det är oklart om sambandet mellan upplevelse av irritation och exponering beror på exponeringstoppar. Det är även oklart om upplevelsen av irritation var kopplad till de dagar då DCM användes. Det är därför svårt att fastställa någon effektnivå i studien. Vid kammarexponering av friska frivilliga manliga försökspersoner rapporterades inga irritationssymptom vid exponering för 986 ppm i 2 timmar (75).

Ett flertal studier visar carcinogena effekter av DCM på djur. I flera kohort- och fall-kontrollstudier på människa har en ökad risk för olika typer av cancer satts i samband med DCM-exponering. En ökad risk för multipelt myelom har observerats i en fall-kontrollstudie (27) samt i en meta-analys från 2013 (49).

Två studier rapporterar om 17 arbetare som exponerats för DCP (i medeltal 10 år) och varav 11 samtidigt exponerats för DCM (i medeltal 7 år) och utvecklat gallgångscancer (40, 42). Under 2014 har ytterligare fall med liknande exponering från andra tryckerier tillkommit (39, 90). Av de japanska arbetena framgår att DCP betraktas som en klar orsak till det starkt ökade insjuknandet i denna ovanliga cancerform. Några fall var inte, eller i liten grad, exponerade för DCM, men för andra lösningsmedel (som inte associerats med gallgångscancer). Andra fall var exponerade för DCM och något annat lösningsmedel, men inte DCP (39, 41).

I studier från 1980-talet rapporterades att huvudsakligen höga doser av DCM (>500 ppm) bildar reaktiva metaboliter som formaldehyd och glutationmetaboliter. Denna process medieras av GST-enzym, medan låga doser metaboliseras via CYP450 som inte ger upphov till reaktiva intermediärer eller mutationer. Detta förhållande antogs påverka dos-responssambandet för DCM-inducerad cancer så att responsen blev oproportionerligt låg vid låga exponeringar, eller hade en ”tröskel”. Dock metaboliseras många ämnen av CYP450-systemet och det kan hämmas på olika sätt (bl.a. av kolmonoxid). DCP har visats minska halten P450 och öka GST-aktiviteten i djurförsök efter 4 veckors exponering (84), och en sådan effekt kan ha ökat DCM-metabolismen via GST och därmed ökat bildningen av reaktiva intermediärer av DCM. Detta och ett högt innehåll av GST i gallgångsepitetet, även i gallgångsepitetets cellkärnor, kan ha bidragit till uppkomsten av gallgångscancer i de japanska fallen. Studien av Sato *et al.* 2014 bekräftar uttrycket av GST i gallgångsepitetet och förstärker bilden genom att påvisa brist på CYP450-uttryck och genom att framhålla gallgångsträdets blodförsörjning (66). Kriteriegruppen bedömer därmed att DCP varit en carcinogen faktor i de japanska fallen, men att DCM inte kan friskrivras som en cancerframkallande samverkansfaktor i flertalet fall.

En möjlighet som öppnar för en större roll av DCM än vad som diskuterats i de japanska studierna är att DCM kan ha förekommit i konsumentprodukter och att DCM-exponering skett utanför arbetet. Vidare anger IARC:s registerstudie (88) att flera fall av gallgångscancern bland tryckare fanns i Sverige där DCM, men sannolikt inte DCP, använts i stor utsträckning. Sammantaget bedömer kriteriegruppen att DCP framstår som carcinogen, att samverkans effekter mellan DCP och DCM kan tänkas ha spelat roll i de japanska fallen, men också att det finns starkt stöd för att betrakta DCM som carcinogen. Möjligen krävs samverkans effekter med DCP eller någon annan kemikalie för att denna egenskap skall bli påtaglig.

### **Slutsatser**

Kritisk effekt för DCM vid yrkesmässig exponering är CNS-påverkan. En studie beskriver CNS-effekter på människa vid 28-173 ppm DCM men dessa exponeringsförhållanden är bristfälligt redovisade. CNS-påverkan på försöksdjur (ändrad omsättning av neurotransmittorer och indikation på hjärnskada) har rapporterats vid 70 respektive 210-350 ppm.

DCM, liksom inandad CO, ger upphov till COHb-bildning. COHb kan medföra syrebrist och ge bland annat CNS-påverkan. SCOEL anger ett biologiskt gränsvärde för inandad CO på 4% COHb och 100 ppm DCM kan ge ca 4% COHb.

DCM är reproduktionstoxiskt med avseende på spermieproduktion och testikelatrofi. Detta har rapporterats i en studie med kraftig yrkesmässig hudexponering i kombination med luftexponering.

DCM är genotoxiskt och troligen carcinogent för människa. De epidemiologiska studierna är dock svårtolkade då DCM förekommit tillsammans med andra ämnen, framför allt 1,2-dikloropropan (DCP).

