

- 1978: 1. **Ingvar Lundberg:**  
Antimon. En litteraturstudie över medicinska och toxikologiska erfarenheter.
2. **Anders Jansson:**  
Bestämning av infångningsförmåga – punktutsug till en slagborrmaskin.
3. Exposition för xylen  
**Irma Åstrand, Jörgen Engström och Per Övrum:**  
I. Upptag, distribution och elimination hos människa  
**Jörgen Engström och Rasmus Bjurström:**  
II. Koncentration i underhudsfett  
**Francesco Gamberale, Görel Annwall och May Hultengren:**  
III. Effekter på centralnervosa funktioner.
4. **Lars Olander:**  
Dragskåp. Funktion-Installation – Handhavande
5. **Åsa Kilbom:**  
Lungfunktion och arbetsförmåga hos dammexponerade individer med och utan silikos i tidigt stadium.  
**Åsa Kilbom, Olof Vesterberg och Alf Askergrén:**  
Alfa-1-antitrypsin i serum och rökvanor hos dammexponerade individer med och utan silikos.
6. Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 4. Gasbägs svetsning i aluminium och aluminiumlegeringar.  
**Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Tom Bellander och Hans Hayenhjelm:**  
I. Kartläggning av luftföroreningar.  
**Bengt Sjögren och Åke Swensson:**  
II. Medicinsk undersökning.
7. **Sven Alenius, Per Höjerdal:**  
Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga- mätmetod och resultat.
8. Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 5. Svetsning i rostfritt stål med metallbägs svetsning och gasbägs svetsning.  
**Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne och Tom Bellander:**  
I. Kartläggning av luftföroreningar.  
**Bengt Sjögren och Åke Swensson:**  
II. Medicinsk undersökning av svetsare. Metallbägs svetsning i rostfritt material.
9. **Carl Johan Göthe:**  
Fibröst damm och dess biologiska effekter.
10. **Francesco Gamberale, Bengt Knave, Sven Bergström, Elisabeth Birke, Anders Iregren, Birgitta Kolmodin-Hedman och Arne Wennberg:**  
Exposition för elektriska fält.
11. **Jörgen Engström, Rasmus Bjurström, Irma Åstrand och Per Övrum:**  
Exposition för styren. Upptag, distribution och elimination.  
Koncentration i underhudsfett.  
**Jörgen Engström, Irma Åstrand och Ewa Wigaeus:**  
Exposition för styren i plastindustri.  
Upptag i kroppen och koncentration i underhudsfett.
12. **Sven Carlsöö, Jan-Erik Hansson och Magnus Uppvall:**  
Optimala arbetsområden vid manövrering av handreglage.
13. **Åsa Kilbom:**  
Kliniskt-fysiologiska undersökningsmetoder vid utredning av pneumoconios
14. **Ulf Ulfvarson, Ulf Hallne, Björn Bergström, Bengt-Olov Hallberg och Sigvard Lantz:**  
Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 6. Bägs svetsning av järnvägsräler vid statens järnvägar, kartläggning av luftföroreningar.
15. **Tohr Nilsson:**  
Effekten på olika fysiologiska parametrar av manuellt arbete med arbetsobjekt placerat på olika höjd över golvet.
16. **Inger Söderberg, Berit Calissendorff, Stig Elofson, Bengt Knave och Karl Gösta Nyman:**  
Mikroskoparbete. I. Utredning av ögonbesvär hos mikroskopoperatörer på en elektronisk industri.
17. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
18. **Lars Jansson:**  
Bestämning av infångningsförmåga – Partikelstorleksfördelningar och -koncentrationer vid svetsning med och utan olika punktutsug samt funktion hos några avskiljare och ventilations-system.

Nordiska Ministerrådet beviljade, efter förarbete av en arbetsgrupp fr o m år 1977, anslag för ett projekt att ta fram och värdera föreliggande litteratur till ett dokumentationsunderlag för fastställande av hygieniska gränsvärden. För att leda detta arbete bildades en expertgrupp med följande medlemmar:

Åke Swensson, ordf.	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Stockholm
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet for Arbejdstilsynet Köpenhamn
Ulf Ulfvarsson *	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Stockholm
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen skulle vara att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om ett hygieniskt gränsvärde. Expertgruppen skulle däremot inte ge direkta förslag till hygieniska gränsvärden.

\*) Under U Ulfvarssons tjänstledighet ingår Gösta Lindstedt i hans ställe.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid arbetsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm.

Värderingen av det insamlade materialet och utarbetandet av ett preliminärt dokumentutkast, som utgjort underlag för expertgruppens ställningstaganden, har utförts på expertgruppens uppdrag vid instituten i de olika länderna på gruppdeltagarnas ansvar.

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

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivande av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av det arbetsutkast, som ligger till grund för föreliggande dokument har utförts av med.lic. Kari Kurppa, Institutet för arbetshygien, Helsingfors.

Dokumentförslaget diskuterades vid expertgruppens möte 1979-08-23--23 och antogs efter bearbetning vid gruppens möte 1979-12-11-12 i sin nuvarande form.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND	5
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	5
TOXIKOLOGI	6
1. Metabolisk modell	6
1.1. Endogen kolmonoxid	6
1.2. Upptag	8
1.3. Distribution	8
1.4. Biotransformation	9
1.5. Eliminering	9
1.6. Biologiska halveringstider	9
1.7. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	10
2. Toxikologiska mekanismer	11
2.1. Hemoglobin	11
2.2. Myoglobin	11
2.3. Cytokromoxidas	12
2.4. Cytokrom P-450	12
3. Organeffekter	12
3.1. Hud och slemhinnor	12
3.2. Andningsorgan	12
3.3. Lever	13
3.4. Njurar	13
3.5. Blod och blodbildande organ	13
3.6. Mag-tarmkanal	14
3.7. Hjärta och blodkärl	14
3.7.1. Blodkärl	14
3.7.2. Hjärta	15
3.8. Centrala nervsystemet	17
3.9. Perifera nervsystemet	18
3.10. Reproduktionsorgan	18
3.11. Foster	19
3.12. Övriga effekter	20

3.12.1. Inverkan på fysisk prestationsförmåga	20
4. Tobaksrökningens inverkan	21
4.1. Aktiv tobaksrökning	21
4.2. Passiv tobaksrökning	21
4.3. Tobaksrökens samverkan med den omgivande luftens CO	22
5. Allergi	22
6. Genotoxiska och cancerogena effekter	22
7. Exponeringsindikatorer	23
7.1. Halter i luft	23
7.2. Biologiska indikatorer	23
8. Effekter av långvarig exponering	23
8.1. Skadeverkningar	23
8.2. Adaptation	25
9. Diskussion och värdering	25
10. Sammanfattning	31
11. Summary	31
12. Litteraturförteckning	33
Appendix I. Hygieniska gränsvärden i olika länder	46
Appendix II. Provtagning och analysmetoder	48

Bakgrund: Kolmonoxid är en färglös och luktlös gas som uppstår då organiska ämnen förbrinner ofullständigt. Kolmonoxid är den mest allmänt förekommande luftföroreningen i atmosfären och produceras mer än alla andra luftföroreningar sammanlagt (66). Årligen dör fler människor i akut kolmonoxidförgiftning än i förgiftning förorsakad av något annat toxiskt ämne med undantag för alkohol (77). Yrkesmässig kolmonoxidexponering kan förekomma i alla arbeten där kolhaltiga ämnen kan brinna ofullständigt. Exponering sker dessutom i hemhushåll och i tätt bebyggda bostadsområden på grund av förorenad luft. Ett betydande antal människor exponeras för kolmonoxid då de inandas tobaksrök.

Fysikalisk-kemiska egenskaper (20)

Kemiskt namn:	kolmonoxid
CAS-nummer:	630-08-0
Molekylformel:	CO
Färg-, lukt- och smaklös gas	
Molekylvikt:	28.01
Täthet i luft, 0°C, 101,3 kPa:	1.250 g/liter
25°C, 101,3 kPa:	1.145 g/liter
Omräkningsfaktorer:	
vid temperatur 25°C,	
101,3 kPa:	1 mg/m <sup>3</sup> = 0.873 ppm
	1 ppm = 1.145 mg/m <sup>3</sup>

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

Kolmonoxid i organismen härstammar från två källor. S k endogen kolmonoxid bildas vid katabolismen av hemoglobin och andra heminnehållande pigment. Den kan också stamma från exogena källor och tas upp med inandningsluften. Ytterligare en källa är biotransformation i kroppen av upptagna metanhalogener, t ex metylenklorid. Vid metabolism av dihalometan uppstår sådana mängder CO i levern att hälsorisker kan uppstå. Diklormetan har behandlats närmare i denna publikationsserie (65).

Endogen kolmonoxid

1.1. Denna kolmonoxid binds till hemoglobin och man får på så sätt en kolmonoxidhemoglobinhalt (COHb) som normalt uppgår till 0,2-0,7 % (20). Produktionen av endogen kolmonoxid ökar vid hemolytisk anemi, av läkemedels (såsom barbiturat) inverkan på leverns cytokromer, vid porfyria cutanea tarda samt hematologiska sjukdomar som går med förkortad erytrocytlivslängd (97). Produktionen av endogen kolmonoxid nästan fördubblas under menstruationscykelns progesteronfas och är ännu större under graviditeten. Hos foster och nyfödda är produktionen av endogen kolmonoxid större än hos vuxna (60).

Upptag

1.2. Kolmonoxid absorberas endast genom lungorna och bindes reversiblet till hemoglobin på samma sätt som oxygen. Då man exponeras tillräckligt länge (Fig. 1) för en viss CO-halt uppstår ett jämviktstillstånd där blodets CO-gastrick i lungkapillärerna är det samma som i alveolerna och den omgivande luften. Efter detta sker ingen nettoabsorption eller -eliminering ifall inte

exponeringsförhållandena ändras.

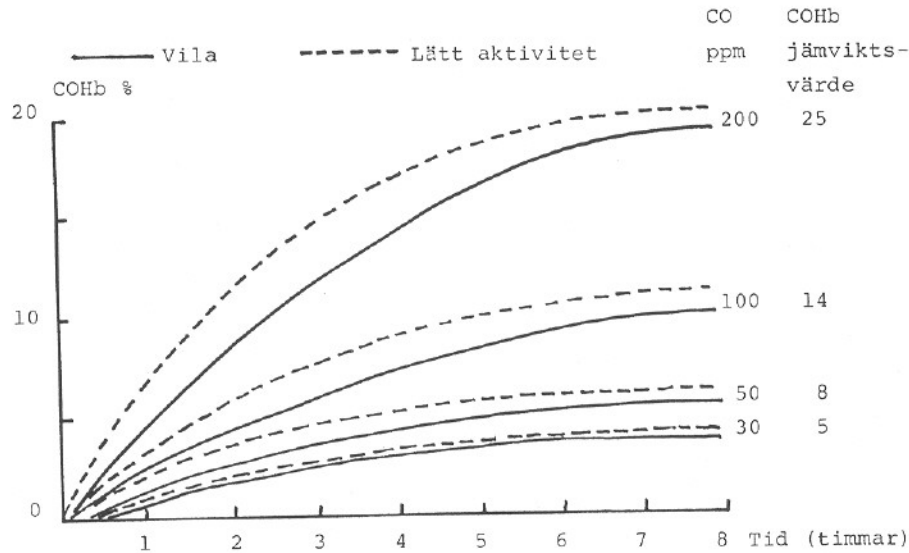
För praktiska ändamål kan man räkna ut jämviktstillståndet vid en bestämd expositions nivå med hjälp av Haldanes ekvation (29).

$$\frac{[\text{COHb}]}{[\text{O}_2\text{Hb}]} = 240 \times \frac{P_{\text{CO}}}{P_{\text{O}_2}}$$

Där  $P_{\text{CO}}$  och  $P_{\text{O}_2}$  är gasernas deltryck i jämviktstillstånd,  $[\text{COHb}]$  och  $[\text{O}_2\text{Hb}]$  representerar karboxi- och oxihemoglobinhalter. Kolmonoxidens affinitetskonstant i förhållande till hemoglobinet är ungefär 240 enligt Roughton (78). För vetenskapligt bruk finns exakta ekvationer (24), där moderna uppfattningar om fysiologiska faktorer som påverkar absorption beaktas (17, 20).

På de expositions nivåer som vanligen förekommer i arbetsmiljön hinner jämviktstillstånd mellan andningsluften och blodets gastrick i regel inte uppstå under 8-timmars arbetsskift. Ökningen av COHb-halten sker nämligen relativt långsamt och blir allt långsammare ju närmare jämviktstillståndet man kommer (Figur 1). Vid mycket höga exponeringsnivåer håller det ovan sagda inte streck.

CO-upptag



Figur 1. Upptaget av kolmonoxid och bildningen av kolmonoxidhemoglobin (COHb) under olika exponeringsnivåer för kolmonoxid (56).

1.3. Distribution

Med blodcirkulationen föres kolmonoxid ut i kroppen och tränger in i vävnaderna där den delvis stannar kvar. Största delen av organismens kolmonoxid förblir dock bunden till hemoglobinet. Endast 10-15 % av organismens totala kolmonoxidmängd anses förekomma i extravaskulära vävnader (23).

Troligen största delen av denna mängd är bunden vid hemoproteiner som myoglobin, cytokromoxidas och cytokrom P-450. Man har uppskattat att mindre än 1 % av organismens kolmonoxid är fysikaliskt löst. Vävnadsperfusionen påverkar kolmonoxidens fördelning mellan olika vävnader

innan diffusionsjämvikten i organismen är uppnådd. I väl perfunderade organ uppnås diffusionsjämvikten snabbare än i sämre perfunderade organ. Av denna orsak är CO-halten i rikligt blodförsörjda organ högre än i andra vävnader innan mättnadstillståndet uppnåtts.

Det är uppenbart, att kolmonoxidens relativa affinitetskonstant gentemot hemoproteinerna, mängden av dessa samt deras lokalisering inverkar på kolmonoxidens fördelning i organismen.

CO passerar troligen placentan genom enkel diffusion enligt sitt gasdeltryck (60).

1.4. Biotransformation

Organismen kan oxidera CO i smärre mängder men denna reaktion har ingen praktisk betydelse (32, 61).

1.5. Eliminering

CO elimineras troligen enbart genom lungorna. Det är naturligt att antaga att elimineringen av CO sker enligt samma principer som upptaget.

1.6. Biologiska halveringstider

Halveringstiden för COHb hos människan är ca 3-5 timmar vid andning i ren luft (35, 56). Inandning av rent oxygen minskar halveringstiden till 60-90 minuter (58, 79).