DCM absorberas effektivt via luftvägar och hud (i vätskeform) och hudupptaget kan vara betydande.

Vid yrkesmässig exponering har akuta dödsfall förekommit.

### **Potentiella intressekonflikter**

Maria Albin (ledamot) har anmält att hon i ett brev, daterat 2013-06-21, till Arbetsmiljöverket påtalat att nya studier har kopplat diklormetan och 1,2-dikloropropan till en ovanlig cancerform (cholangiocarcinom) bland offsettryckare i Japan och att verket bör överväga att gå ut med en varning till användare. Även ledamöterna Bengt Järvholm och Håkan Westberg har undertecknat brevet.

Gunnar Johanson (ledamot) har anmält att han medverkat i SCOELs värdering av diklormetan och konsensusbeslut om rekommenderat hygieniskt gränsvärde för EU.

## Referenser

1. ACGIH. Dichloromethane. *Documentation of the Biological Exposure Indices, 7th ed.* Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2005:11 pp.
2. Aiso S, Take M, Kasai T, Senoh H, Umeda Y, Matsumoto M, Fukushima S. Inhalation carcinogenicity of dichloromethane in rats and mice. *Inhal Toxicol* 2014;26:435-451.
3. Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, Dahms TE, Gottlieb SO, Hackney JD, Pagano M, Selvester RH, Walden SM, Warren J. Effects of carbon monoxide on myocardial ischemia. *Environ Health Perspect* 1991;91:89-132.
4. Amsel J, Soden KJ, Sielken RL, Jr., Valdez-Flora C. Observed versus predicted carboxyhemoglobin levels in cellulose triacetate workers exposed to methylene chloride. *Am J Ind Med* 2001;40:180-191.
5. Anders MW. Glutathione-dependent bioactivation of haloalkanes and haloalkenes. *Drug Metab Rev* 2004;36:583-594.
6. Andersen ME, Clewell HJ III, Gargas ML, Smith FA, Reitz RH. Physiologically based pharmacokinetics and the risk assessment process for methylene chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;87:185-205.
7. Anundi H, Lind ML, Friis L, Itkes N, Langworth S, Edling C. High exposures to organic solvents among graffiti removers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:247-251.
8. ATSDR. *Toxicological profile for methylene chloride.* Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2000.
9. Bakinson MA, Jones RD. Gassings due to methylene chloride, xylene, toluene, and styrene reported to Her Majesty's Factory Inspectorate 1961-80. *Br J Ind Med* 1985;42:184-190.
10. Bale AS, Barone S, Jr., Scott CS, Cooper GS. A review of potential neurotoxic mechanisms among three chlorinated organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;255:113-126.
11. Barry KH, Zhang Y, Lan Q, Zahm SH, Holford TR, Leaderer B, Boyle P, Hosgood HD III, Chanock S, Yeager M, Rothman N, Zheng T. Genetic variation in metabolic genes, occupational solvent exposure, and risk of non-hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol* 2011;173:404-413.
12. Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D, Guyton K, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Mattock H, Straif K. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol* 2014;15:924-925.
13. Bonfiglioli R, Carnevali L, Di Lello M, Violante FS. Bilateral hearing loss after dichloromethane poisoning: A case report. *Am J Ind Med* 2014;57:254-257.
14. Bulbulyan MA, Ilychova SA, Zahm SH, Astashevsky SV, Zaridze DG. Cancer mortality among women in the Russian printing industry. *Am J Ind Med* 1999;36:166-171.
15. Burek JD, Nitschke KD, Bell TJ, Wackerle DL, Childs RC, Beyer JE, Dittenber DA, Rampy LW, McKenna MJ. Methylene chloride: a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fundam Appl Toxicol* 1984;4:30-47.
16. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Fatal exposure to methylene chloride among bathtub refinishers - United States, 2000-2011. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 2012;61:119-122.
17. Cherry N, Venables H, Waldron HA. The acute behavioural effects of solvent exposure. *J Soc Occup Med* 1983;33:13-18.
18. Cherry N, Venables H, Waldron HA, Wells GG. Some observations on workers exposed to methylene chloride. *Br J Ind Med* 1981;38:351-355.
19. DiVincenzo GD, Kaplan CJ. Effect of exercise or smoking on the uptake, metabolism, and excretion of methylene chloride vapor. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;59:141-148.