Halveringstiden för COHb ökar med åldern. Troligen beror detta på försämrade diffusionskapacitet (70).

Den exakta halveringstiden för COHb hos foster är okänd, men den är längre än hos vuxna och uppskattas vara ca 6-7 timmar (60).

1.7. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Många olika faktorer inverkar på upptaget av kolmonoxid genom lungorna

1. den alveolära ventilationen och den inandade luftens fördelning i lungorna
2. gradienten mellan kolmonoxidens partialtryck i alveolluft och lungkapillärer
3. ytan av den lungvävnad där gasutbytet sker samt faktorer i vävnaden kan påverka diffusionen
4. mängden av hemoglobin samt strömningshastigheten i de funktionella lungkapillärerna, samt
5. kolmonoxidens reaktionshastighet med erythrocyternas hemoglobin vid varje lokalt oxygendeltryck (61).

Lungventilationens förhållande till kroppsvikten är betydelsefull för absorptionen. Eftersom förhållandet är större hos små djur uppnås snabbare jämvikt i blodets och inandningsluftens gasdeltryck.

Kolmonoxidens affinitetskonstant till hemoglobinet är hos däggdjur ungefär 100 - 300 gånger så stor som syrgaset. Under normala fysiologiska förhållanden är affinitetskonstanten hos människan ungefär 240-250 (78), men växlar något beroende på den metaboliska situationen. Affinitetskonstanten beror bland annat på blodets pH och mängden av reducerat hemoglobin. Eftersom Hb-molekylen varierar hos olika djurarter, har varje art sin egen affinitetskonstant (58).

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

CO reagerar med det 2-värda järn i porfyrinmolekylen och kan därför bindas till hemoglobin, myoglobin, cytochromoxidas och cytochrom P-450.

En liten del av den CO som finns i blodet är ej bundet till hemoglobinet, utan transporteras löst i plasma till vävnaderna. På senaste tid har man hävdat, att denna fria CO skulle ha betydelse för kolmonoxidens toxiska verkan (68).

2.1. Hemoglobin

CO bindes till hemoglobinet, karboxihemoglobin (COHb) bildas och som följd av detta sjunker blodets oxygentransportförmåga. Oxihemoglobinet dissociationskurva flyttar sig samtidigt till vänster varigenom syrets frigörelse från hemoglobinet till vävnaderna försvåras. På grund av dessa mekanismers samverkan försvåras vävnadernas oxygenupptag betydligt mera än vad COHb-värdet skulle indicera.

2.2. Myoglobin

Myoglobinet lokalisation inom cellen är okänd liksom dess exakta funktion. Det antas, att det kunde fungera inom cellen som en temporär oxygenreserv eller underlätta syrets diffusion genom cytoplasma till mitokondrierna. Myoglobin binder oxygen och CO på samma sätt som hemoglobin och karboximyoglobin (COMb) kan därför bildas vid CO-exponering.

Coburn m fl (25) har bestämt förhållandet mellan COMb/COHb till 1 och detta värde verkar hålla sig ganska konstant oberoende av variation av COHb. Sålunda har t ex vid 5 % COHb-nivå också ungefär 5 % myoglobinet

reagerat med CO. Eftersom myokardiets oxygengastryck i medeltal är lägre än skelettmuskulaturens, är det möjligt, att hjärtmuskelns karboximyoglobinprocent är högre än den samtidiga COHb-procenten.

2.3. Cytokromoxidas

I ljuset av tidigare in vitro forskningsresultat anser de flesta forskare att CO-affinitet till cytokromoxidas är så liten att betydande hinder för elektrontransporten knappast förekommer under fysiologiska förhållanden. Nyligen har det dock framkommit bevis för att detta kunde vara möjligt vid vissa metaboliska tillstånd (exempelvis vid hypoxi) och då redan vid relativt låga COHb-nivåer (21).

2.4. Cytokrom P-450

Cytokrom P-450 är det sista steget i mono-oxygenas-systemet och det påverkar oxidativa transformationen av flere olika föreningar. Det är möjligt, om än inte fastslaget, att CO under förhållanden med snabb elektrontransport genom cytokrom P-450 systemet kan inhibera cytokrom P-450 märkbart redan vid låga COHb koncentrationer (20).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud och slemhinnor

Kolmonoxid har varken irriterande eller annan känd effekt på hud eller slemhinnor.

3.2. Andningsorgan

Kolmonoxid verkade inte vävnadstoxiskt på hundens lungvävnad trots att lungan ventilerades med en gasblandning som innehöll 8-14 % CO (33).

3.3. Lever

Man har hos försöksdjur konstaterat en sänkning i leverns gasdeltryck och detta accentuerades då COHb-nivån steg (104). Man har beskrivit förändringar i leverns lipidomsättning hos råttor då levern perfunderats med blod med 12 % COHb-halt och däröver (92).

Då apor (*Macaca irus*) exponerades för CO (COHb 5-10 %) under 2 års tid påverkades inte blodets bilirubin, ASAT, ALAT, LDH eller den alkaliska fosfatasaktiviteten. CO orsakade inte heller histologiska förändringar i levervävnaden (30).

3.4. Njuror

Pauli m fl (71) har rapporterat att en COHb-nivå på 20-25 % åstadkommer en 50 % ökning av den glomerulära filtrationen hos människa.

Exponering av apor (*Macaca irus*) under 14 månader (COHb 5-10 %) medförde inga histologiska förändringar i njurvävnaden (30).

3.5. Blod och blodbildande organ

Det har rapporterats att industriarbetare som exponerats för höga men icke närmare specificerade kolmonoxidhalter var tydligt polycytemiska (20). Kjeldsen och Damgaard (52) kunde däremot inte konstatera förändringar i hemoglobin- eller hematokritvärdena då de exponerade försökspersoner intermittent för CO i 8 dagars tid (COHb i medeltal 13%).

Man har beskrivit att kronisk eller återkommande exponering för kolmonoxid hos försöksdjur åstadkommer ökning av både hemoglobinhalt samt hematokritvärden (20). Hos apor som exponerades för CO under 14-24 månader (COHb



ad 21 %) kunde man dock inte konstatera från kontrollerna avvikande erythrocyt- eller leukocytvärden. Kompensatorisk ökning av hemoglobinhalter eller hematokritvärden kunde inte heller konstateras (63).

3.6. Mag-tarmkanal

Kolmonoxid torde inte inverka direkt på mag-tarmkanal.

3.7. Hjärta och blodkärl

3.7.1. Blodkärl. Man har inte studerat sambandet mellan CO-exponering och utveckling av ateroskleros hos människa. Hypotesen enligt vilken CO stimulerar utvecklingen av ateroskleros hos människan grundar sig på obduktionsmaterial samt djurförsök. I obduktionsmaterial har man hos tobaksrökare (bland-exponering) funnit kraftigare ateroskleros än hos icke-rökare (76, 86).

Astrup-gruppen påvisade (11, 12) att exponering (kontinuerlig, 24 t/d) av kaniner, som utfodrats med kolesterolrik diet under 10 veckors tid för  $206 \text{ mg/m}^3$  (180 ppm) CO (COHb ung. 15 %), ökade aortans kolesterolhalt 2,5-faldigt. Arbetsgruppen har upprepat sitt försök flere gånger med samma resultat. Intermittent CO-exponering åstadkom 3-5 gånger större kolesterolanhopning i aortaväggen än kontinuerlig exponering för samma CO-halt (10). Experiment som utförts med apor har dock givit motstridiga resultat. Man har rapporterat ökning av ateroskleros i apors koronarkärl (Macaca irus) (90). Webster m fl (96) beskrev en ökning av koronarskleros (närmast de intramyokardiala grenarna) hos apor (squirrel monkey) som stod på kolesterolrik diet. Däremot fann de ingen inverkan på sklerotiseringen av aorta eller arteria carotis. I andra undersökningar där apor exponerades för kolmonoxid kontinuerligt i

14-24 månader (Macaca irus COHb 5-10 % , uppenbarligen normal diet) (39) eller intermittent (Macaca fascicularis, COHb ad 21 % kolesterolrik diet) (63) uppstod inga aterosklerotiska förändringar i aortan eller de epicardiala koronarkärlen.

CO anses varken ha inducerande eller stimulerande effekt om man inte tillför kolesterol i experimentdjurens diet (47).

Intermittent exponering (COHb dagligen ad 21 %) av apor (Macaca fascicularis) i 14 månaders tid verkade inte på blodets kolesterolhalt hos hyperkolesterolemiska apor (63). Plasmas kolesterolhalt förändrades inte heller hos den andra aparten (squirrel monkey) under den 7 månader långa kolesterolrika dietperioden (96).

3.7.2.

Hjärta. Energin till hjärtats arbete kommer nästan enbart från aerob glykolys och hjärtat har endast begränsad kapacitet för anaerob ämnesomsättning. En COHb-nivå på 50 % kan ge lokala hjärtmuskelnnekroser både hos människor och experimentdjur. En lindrigare förgiftning förändrar hjärtats ämnesomsättning i anaerob riktning.

Ayres m fl (14) har med hjälp av hjärtkatetrering påvisat att koronarkärlsflödet ökar hos människa då COHb snabbt stiger till en nivå om 6-12 % (bolusexponering). Samtidigt sjunker oxygeneltrycket både i artärblodet och i det blandade venblodet. Hos en del patienter med koronarsjukdom förändrades myokardiets laktat- och pyruvatomsättning på ett sätt som forskarna tolkade som tecken på vävnadshypoksi. Man kunde konstatera sänkning av oxygenpartialtrycket i koronarsinus hos alla utom två av de 26 patienter som hade koronarsjukdom. Detta anses

bero på att de inte kunde kompensera den av CO förorsakade sänkningen i oxygentransporten genom att öka koronarflödet. Även Adams m fl (1) har påvisat att koronarflödet ökar hos hund under CO-exponering. Man observerade inget tröskelvärde för COHb. Mätningar utfördes dock inte vid COHb-nivåer lägre än 4 %.

Andersons grupp (3 b) exponerade friska unga män och kliniskt friska medelålders män för 115 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm CO) i 4 timmar (COHb 5-9 %). Under exponeringen belastades båda grupperna med ett submaximalt belastningstest. Samtidigt följdes EKG och gjordes flere hjärtfunktionsmätningar. I de nämnda variablerna observerades statistiska skillnader endast i den äldre åldersgruppen fastän eftersträvad pulsfrekvens nåddes vid lägre belastning efter CO-exponeringen. Forskarna konstaterade att en låg CO-exponering kan öka av ansträngning förorsakad hjärtmuskelschemi hos personer som redan har en subklinisk hjärtsjukdom. I testning (double-blind) har man observerat att hos de patienter, som lider av angina pectoris, smärttröskeln vid belastning sjunker redan vid COHb-nivåer på 2,7-2,9 % samtidigt som smärtförminnelsen förlängs (3, 7). Även vid cykelergometri kunde man i allmänhet i EKG observera ST-sänkningen tidigare och den var djupare än utan föregående exponering (3). I undersökningen som utfördes med double-blind testning kunde man konstatera sänkning i belastningsmotståndet före smärtförminnelsen även hos patienter som led av claudicatio intermittens redan vid en nivå på 3 % COHb (8).

DeBias m fl (89) rapporterade att en medelnivå på 8,5 % COHb sänkte den ventrikulära fibrillationströskeln hos apor (Cynomolgus monkey).

Hos kaniner har man beskrivit betydande förändringar i myokardiets ultrastruktur redan vid en COHb-nivå på 8-9% (91). De mest dramatiska förändringarna var partiell eller total nekrotisering av myofibriller samt degenerativa förändringar i mitokondrierna.

I två samhällsundersökningar, den ena i Los Angeles (37) och den andra i Baltimore (54), kunde man inte konstatera något samband mellan variationer i luftens CO-halt och incidensen av hjärtinfarkt eller plötslig död. Det finns inte heller säkra bevis för att kolmonoxidexponering i arbetsmiljön skulle inverka på incidensen av hjärt- och kärlsjukdomar. Hernberg m fl (44) påvisade hos gjuderiarbetare dos-response-effekter mellan prevalens för angina pectorismärtor och graden av CO-exponering. I denna undersökning utgjorde värmebelastning en distraherande faktor som torde förklara en del av fyndet. EKG-fyndet i den exponerade och icke-exponerade gruppen avvek inte från varandra.

### 3.8. Centrala nervsystemet

Resultaten från undersökningar av kolmonoxidens psyko-fysiologiska verkningar vid låga exponeringsnivåer är motstridiga. Beard och Wertheim (18) rapporterade att en COHb-nivå av uppskattningsvis 2% försämrar tidsperceptionen, men Stewart m fl (84) och O'Donnell m fl (67) kunde inte observera denna effekt.

Man har rapporterat att vigilansen (förmåga att observera smärre oförutsedda förändringar i omgivningen) sjunker redan vid ca 2-5% COHb men senare har man inte kunnat upprepa resultaten vid COHb-nivå lägre än 5-10% (34, 39, 101).

I de flesta undersökningar blir konklusionen att koordinationen, händigheten, händernas stabilitet samt förmågan att följa med troligen inte rubbas ens på nivån 15-20% COHb (20). Man har inte konstaterat nedsättning i den kritiska flimmerfusionsfrekvensen (critical flicker fusion frequency) på COHb-nivån 10-12% (40, 67, 75, 95, 101).

I sin undersökning som utfördes med bilsimulator kunde

Stewart m fl (85) inte observera någon inverkan på reaktionstiden av 16 % COHb. Man kunde inte heller observera försämring i körprestationen vid COHb-nivå 7-12 % i en undersökning som utfördes med bilsimulator under noggrann kontroll (20).

McFarland m fl (20) har rapporterat att en COHb-nivå på 4,5 % försämrar förmågan att urskilja ljus. Ramsey (75) kunde däremot inte konstatera förändring i förmågan att urskilja ljus varken vid 8 % eller 12 % COHb-nivå. Vid 7 % COHb-nivå kunde varken försämring av mörkerseende eller av djupsynförmågan observeras. Bländningseffekten ökades ej och återhämtningen från bländning förändrades inte vid samma COHb-nivå, 7 % (102). Skymningsadaptationen har inte visats bli försämrad ens av 17 % COHb (64).

I Lindgrens (59) undersökning kunde man inte konstatera skillnader i psykologiska minnes- och intelligenstagningar eller oto- och oftalmoneurologiska funktioner vid undersökningar av industriarbetare, som länge hade varit exponerade för kolmonoxid, och en kontrollgrupp.