20. DiVincenzo GD, Kaplan CJ. Uptake, metabolism, and elimination of methylene chloride vapor by humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;59:130-140.
21. DiVincenzo GD, Yanno FJ, Astill BD. Human and canine exposures to methylene chloride vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 1972;33:125-135.
22. Dossing M, Petersen KT, Vyberg M, Olsen JH. Liver cancer among employees in Denmark. *Am J Ind Med* 1997;32:248-254.
23. El-Masri HA, Bell DA, Portier CJ. Effects of glutathione transferase theta polymorphism on the risk estimates of dichloromethane to humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;158:221-230.
24. Enander RT, Cohen HJ, Gute DM, Brown LC, Desmaris AM, Missaghian R. Lead and methylene chloride exposures among automotive repair technicians. *J Occup Environ Hyg* 2004;1:119-125.
25. European Commission. Commission Regulation (EU) No 276/2010. 2010:2006R1907.
26. Fuxe K, Andersson K, Hansson T, Agnati LF, Eneroth P, Gustafsson JA. Central catecholamine neurons and exposure to dichloromethane. Selective changes in amine levels and turnover in tel- and diencephalic DA and NA nerve terminal systems and in the secretion of anterior pituitary hormones in the male rat. *Toxicology* 1984;29:293-305.
27. Gold LS, Stewart PA, Milliken K, Purdue M, Severson R, Seixas N, Blair A, Hartge P, Davis S, De Roos AJ. The relationship between multiple myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvents. *Occup Environ Med* 2011;68:391-399.
28. Graves RJ, Coutts C, Eyton-Jones H, Green T. Relationship between hepatic DNA damage and methylene chloride-induced hepatocarcinogenicity in B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 1994;15:991-996.
29. Graves RJ, Coutts C, Green T. Methylene chloride-induced DNA damage: an interspecies comparison. *Carcinogenesis* 1995;16:1919-1926.
30. Heineman EF, Cocco P, Gomez MR, Dosemeci M, Stewart PA, Hayes RB, Zahm SH, Thomas TL, Blair A. Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am J Ind Med* 1994;26:155-169.
31. Hoffer E, Tabak A, Shcherb I, Wiener A, Bentur Y. Monitoring of occupational exposure to methylene chloride: sampling protocol and stability of urine samples. *J Anal Toxicol* 2005;29:794-798.
32. IARC. Printing Processes and Printing inks, Carbon black and Some Nitro Compounds. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Volume 65. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1994;60.
33. IMM. *Health risk assessment of dichloromethane*. Institutet för miljömedicin, Karolinska institutet 1998, IMM-rapport 3/98.
34. Jacobovich RM, Landau D, Bar Dayan Y, Zilberberg M, Goldstein L. Facial nerve palsy after acute exposure to dichloromethane. *Am J Ind Med* 2005;48:389-392.
35. Jonsson F, Bois F, Johanson G. Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhalation exposure of humans to dichloromethane during moderate to heavy exercise. *Toxicol Sci* 2001;59:209-218.
36. Jonsson F, Johanson G. A Bayesian analysis of the influence of GSTT1 polymorphism on the cancer risk estimate for dichloromethane. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;174:99-112.
37. Kelly M. Case reports of individuals with oligospermia and methylene chloride exposures. *Reprod Toxicol* 1988;2:13-17.
38. Kobayashi A, Ando A, Tagami N, Kitagawa M, Kawai E, Akioka M, Arai E, Nakatani T, Nakano S, Matsui Y, Matsumura M. Severe optic neuropathy caused by dichloromethane inhalation. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24:607-612.
39. Kubo S, Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Nishioka T, Hamano G, Ito T, Abue M, Aoki M, Nakagawa K, Unno M, Hijioka S, Fujiyoshi T, Shimizu Y, Mizuguchi T, Shirabe K, Nishie A, Oda Y, Takenaka K, Kobarai T, Hisano T, Saiura A, Numao H, Toda M, Kuwae Y, Nakanuma Y, Endo G. Characteristics of printing company workers newly

- diagnosed with occupational cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:809-817.
40. Kubo S, Nakanuma Y, Takemura S, Sakata C, Urata Y, Nozawa A, Nishioka T, Kinoshita M, Hamano G, Terajima H, Tachiyama G, Matsumura Y, Yamada T, Tanaka H, Nakamori S, Arimoto A, Kawada N, Fujikawa M, Fujishima H, Sugawara Y, Tanaka S, Toyokawa H, Kuwae Y, Ohsawa M, Uehara S, Sato KK, Hayashi T, Endo G. Case series of 17 patients with cholangiocarcinoma among young adult workers of a printing company in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:479-488.
  41. Kumagai S. Two Offset Printing Workers with Cholangiocarcinoma. *J Occup Health* 2014;56:164-168.
  42. Kumagai S, Kurumatani N. A new occupational cancer: cholangiocarcinoma among offset color proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *23rd Conference on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH)*. Utrecht 18-21 June 2013 (Abstract 462).
  43. Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G. Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med* 2013;70:508-510.
  44. Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ. Mortality of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:247-251.
  45. Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ. Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:426-428.
  46. Lash AA, Becker CE, So Y, Shore M. Neurotoxic effects of methylene chloride: are they long lasting in humans? *Br J Ind Med* 1991;48:418-426.
  47. Leikin JB, Kaufman D, Lipscomb JW, Burda AM, Hryhorczuk DO. Methylene chloride: report of five exposures and two deaths. *Am J Emerg Med* 1990;8:534-537.
  48. Leon DA. Mortality in the British printing industry: a historical cohort study of trade union members in Manchester. *Occup Environ Med* 1994;51:79-86.
  49. Liu T, Xu QE, Zhang CH, Zhang P. Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2013;24:2037-2049.
  50. Luce D, Landre MF, Clavel T, Limousin I, Dimerman S, Moulin JJ. Cancer mortality among magazine printing workers. *Occup Environ Med* 1997;54:264-267.
  51. Macisaac J, Harrison R, Krishnaswami J, McNary J, Suchard J, Boysen-Osborn M, Cierpich H, Styles L, Shusterman D. Fatalities due to dichloromethane in paint strippers: a continuing problem. *Am J Ind Med* 2013;56:907-910.
  52. Manno M, Rugge M, Cocheo V. Double fatal inhalation of dichloromethane. *Hum Exp Toxicol* 1992;11:540-545.
  53. Mattsson JL, Albee RR, Eisenbrandt DL. Neurotoxicologic evaluation of rats after 13 weeks of inhalation exposure to dichloromethane or carbon monoxide. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;36:671-681.
  54. Mennear JH, McConnell EE, Huff JE, Renne RA, Giddens E. Inhalation toxicity and carcinogenesis studies of methylene chloride (dichloromethane) in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Ann N Y Acad Sci* 1988;534:343-351.
  55. Montelius J (ed). Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. Styren. *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 30*. Arbete och Hälsa 2010;44(2):44-88. Göteborgs Universitet.
  56. Neta G, Stewart PA, Rajaraman P, Hein MJ, Waters MA, Purdue MP, Samanic C, Coble JB, Linet MS, Inskip PD. Occupational exposure to chlorinated solvents and risks of glioma and meningioma in adults. *Occup Environ Med* 2012;69:793-801.
  57. Nitschke KD, Burek JD, Bell TJ, Kociba RJ, Rampy LW, McKenna MJ. Methylene chloride: a 2-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1988;11:48-59.

58. Nitschke KD, Eisenbrandt DL, Lomax LG, Rao KS. Methylene chloride: two-generation inhalation reproductive study in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1988;11:60-67.
59. NTP (National Toxicology Program, U.S.). *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Dichloromethane (Methylene Chloride) (CAS No. 75-09-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies)*. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program (Technical report no 306), 1986.
60. NTP (National Toxicology Program, U.S.). Dichloromethane. *Rep Carcinog* 2011;12:148-150.
61. Ojajarvi A, Partanen T, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, Kauppinen T, Kogevinas M, Vainio H, Weiderpass E, Wesseling C. Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001;153:841-850.
62. Olvera-Bello AE, Estrada-Muniz E, Elizondo G, Vega L. Susceptibility to the cytogenetic effects of dichloromethane is related to the glutathione S-transferase theta phenotype. *Toxicol Lett* 2010;199:218-224.
63. Ott MG, Skory LK, Holder BB, Bronson JM, Williams PR. Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride: clinical laboratory evaluation. *Scand J Work Environ Health* 1983;9 Suppl 1:17-25.
64. Rosengren LE, Kjellstrand P, Aurell A, Haglid KG. Irreversible effects of dichloromethane on the brain after long term exposure: a quantitative study of DNA and the glial cell marker proteins S-100 and GFA. *Br J Ind Med* 1986;43:291-299.
65. Sakai T, Morita Y, Wakui C. Biological monitoring of workers exposed to dichloromethane, using head-space gas chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;778:245-250.
66. Sato Y, Kubo S, Takemura S, Sugawara Y, Tanaka S, Fujikawa M, Arimoto A, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Different carcinogenic process in cholangiocarcinoma cases epidemically developing among workers of a printing company in Japan. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:4745-4754.
67. SCOEL (the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits). *Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for methylene chloride (dichloromethane)*. SCOEL/SUM/130, 2009.
68. Seidler A, Mohner M, Berger J, Mester B, Deeg E, Elsner G, Nieters A, Becker N. Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany. *J Occup Med Toxicol* 2007;2:2.
69. Serota DG, Thakur AK, Ulland BM, Kirschman JC, Brown NM, Coots RH, Morgareidge K. A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. I. Rats. *Food Chem Toxicol* 1986;24:951-958.
70. Serota DG, Thakur AK, Ulland BM, Kirschman JC, Brown NM, Coots RH, Morgareidge K. A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. II. Mice. *Food Chem Toxicol* 1986;24:959-963.
71. Sherratt PJ, Williams S, Foster J, Kernohan N, Green T, Hayes JD. Direct comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;179:89-97.
72. Soden KJ, Marras G, Amsel J. Carboxyhemoglobin levels in methylene chloride-exposed employees. *J Occup Environ Med* 1996;38:367-371.
73. Starr TB, Matanoski G, Anders MW, Andersen ME. Workshop overview: reassessment of the cancer risk of dichloromethane in humans. *Toxicol Sci* 2006;91:20-28.
74. Stewart RD, Dodd HC. Absorption of Carbon Tetrachloride, Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, Methylene Chloride, and 1,1,1-Trichloroethane through the Human Skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 1964;25:439-446.
75. Stewart RD, Fisher TN, Hosko MJ, Peterson JE, Baretta ED, Dodd HC. Carboxyhemoglobin elevation after exposure to dichloromethane. *Science* 1972;176:295-296.