### 3.9. Perifera nervsystemet

Man har rapporterat minskning av ledningshastigheten i råttans ischiasnerv vid en 45-55 % COHb-nivå (36) och i decerebrerade kattors perivera afferenta nerver vid 30-40 % COHb-nivå (16).

### 3.10. Reproduktionsorgan

Upprepade CO-förgiftningar har rapporterats leda till minskning av antalet graviditeter hos råttor (100). Kontinuerlig  $57 \text{ mg/m}^3$  (50 ppm) CO-exposition av möss hade ingen effekt på antalet graviditeter eller på antalet levande eller döda foster (87).

### 3.11.

#### Foster

Fostret kan vara ytterst känsligt för kolmonoxidens skadeverkningar. Vid jämviktstillstånd är fostrets COHb-halt högre än moderns COHb-nivå (60). Hos fostret är upptag och eliminering av kolmonoxid betydligt långsammare än hos modern. Jämfört med den vuxna människans arteriella oxygendettryck (100 mmHg) är oxygendettrycket i fostrets artärblod anmärkningsvärt lågt (20-30 mmHg). Dessutom har fostrets hemoglobindissociationskurva - jämfört med moderns - förskjutits till vänster. Därför är fostret mycket känsligt för hypoxin.

Man vet mycket litet om hur ren kolmonoxidexponering påverkar människans foster. Akut kolmonoxidförgiftning hos modern har lett till aborter eller multipla skador i det centrala nervsystemet hos fostret, ifall det blivit vid liv (60).

I experiment med råttor har man påvisat att CO-förgiftning kan leda till abort eller resorption av fostret samt långsam tillväxt hos de nyfödda (60).

Astrup m fl (13) exponerade gravida kaniner i 30 dagar för  $103 \text{ mg/m}^3 \text{CO}$  (90 ppm) (moderns COHb 9-10 %) och konstaterade minskning av födelsevikten och ökning i den neonatala mortaliteten. När exponeringen ökades (moderns COHb 16-18 %) ökade den neonatala mortaliteten och deformationer av extremiteterna kunde konstateras hos 3 av 17 nyfödda.

Exponering av gravida råttor och kaniner för  $286 \text{ mg/m}^3$  (250 ppm) har konstaterats medföra deformiteter i skelettet (60).

Vid exponering av inkuberade hönsägg för en CO-halt på 745 mg/m<sup>3</sup> (650 ppm) kunde man observera utvecklingsanomalier i tibia samt i mellanfotsbenen (15).

Man har rapporterat att 57 % av fostren dör om gravida får exponeras så att COHb-halten överstiger 15 % i 30 minuters tid (5/11 dog vid exponering för 115 mg CO/m<sup>3</sup> och 3/3 dog vid exponering för 344 mg CO/m<sup>3</sup>) (60).

Moderns tobaksrökning är den vanligaste orsaken till att fostret exponeras för högre CO-koncentrationer än normalt. Det är dock inte fråga om en ren CO-exponering utan en blandexponering för flere olika kemikalier som kan vara potentiellt farliga för fostret. Födelsevikten hos barn till rökande mödrar har rapporterats vara lägre än normalt och det finns rikliga bevis för att aborter, placenta previa, abruptio placenta, prematur- och barnadödligheten under nyföddhetsperioden har ökat (60).

### 3.12. Övriga effekter

3.12.1. Inverkan på fysisk prestationsförmåga. Maximal fysisk belastning kan öka organismens syreförbrukning åtminstone 20-dubbelt jämfört med viloläget. Vid allvarlig förgiftning (COHb 40-50 %) kan försökspersonerna klara endast obetydlig ansträngning (20). Det råder nästan full enighet om att prestationsförmågan under kortvarig lätt eller medeltung belastning (30-75 % av den maximala) inte försämras märkbart ens vid 33 % COHb. Vid maximal belastning minskar syreförbrukningsförmågan lineärt mellan 5-33 % COHb (20).

COHb-nivån 4,3 % har rapporterats vara den kritiska koncentration över vilken sänkning av den maximala aeroba kapaciteten avtar hos friska unga män (46).

## 4. TOBAKSROKNINGENS INVERKAN

Tobaksrökning är en betydande källa för CO-exponering, men det är fråga om en blandexponering där övriga verkande ämnen är nikotin, cyanväte, kväve-oxider och många andra föreningar. Det har publicerats utförliga översikter (94, 98) över tobaksrökningens hälsovådliga inverkan.

### 4.1. Aktiv tobaksrökning

COHb växlar mellan 3 och 8 % hos de flesta rökare, men hos kedjerökare kan COHb stiga till 15 % (20) och hos inhalerande cigarrökare till 20 % (50).

Eftersom halveringstiden för COHb är lång sker det i allmänhet ingen stor fluktuation i rökarens COHb-värde under vaket tillstånd utan COHb-nivån bestäms av rökarens tobaksförbrukning. COHb-nivån hinner inte heller sjunka till normalnivå under natten hos en rökare som röker måttligt. På detta inverkar delvis, att andningens minutvolym sjunker under sömn, varvid även elimineringen av CO blir långsammare.

### 4.2. Passiv tobaksrökning

En arbetsgrupp som behandlade den passiva tobaksrökningens eventuella skadeverkningar kom år 1974 till slutsatsen, att CO-exponeringen är liten och inte åstadkommer skada för hälsan (81). Senare publicerade undersökningar stöder denna konklusion (41, 42, 43). Även Antweiler (4) har konstaterat, att den CO-exponering som passiv tobaksrökning åstadkommer, inte har reell betydelse. Det är sällsynt, att man med passiv tobaksrökning överskrider 2 % COHb-nivån utom under extrema experimentella förhållanden (80, 83).

- 4.3. Tobaksrökens samverkan med den omgivande luftens CO  
Av Haldanes ekvation följer, att om tobaksrökarens  
begynnelse-CO<sub>Hb</sub> är t ex 8 % och han exponeras (utan  
att röka under denna tid) för ungefär 35 mg/m<sup>3</sup> koncen-  
tration i den omgivande luften, så sjunker CO<sub>Hb</sub> mot  
5 %-nivån (ungefär i jämvikt med omgivningens exposi-  
tion). Däremot stiger den ickerökande personens CO<sub>Hb</sub>  
från den endogena nivån mot 5 % (jämviktstillståndet).  
Lawther och Commins (57) har också visat att detta  
sker i praktiken.
- Tobaksrökare når snabbare förgiftningsnivån vid höga  
exponeringskoncentrationer (t ex 800 mg/m<sup>3</sup>) än icke-  
rökare på grund av högre initial CO<sub>Hb</sub>-nivå.
- Elimineringen av kolmonoxid från organismen blir lång-  
sammare ifall den omgivande luftens CO-halt (bakgrunds-  
trycket) stiger. Under exponering kan därför den tobaks-  
rökande individens CO<sub>Hb</sub>-nivå vara något högre än om  
han rökte i frisk luft. Skillnaden torde vara marginell  
och det verkar överdrivet att tala om addition.

5. ALLERGI

Det finns inte beskrivet, att kolmonoxid skulle orsaka  
överkänslighetsreaktioner.

6. GENOTOXISKA OCH KANCEROGENA EFFEKTER

Det finns inte indikationer för att CO skulle orsaka  
mutationer, kromosomskador eller vara karcinogent.

7. EXPONERINGSINDIKATORER

7.1. Halter i luft

Kolmonoxidhalterna i luften kan mätas med direktvisande  
instrument eller genom insamling av luftprov och efter-  
följande analys i laboratorium, jfr Appendix II.