76. Stewart RD, Hake CL. Paint-remover hazard. *JAMA* 1976;235:398-401.
77. Stockmann-Juvala H. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 147. Carbon Monoxide.* Arbete och Hälsa 2012;46(7):1-78. Göteborgs Universitet.
78. Sund L. *Användningen av metylenklorid och trikloretylen, Tillsynskampanj 2003.* En rapport från Miljöförvaltningen, Miljöförvaltningen, Stockholm 2007: 7 pp.
79. Suzuki T, Yanagiba Y, Suda M, Wang RS. Assessment of the genotoxicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane after individual and co-exposure by inhalation in mice. *J Occup Health* 2014;56:205-214.
80. Takeshita H, Mogi K, Yasuda T, Mori S, Nakashima Y, Nakajima T, Akuzawa H, Nakajo S, Hirota Y, Kishi K. Postmortem absorption of dichloromethane: a case study and animal experiments. *Int J Legal Med* 2000;114:96-100.
81. Taskinen H, Lindbohm ML, Hemminki K. Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *Br J Ind Med* 1986;43:199-205.
82. Bates AD, Grummt T, van Dam FJ, de Zwart F, Kasper FJ, Rothe R, Stirn H, Zwinderman AH, Natarajan AT. Measurement of frequencies of HPRT mutants, chromosomal aberrations, micronuclei, sister-chromatid exchanges and cells with high frequencies of SCEs in styrene/dichloromethane-exposed workers. *Mutat Res* 1994;313:249-262.
83. Tomenson JA. Update of a cohort mortality study of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. *Int Arch Occup Environ Health* 2011;84:889-897.
84. Trevisan A, Rizzi E, Scapinello A, Gioffre F, Chiesura P. Liver toxicity due to 1,2-dichloropropane in the rat. *Arch Toxicol* 1989;63:445-449.
85. Uang SN, Shih TS, Chang CH, Chang SM, Tsai CJ, Deshpande CG. Exposure assessment of organic solvents for aircraft paint stripping and spraying workers. *Sci Total Environ* 2006;356:38-44.
86. Wang R, Zhang Y, Lan Q, Holford TR, Leaderer B, Zahm SH, Boyle P, Dosemeci M, Rothman N, Zhu Y, Qin Q, Zheng T. Occupational exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 2009;169:176-185.
87. Winneke G. The neurotoxicity of dichloromethane. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1981;3:391-395.
88. Vlaanderen J, Straif K, Martinsen JI, Kauppinen T, Pukkala E, Sørensen P, Tryggvadóttir L, Weiderpass E, Kjaerheim K. Cholangiocarcinoma among workers in the printing industry: using the NOCCA database to elucidate the generalisability of a cluster report from Japan. *Occup Environ Med* 2013;70:828-830.
89. Yamada A, Bemrah N, Veyrand B, Pollono C, Merlo M, Desvignes V, Sirot V, Marchand P, Berrebi A, Cariou R, Antignac JP, Le Bizec B, Leblanc JC. Dietary exposure to perfluoroalkyl acids of specific French adult sub-populations: high seafood consumers, high freshwater fish consumers and pregnant women. *Sci Total Environ* 2014;491-492:170-175.
90. Yamada K, Kumagai S, Nagoya T, Endo G. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health* 2014;56:332-338.
91. Zhang J, Yin L, Liang G, Liu R, Fan K, Pu Y. Detection of CYP2E1, a genetic biomarker of susceptibility to benzene metabolism toxicity in immortal human lymphocytes derived from the Han Chinese Population. *Biomed Environ Sci* 2011;24:300-309.

## Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 34. Arbete och Hälsa 2015;49(1),1-130. Göteborgs Universitet.

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 vid Arbetsmiljöverket under perioden november 2013 till och med december 2014.

Nyckelord: Aluminium, Aluminiumföreningar, Diklormetan, N,N-Dimethylformamid, Fluorväte, Hygieniskt gränsvärde, Metylenklorid, Riskvärdering, Toxikologi, Vetenskapligt underlag, Vätefluorid.

## Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 34. Arbete och Hälsa 2015;49(1),1-130. University of Gothenburg, Sweden.

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 Swedish Criteria Group for Occupational Standards at the Swedish Work Environment Authority from November, 2013 through December, 2014.

Key Words: Aluminium, Aluminium compounds, Consensus report, Dichloromethane, Dimethylformamide, Hydrogen fluoride, Methylene chloride, Occupational exposure limit (OEL), Risk assessment, Scientific basis, Toxicology.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. XXXIV" will be published in Arbete och Hälsa 2015.



BILAGA

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

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH år:volym(nr)	Nr. i serien av vetenskapliga underlag
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
Alicykliska kolväten, C <sub>5</sub> -C <sub>15</sub>	1984-04-25	1984:43	5
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983:35	4
Alifatiska kolväten, C <sub>10</sub> -C <sub>15</sub>	1983-06-01	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
Aluminium och aluminiumföreningar	2013-12-04	2015:49(1)	34
Aluminiumtrifluorid	2004-09-15	2005:16	26
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19	1
Ammoniak	1987-04-28	1987:38	8
reviderat	2005-10-24	2006:9	27
Ammoniumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Amylacetat	1983-03-23	1983:35	4
reviderat	2000-06-14	2000:21	21
Anilin	1988-10-26	1989:31	10
Antimon och antimonföreningar	1999-12-08	2000:21	21
Antrakinon	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
Asfaltrök	2010-04-14	2011:45(3)	31
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
Bitumenrök	2010-04-14	2011:45(3)	31
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	1990-09-05	1992:2	12
reviderat	2004-12-08	2005:16	26
Bomullsdamm	1986-02-19	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
1-Butylacetat	1984-06-06	1984:43	5
Butylacetater	1998-02-11	1998:24	19
n-Butylakrylat	2011-09-28	2012:46(6)	32
Butylamin	1982-08-25	1983:35	4
Butylglykol	1982-10-06	1983:35	4
$\gamma$ -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'-Diaminodifenylmetan (MDA)	1987-06-16	1987:38	8
reviderat	2001-10-03	2002:18	23
4,4'-diamino-3-3'-diklorofenylmetan (MOCA)	2004-02-04	2004:16	25
1,2-Dibrom-3-klorpropan (DBCP)	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
reviderat	2011-02-16	2012:46(6)	32
2-Dietylamoetanol (DEAE)	1995-01-25	1995:18	16
Dietylglykol	1992-09-16	1993:36	14
Dietylglykolbutyleter +acetat	1995-01-25	1995:18	16
Dietylglykoletyleter + acetat	1996-12-11	1997:24	18
Dietylglykolisobutyleter	1995-01-25	1995:18	16
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24	17
Dietylentriamin	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	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22
Diisocyanater	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22
Diisopropylamin	1990-02-07	1991:7	11
Diklorbensener	1998-02-11	1998:24	19
Diklordifluormetan	1982-06-02	1982:23	3
1,2-Dikloretan	1980-02-29	1981:19	1
Diklormetan	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	2014-12-10	2015:49(1)	34
Dikumylperoxid	1985-02-13	1985:31	6
Dikväveoxid	1981-12-09	1982:23	3
reviderat	2006-06-07	2006:9	27
N,N-Dimetylacetamid	1994-03-23	1994:29	15
Dimetyladiopat	1998-12-09	1999:25	20
Dimetylammin	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 (DMF)	1983-03-23	1983:35	4
reviderat	2014-12-10	2015:49(1)	34
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
Dipropylenglykol	1993-05-26	1993:36	14
Dipropylenglykolmonometyleter	1990-12-12	1992:2	12
Disulfiram	1989-10-31	1991:7	11
Epiklorhydrin	2013-10-02	2013:47(8)	33
Enzymer, industriella	1996-06-05	1996:24	17
Etanolamin	1991-09-05	1992:46	13
reviderat	2012-05-30	2012:46(6)	32
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
reviderat	2011-02-16	2012:46(6)	32
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
Etylenglykoletyleter + acetat	2008-02-06	2009:43(1)	29
Etylenglykolmetyleter + acetat	1999-06-02	1999:25	20
Etylenglykolisopropyleter + acetat	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
Fibrer, naturliga kristallina (utom asbest)	1991-06-12	1992:2	12
Fibrer, oorganiska syntetiska	1981-03-04	1982:8	2
reviderat	1987-12-01	1988:31	9
Fibrer, syntetiska oorganiska och organiska	1990-05-30	1991:7	11
Fluorider	2004-09-15	2005:16	26
Fluorväte	1984-04-25	1984:43	5
reviderat	2004-09-15	2005:16	26
reviderat	2014-09-01	2015:49(1)	34
Formaldehyd	1979-11-20	1981:19	1
reviderat	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	2010-06-09	2011:45(3)	31
Formamid	1989-12-12	1991:7	11
Fosforklorider	1998-09-30	1999:25	20
Fosforoxider	1998-02-11	1998:24	19
Fosforsyra	2009-06-03	2010:44(2)	30
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	1998-09-30	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	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22