7.2. Biologiska indikationer

Den bästa indikatorn för CO-exponering är CO<sub>Hb</sub>-halten.  
Koncentrationerna i luften varierar ofta betydligt och  
snabbt övergående höga koncentrationer utan skadeverk-  
ningar kan förekomma. På CO<sub>Hb</sub>-nivån inverkar förutom  
koncentrationen i luften även både exponeringstiden och  
längden av den exponeringsfria perioden. CO<sub>Hb</sub>-värden som  
uppmätts efter exponeringsperiodens slut beskriver i  
allmänhet sålunda väl styrkan av medelexponeringen för  
CO och dess biologiska betydelse.

Ett andningsluftprov som är taget med standardiserad  
metod kan under vissa förutsättningar användas för att  
värdera CO<sub>Hb</sub>-nivån och sålunda även för att uppskatta  
upptaget av CO. CO-koncentrationen i alveolerna är  
(teoretiskt) i jämvikt med lungkapillärernas CO<sub>Hb</sub> då  
man håller andan i 20 sekunder. Metoden ger dock inte  
en lika tillförlitlig bild av exponeringen som en be-  
stämning av CO<sub>Hb</sub> från blodet.

8. EFFEKTER AV LÅNGVARIG EXPONERING

8.1. Skadeverkningar

Uppgifter om effekter av långvarig CO-exponering härrör  
nästan enbart från djurexperiment.

Lindgren (59) har utfört en stor undersökning där det  
ingick 970 svenska arbetare som exponerats yrkesmässigt

för CO och 432 icke-exponerade arbetare. Undersökningen utfördes på 1950-talet och 65 % av de CO-exponerade hade verkat i sitt arbete i över fyra år. Den tidigare exponeringen var inte exakt känd, med de exponerade arbetade i järngjuterier, gruvor, bilverkstäder eller på gasverk och akuta CO-förgiftningar hade förekommit i dessa arbeten. Ur den exponerade gruppen utvaldes de som var kraftigast exponerade till en undergrupp vars COHb-nivåmedian enligt vid undersökningen utförda mätningar var 8 % och de högsta nivåerna var 30 %. De exponerade led mera av huvudvärk än de icke-exponerade, vilket tolkades bero på upprepade lindriga akuta förgiftningar. I de psykologiska minnes- och intelligens-testen konstaterade man ingen skillnad i prestationer mellan de exponerade och kontrollgruppen. Skillnader i de oto- eller oftalmoneurologiska undersökningarna förekom inte heller.

I ett djurförsök exponerades flere hundra råttor (Sprague Dawley) och möss ( $CF_1$ ) 5 dagar i veckan i 3-24 månaders tid för  $57 \text{ mg/m}^3\text{CO}$  (50 ppm). En expositionstid på 3 månader inverkade inte på fertilitet, tillväxt,  $\text{CO}_2$ -produktion, organens vikt eller vattenhalt, hematologiska variabler, blodets lipidier, kalcium- eller magnesiumnivåer, serumtransaminaser, experimentell S. marcescens-infektion eller utvecklingen av Guerins experimentella tumör. En exponeringstid på 2 år inverkade inte på mortaliteten eller på åldrandet (nefros, scleros, spontana tumörer). I undersökningen användes adekvata kontrollgrupper (87).

Exponering av apor (*Macaca irus*, *Macaca fascicularis*) under 14 eller 24 månader (COHb 5-10 % eller intermittent ad 31 %) ledde inte till biologiskt betydelsefulla förändringar (30, 63).

## 8.2.

### Adaptation

Frågan om människan kan adaptera sig till CO-påverkan är otillräckligt studerad och resultaten är motstridiga. Det har rapporterats att hemoglobin- och hematokritvärdena stiger (73) eller hålls oförändrade (52) vid exponering.

Tidigare CO-exponeringar ökar råttors tolerans mot fjällhypoksi och tvärtom, tidigare exponering för fjällhypoksi ökar toleransen för CO (69). Vid höga koncentrationer (över  $1000 \text{ mg/m}^3\text{CO}$ ), har man nästan regelmässigt åstadkommit polycytemi hos råttor, möss och marsvin (69). Däremot inverkade inte exponering för lägre CO-koncentrationer (COHb maximum ad 21 %) på de hematologiska värdena hos råttor, möss eller apor (30, 63, 87). Gorbatov och Noro (38) har rapporterat, att upprepade förgiftningar hos råttor åstadkommer polycytemi samt förhöjning av förgiftningstoleransen. Polycytemin normaliserades efter 77 dagar (exponeringen fortsatte vidare), men trots detta förblev förgiftningstoleransen större än vid början.

## 9.

### DISKUSSION OCH VÄRDERING

Halter av CO i luft på arbetsplatsen kan variera betydligt och oregelbundet. Kortvariga, relativt höga koncentrationer kan förekomma utan att orsaka skadeverknings på organismen, eftersom COHb-halten stiger långsamt. Den individuella exponeringsgraden kan därför uppskattas bäst från arbetarnas COHb-värden.

Hypotesen om betydelsen av CO för utveckling av ateroskleros hos människa grundas på större prevalens bland tobaksrökare (blandexponering) samt på motstridiga resultat från djurexperiment. I utförda undersökningar

kunde man inte hos någon djurart konstatera, att CO-exponering skulle befrämja aterosogenesen ifall djurens diet var normal. Hos kaniner på kolesterolrik diet (COHb c:a 15 %), synes aterosogenesen stimuleras. Astrup-gruppen är numera av den åsikten, att detta beror på den höjning av blodets lipidnivå som CO-exponering förorsakar (47). Man har påpekat, att det är svårt att avgöra vilken inverkan på experimentdjurens lipid-metabolism CO har. Inverkan kan å ena sidan vara skadlig och å andra sidan nyttig (93). Djurens kolesterol-nivåer i plasma har också ofta varit så höga, att motsvarande nivåer hos människan bara uppträder i undantagsfall. De undersökningar man utfört på apor, har till övervägande del varit negativa i fråga om både ökad ateroskleros och höjning av kolesterolnivån.

Undersökningar (double-blind) med låga exponerings-nivåer (COHb under 10 %) hos patienter med koronar-insufficiens har visat att vid belastning uppträder accentuering av symptomen redan vid COHb under 3 % (3, 7) och förändringar i hjärtats metabolism samt accentuering i EKG-förändringarna vid COHb över 5 % har givit anledning till oro (1, 14). Hos friska unga män uppnås vid belastning en viss pulsfrekvens snabbare, när 5 % COHb överskrids (3 b). Detta är speciellt oro-väckande, eftersom koronarsjukdomsprevalensen är relativt hög bland medelålders och äldre män och en stor del av de koronarsjuka är kliniskt symptomfria. Sjukdomens första manifestation är ofta bråddöd eller hjärtinfarkt.

Det finns inga säkra bevis för att det skulle före-komma rubbningar av funktionerna i det centrala nerv-systemet vid lägre COHb än 5 %, även om undersökningen skulle utföras med mycket känsliga psykofysiologiska

metoder. Forskningsresultaten har varit motstridiga. Då man granskar saken närmare, konstaterar man att de forskare (18, 34, 39) som konstaterat en sänkning av vigilansen vid lägre COHb-halt än 5 % med undantag av en färsk publikation (103), senare rapporterat att de inte kunnat upprepa sina positiva resultat (56, 101, 20). Man har inte kunnat konstatera försämring i förmåga att köra bil vid 10 % COHb (20). Fastän en forskar-grupp har rapporterat att reaktionshastigheten för-längs vid 5-10 % COHb (74, 75), har andra inte obser-verat denna förändring vid 10-16 % COHb (34, 85, 101). Man är ganska ense om att koordinationen, fingerfär-digheten eller händernas stabilitet inte rubbas ens vid 15-20 % COHb (20).