Hexametylentetramin	1982-08-25	1983:35	4
n-Hexan	1982-01-27	1982:23	3
n-Hexanal	2006-03-29	2006:9	27
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
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
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
Kalciumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
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
Kaliumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
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	1983:35	4
reviderat	2003-10-22	2004:16	25
Koldioxid	2011-06-15	2012:46(6)	32
Kolmonoxid	1981-12-09	1982:23	3

Koppar	1981-10-21	1982:23	3
Kreosot	1988-10-26	1989:31	10
reviderat	2007-12-05	2009:43(1)	29
Kresol	1998-02-11	1998:24	19
Krom	1979-12-14	1981:19	1
reviderat	1993-05-26	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
reviderat	2012-12-31	2013:47(8)	33
Kvicksilver, oorganiskt	1984-04-25	1984:43	5
Kväveoxider	1985-12-11	1986:34	7
Kväveoxid	1985-12-11	1986:34	7
reviderat	2007-06-13	2008:42(3)	28
Kvävedioxid	1985-12-11	1986:34	7
reviderat	2007-09-12	2008:42(3)	28
Lacknafta	1986-12-16	1987:38	8
reviderat	2006-11-13	2006:9	27
Laktater	1995-03-29	1995:18	16
Laktatestrar	1999-06-02	1999:25	20
Litium med föreningar	2003-06-04	2003:15	24
Litiumbornitrid	1993-01-27	1993:36	14
Litiumnitrid	1993-01-27	1993:36	14
Lustgas	1981-12-09	1982:23	3
reviderat	2006-06-07	2006:9	27
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
Metylacetat	1990-03-28	1991:7	11
Metylamin	1982-08-25	1983:35	4
Metylamylalkohol	1993-03-17	1993:36	14
Metylbromid	1988-04-27	1988:31	9
4,4'-Metylendianilin (MDA)	1987-06-16	1987:38	8
reviderat	2001-10-03	2002:18	23
4,4'-Metylen-di-(2-kloroanilin) (MOCA)	2004-02-04	2004:16	25
Metylenklorid	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	2014-12-10	2015:49(1)	34
Metyletylketon	1985-02-13	1985:31	6
Metyletylketonperoxid	1985-02-13	1985:31	6
Metylformiat	1989-12-12	1991:7	11
Metylglykol	1982-10-06	1983:35	4

Metyliisoamylketon	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	1992-03-04	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
reviderat	2012-12-05	2013:47(8)	33
Metyl-t-butyleter	1987-11-26	1988:31	9
reviderat	1998-09-30	1999:25	20
$\alpha$ -Metylstyren	2000-11-01	2001:19	22
Mjöldamm	1997-12-10	1998:24	19
Molybden	1982-10-27	1983:35	4
reviderat	2009-02-04	2010:44(2)	30
Monoklorbensen	1992-09-16	1993:36	14
Monoklorättiksyra	1991-02-20	1992:2	12
Monometylhydrazin	1992-03-04	1992:46	13
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
Natriumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Naftalen	1998-05-27	1998:24	19
1,5-Naftylendiisocyanat	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
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
reviderat	2008-06-04	2009:43(1)	29
reviderat	2010-09-29	2011:45(3)	31
Oxalsyra	1988-02-24	1988:31	9

Ozon	1987-04-28	1987:38	8
reviderat	2007-02-07	2008:42(3)	28
Pappersdamm	1990-02-07	1991:7	11
Penicilliner	2005-11-23	2006:9	27
Pentaerytritol	1994-11-16	1995:18	16
1,1,1,2,2-Pentafluoretan	1999-02-24	1999:25	20
Pentaklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
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
Propylenglykoldinitrat	1983-05-04	1983:35	4
Propylenglykolmonometyleter + acetat	1986-10-28	1987:38	8
Propylenoxid	1986-06-11	1986:34	7
Pyridin	1992-05-13	1992:46	13
Resorcinol	1991-09-04	1992:46	13
Salpetersyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
Saltsyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
Selen och selenföreningar	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
reviderat	2009-02-04	2010;44(2)	30
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
reviderat	2009-04-01	2010;44(2)	30
Svaveldioxid	1985-04-25	1985:31	6
Svavelfluorider	1990-03-28	1991:7	11
Svavelsyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
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
Terpentin	1987-02-17	1987:38	8
Tetrabrometan	1990-05-30	1991:7	11
Tetraetyltiuramdisulfid	1989-10-31	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
2,3,4,6-Tetraklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
Tetrametyltiuramdisulfid	1989-10-31	1991:7	11
Tetranitrometan	1989-04-04	1989:31	10
Thiram	1989-10-31	1991:7	11
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
Toluendiisocyanat (TDI)	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
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
Triklöretylen	1979-12-14	1981:19	1
2,4,5-Triklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
2,4,6-Triklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
Triklorfluormetan	1982-06-02	1982:23	3
Triklorbensener	1992-09-16	1993:36	14
1,1,2-Triklor-1,2,2-trifluoretan	1982-06-02	1982:23	3
Trimellitsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	11
Trimetylolpropan	1994-11-16	1995:18	16
Trinitrotoluen	1991-04-17	1992:2	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
reviderat	2004-09-15	2005:16	26
reviderat	2014-09-01	2015:49(1)	34
Väteperoxid	1989-04-04	1989:31	10
Xylen	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	2005-09-14	2005:16	26
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 mars 2015.



# Senaste utgåvorna i den vetenskapliga tidskriftserien

## ARBETE OCH HÄLSA

---

**2010;44(8). K Torén, M Albin och B Järholm (Ed.)** Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljö för astma hos vuxna.

**2010;44(9). C Wulff, P Lindfors och M Sverke.** Hur förhåller sig begåvning i skolåldern och psykosocial arbetsbelastning i vuxenlivet till olika aspekter av självrapporterad hälsa bland yrkesarbetande kvinnor och män?

**2010;44(10). H Kantelius** Inhyrningens logik Långtidsinhyrda arbetare och tjänstemäns utvecklingsmöjligheter och upplevda anställningsbarhet.

**2011;45(1). E Tengelin, A Kihlman, M Eklöf och L Dellve.** Chefskap i sjukvårdsmiljö: Avgränsning och kommunikation av egen stress.

**2011;45(2). A Grimby-Ekman.** Epidemiological aspects of musculoskeletal pain in the upper body.

**2011;45(3). J Montelius (Ed.)** Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 31. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

**2011;45(4). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety.** 144. Endotoxins.

**2011;45(5). M Albin, J Alkan-Olsson, M Bohgard, K Jakobsson, B Karlson, P Lundqvist, M Ottosson, F Rassner, M Svensson and H Tinnerberg. (Ed.)** 55th Nordic Work Environment Meeting. The Work Environment – Impact of Technological, Social and Climate Change.

**2011;45(6). J Montelius (Ed.)** Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXI. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

**2011;45(7). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety.** 145. Aluminium and aluminium compounds.

**2012;46(1). B Lindell.** The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 146. Polychlorinated biphenyls. (PCBs)

**2012;46(2). K Torén, M Albin och B Järholm.** Systematiska kunskapsöversikter; 2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av länderyggsjuklighet.

**2012;46(3). G Sjögren Lindquist och E Wadensjö.** Kunskapsöversikt kring samhälls-ekonomiska kostnader för arbetsskador.

**2012;46(4). C Mellner, G Aronsson och G Kecklund.** Segmentering och integrering – om mäns och kvinnors gränssättningsstrategier i högkvalificerat arbete.

**2012;46(5). T Muhonen.** Stress, coping och hälsa under kvinnliga chefers och specialisters karriärer.

**2012;46(6). J Montelius (Ed.)** Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 32. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

**2012;46(7). H Stockmann-Juvala.** The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 147. Carbon monoxide.

**2013;47(1). I Lundberg, P Allebeck, Y Forsell och P Westerholm.** Systematiska kunskapsöversikter; 3. Kan arbetsvillkor orsaka depressionstillstånd? En systematisk översikt över longitudinella studier i den vetenskapliga litteraturen 1998-2012.

**2013;47(2). K Elgstrand and E Vingård (Ed.)** Occupational Safety and Health in Mining. Anthology on the situation in 16 mining countries.

**2013;47(3). A Knutsson och A Kempe.** Systematiska kunskapsöversikter; 4. Diabetes och arbete.

**2013;47(4). K Jakobsson och P Gustavsson.** Systematiska kunskapsöversikter; 5. Arbetsmiljö-exponeringar och stroke – en kritisk granskning av evidens för samband mellan exponeringar i arbetsmiljön och stroke.

**2013;47(5). M Hedmer, M Kåredal, P Gustavsson and J Rissler.** The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 148. Carbon nanotubes.

**2013;47(6). J Montelius (Ed.)** Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXII. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

**2013;47(7). C Håkansta.** Between Science and Politics. Swedish work environment research in a historical perspective.

**2013;47(8). J Montelius (Ed.)** Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 33. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

**2014;48(1). L-G Gunnarsson och L Bodin.** Systematiska kunskapsöversikter; 6. Epidemiologiskt påvisade samband mellan Parkinsons sjukdom och faktorer i arbetsmiljön.

**2014;48(2). L-G Gunnarsson och L Bodin.** Systematiska kunskapsöversikter; 7. Epidemiologiskt påvisade samband mellan Amyotrofisk Lateral Skleros (ALS) och faktorer i arbetsmiljön.

**2014;48(3). J Montelius (Ed.)** Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXIII - N-Methyl-2-pyrrolidone, Crystalline Silica, Quartz, Epichlorohydrin.