Det är att beakta, att flere undersökningar av psyko-fysiologiska prestationer ända till senare år har va-rit behäftade med metodologiska svagheter. I de flesta undersökningar har man i stället för att mäta COHb-nivån endast uppskattat den och double-blind-testning har endast sällan använts.

Ifall man med mycket känsliga psykofysiologiska metoder skulle kunna verifiera att en försämring av prestatio-nerna verkligen äger rum vid COHb-nivåer under 5-10 %, så lär den praktiska konsekvensen vara obetydlig efter-som förändringen troligen är mindre än den normala dagliga variationen.

På basen av djurexperiment och teoretiska överväganden är det uppenbart, att fostret är speciellt känsligt för kolmonoxidens skadeverkningar. Det finns inga direkta bevis för detta, då det gäller människan. Man kan inte heller säga, vilka COHb-nivåer hos modern som bör anses vara skadliga för fostret, ifall det alls förekommer

något tröskelvärde.

Med tanke på hela befolkningen (friska och sjuka) är det svårt, om inte omöjligt, att värdera de hälsorisker som låga CO-koncentrationer medför även om luftkoncentrationerna skulle bibehållas konstanta. Individer som lider av vissa sjukdomar (såsom koronarsjukdom, ateroskleros i nedre extremiteterna eller hjärnan, andningsinsufficiens, anemi) är speciellt känsliga för CO-påverkan. Deras sjukdom kan i teorin förvärras (en angina pectoris-patient kan t ex få hjärtinfarkt eller malign arytmi) eller de kan få symtom vid CO-koncentrationer som inte inverkar skadligt på friska individer. Det finns dock inga bevis för att gruppexponering för CO skulle orsaka förhöjning av incidensen av t ex hjärtinfarkt eller bråddöd. Den reella möjligheten att människan skulle kunna adaptera sig för CO-exponering gör det ännu svårare att värdera risken.

Det är möjligt, att det förekommer ett COHb-tröskelvärde under vilket skadeverkningar inte förekommer då det gäller speciella funktioner och handlingar (t ex maximal fysisk prestationsförmåga, koordination, reaktionshastighet). Däremot är en del patienter som lider av koronarsjukdom (även kliniskt symtomfria) eller andningsinsufficiens så nära gränsen då det gäller oxygensättningen att en liten försämring i oxygentillförseln åstadkommer symtom och kan utlösa en allvarlig komplikation. Hur stor denna risk är, kan man dock inte avgöra.

Tabell 1. Sammandrag av kolmonoxidens effekter vid låg exponering

Människa:

COHb ad 33 %:	ingen försämring av prestationen vid submaximal belastning (20).
COHb ad 20 %:	ingen försvagning i koordinationen, fingerfärdigheten eller i händernas stabilitet (20).
4,5-12 % COHb:	motstridiga resultat om inverkan på förmågan att urskilja ljus (20).
7 % COHb:	skymningsseendet normalt (102).
3,6-11,3 % COHb:	vigilansen normal (101).
7-12 % COHb:	normalt resultat i bikörningssimulator (20).
4,5-16 % COHb:	reaktionshastigheten något förlängd (74, 75) eller normal (34, 85, 101).
7 % COHb:	snabbare utmattning vid maximal belastning (31).
7,25 % COHb:	rubbnings i vissa perceptiva och kognitiva funktioner (19).
5-9 % COHb:	eftersträvad pulsfrekvens uppnåddes snabbare i belastningsprovet både hos friska unga män och hos medelålders män. Hos kliniskt friska medelålders män accentuerades de ischemiska EKG-förändringarna under belastning (3 b).



- 6-12 % COHb: Ökning i koronarblodflödet och i hjärtats minutvolym samt sänkning av oxygendetrycket i artär- och det blandade venblodet hos friska individer. Under hjärkatetrering av patienter som lider av koronarsjukdom har det rapporterats förändringar i myokardiets metabolism och sänkning av koronarsinusoxygendetryck (14).
- 4-4,3 % COHb: smärre sänkning av den maximala fysiska prestationsförmågan (6, 46).
- 2,8 % COHb: claudicatio intermittens-symton framträdde fortare än utan exponering (8).
- 2,7-2,9 % COHb: angina pectoris-patienterna fick belastningssmärter fortare och deras smärter räckte längre än utan exponering (3, 7).
- 2-5 % COHb: motstridiga resultat för vigilans.
- Djur:
- COHb ad 21 %: inga betydelsefulla förändringar hos apa (*Macaca fascicularis*) efter 24 månader lång intermitterande exponering (63).
- 5-10 % COHb: inga biologiskt betydelsefulla förändringar hos apa (*Macaca irus*) efter en 14 månader lång exponering (30).
- 9-10 %: sänkning av födelsevikten och ökning i den neonatala mortaliteten hos kanin (13).

- 8,9 % COHb: märkbara förändringar i myocardiets ultrastruktur hos kanin (91).
- 8,5 % COHb: sänkning av den ventrikulära fibrillationströskeln hos apa (89).
- 4 % COHb: ökning av koronarblodflödet hos hund (1).

10.

SAMMANFATTNING

Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: Kolmonoxid, Arbete och Hälsa 1980:8

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlägg för fastställande av biologiskt eller hygieniskt gränsvärde för kolmonoxid. För fastställande av ett biologiskt eller hygieniskt gränsvärde bör man beakta följande organ och funktioner: hjärta, blodkärl, centrala nervsystemet, fostret samt den maximala prestationsförmågan.

Nyckelord: Kolmonoxid, karboxihemoglobin, hjärta, blodkärl, koronarsjukdom, centrala nervsystemet, foster, biologiskt gränsvärde, hygieniskt gränsvärde.

11.

SUMMARY

Nordic Expert Group: Carbon monoxide, Arbete och Hälsa 1980:8

Survey of literature on biologic and physiologic effects of carbon monoxide to be used as background for discussion of occupational exposure limits. The following organs and functions must be considered: heart, arteries,

central nervous system, fetus and maximal aerobic capacity.

In Swedish. 105 references.

Keywords: Carbon monoxide, carboxyhemoglobin, cardiovascular effects, coronary heart disease, central nervous system, fetus, threshold limit values.

12.

LITTERATURFÖRTECKNING

1. Adams, J.D., Erickson, H.H. & Stone, H.L.: Myocardial metabolism during exposure to carbon monoxide in the conscious dog. *J. appl. Physiol.* 34 (1973) 238-242
3. Anderson, E.W., Andelman, R.J., Strauch, J.M., Fortuin, N.J. & Knelson, J.H.: Effect of low-level carbon monoxide exposure on onset and duration of angina pectoris. *Ann. intern. Med.* 79 (1973) 46-50
- 3 b. Anderson, E.W., Strauch, J., Knelson, J. & Fortuin, N.: Effects of carbon monoxide (CO) on exercise electrocardiogram (ECG) and systolic time intervals (STI). *Circulation* 44 (1971) Suppl. II, II-135
4. Antweiler, H.: Zur Aufnahme und Wirkung von Kohlenmonoxid bei aktivem und passivem Rauchen. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 10 (1975) 245-248
6. Aronow, W.S. & Cassidy, J.: Effect of carbon monoxide on maximal treadmill exercise: a study in normal persons. *Ann. intern. Med.* 83 (1975) 496-499.
7. Aronow, W.S. & Isbell, M.W.: Carbon monoxide effect on exercise-induced angina pectoris. *Ann. intern. Med.* 79 (1973) 392-395
8. Aronow, W.S., Stemmer, E.A. & Isbell, M.W.: Effect of carbon monoxide exposure on intermittent claudication. *Circulation* 49 (1974) 415-417
9. Astrup, P.J.: Intraerythrocytic 2,3-diphosphoglycerate and carbon monoxide exposure. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 174 (1970) 252-254

10. Astrup, P.J.: Pathological effects of moderate carbon monoxide exposure. Staub-Reinhalt. Luft (Engl. ed.) 32 (1972) 72-75
11. Astrup, P. & Kjeldsen, K.: Carbon monoxide, smoking and atherosclerosis. Med. Clin. North Amer. 58 (1973) 323-350.
12. Astrup, P. & Kjeldsen, K. & Wanstrup, J.: Enhancing influence of carbon monoxide on the development of atheromatosis in cholesterol-fed rabbits. J. Atheroscler. Res. 7 (1967) 343-354
13. Astrup, P., Olsen, H.M., Trolle, D. & Kjeldsen, K.: Effect of moderate carbon monoxide exposure on fetal development. Lancet 2 (1972) 1220-1222
14. Ayres, S.M., Giannelli, S., Jr. & Muller, H.: Myocardial and systemic responses to carboxyhemoglobin. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174 (1970) 268-293
15. Baker, F.D. & Tumasonis, C.F.: Carbon monoxide and avian embryogenesis. Arch. environ. Health 24 (1972) 53-61
16. Barrios, P., Koll, W. & Malorny, G.: Rückenmarksreflexe und afferenten Nervenleitung der Katze unter dem Einfluss von Kohlenmonoxid. Naynun-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 264 (1969) 1-17
17. Barlett, D., Jr.: Pathophysiology of exposure to low concentrations of carbon monoxide. Arch. environ. Health 16 (1968) 719-727
18. Beard, R.R. & Wertheim, G.A.: Behavioral impairment

- associated with small doses of carbon monoxide. Amer. J. public Health 57 (1967) 2012-2022
19. Bender, W., Göthert, M. & Malorny G.: Effect of low carbon monoxide concentrations on psychological functions. Staub-Reinhalt. Luft. (Engl. ed.) 32 (1972) 106-112
20. Carbon Monoxide. Committee on Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1977 p. 239. (Medical and biologic effects of environmental pollutants).
21. Chance, B., Erecinska, M. & Wager, M.: Mitochondrial responses to carbon monoxide toxicity. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174 (1970) 193-204
22. Christensen, S. & Nielsen, H.: Permeability of arterial endothelium to plasma macromolecules. Atherosclerosis 27 (1977) 447-463
23. Coburn, R.F.: The carbon monoxide body stores. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174 (1970) 11-22
24. Coburn, R.F., Foster, R.E. & Kane, P.B.: Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. J. clin. Invest. 44 (1965) 1899-1910
25. Coburn, R.F., Ploegmakers, F., Gondrie, P. & Abboud, F.: Myocardial myoglobin oxygen tension. Amer. J. Physiol. 224 (1973) 870-876
26. Crutzen, P.J.: Photochemical reactions initiated by and influencing ozone in unpolluted tropospheric air. Tellus 26 (1974) 47-57

27. Dahms, T.E. & Horvath, S.M.: Rapid, accurate technique for determination of carbon monoxide in blood. Clin. Chem. 20 (1974) 533-537
28. Dinman, B.D., Eaton, J.W. & Brewer, G.J.: Effects of carbon monoxide on 2,3-diphosphoglycerate concentrations in the erythrocyte. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174 (1970) 246-251
29. Douglas, C.G., Haldane, J.S. & Haldane, J.B.S.: The laws of combination of hemoglobin with carbon monoxide and oxygen. J. Physiol. (Lond.) 44 (1912) 275-304
30. Eckardt, R.E., MacFarland, H.N., Alarie, Y.C.E. & Busey, W.M.: The biologic effect from long-term exposure of primates to carbon monoxide. Arch. environ. Health 25 (1972) 381-387
31. Ekblom, B. & Huot, R.: Response to submaximal and maximal exerciat different levels of carboxyhemoglobin. Acta physiol. scand. 86 (1972) 474-482
32. Fenn, W.O.: The burning of carbon monoxide in tissues. Ann. N. Y. Acad. Sci. 174 (1970) 64-71
33. Fischer, A.B., Hyde, R.W., Baue, A.E., Reif, J.S. & Kelly, D.F.: Effect of carbon monoxide on function and structure of the lung. J. appl. Phys. 26 (1969) 4-12
34. Fodor, G.G. & Winneke, G.: Wirkung niedriger CO-Konzentrationen auf Monotonie-Resistenz und psychomotorische Leistungsvermögen. Staub-Reinhalt. Luft. 32 (1972) 169-175

35. Forbes, W.H.: Carbon monoxide uptake via the lungs. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174 (1970) 72-75
36. Glatzel, W., Grünes, J.U., Pankow, D., Ponsold, W. & Tietze, K.: Zur Kohlenmonoxidwirkung am peripheren motorischen Nerven. Int. Arch. Arbeitsmed. 31 (1973) 329-332
37. Goldsmith, J.R. & Landaw, S.A.: Carbon monoxide and human health. Science 162 (1968) 1352-1359
38. Gorbatow, O. & Noro, L.: On acclimatization in connection with acute carbon monoxide poisonings. Acta physiol. scand. 15 (1948) 77-87
39. Groll-Knapp, E., Wagner, H., Hauck, H. & Haider, M.: Effects of low carbon monoxide concentration on vigilance and computer-analyzed brain potentials. Staub-Reinhalt. Luft. (Engl. ed.) 32 (1972) 64-68
40. Guest, A.D.L., Duncan, C. & Lawther, P.J.: Carbon monoxide and phenobarbitone: A comparison of effects on auditory flutter fusion treshold and critical flicker fusion treshold. Ergonomics 13 (1970) 587-594
41. Harke, H.P.: Air pollution in smoke filled rooms. Rev. environ. Health 1 (1974) 305-326
42. Harke, H.P.: Zum Problem des Passivrauchens. I. Über den Einfluss des Rauchens auf die CO Konzentration in Büroraumen. Int. Arch. Arbetismed. 33 (1974) 199-206
43. Harke, H.P. & Peters, H.: Zum Problem des Passivrauchens. III. Über den Einfluss des Rauchens auf die CO Konzentration im Kraftfahrzeug bei fahrten im Stadtgebiet. Int. Arch. Arbeitsmed. 33 (1974) 221-229

44. Hernberg, S., Kärävä, R., Koskela, R.-S. & Luoma, K.: Angina pectoris, ECG findings and blood pressure of foundry workers in relation to carbon monoxide exposure. *Scand. J. Work environ. Health* 2 (1976) Suppl. 1, 54-63
45. Horvath, S.M., Dahms, T.E. & O'Hanlon, J.F.: Carbon monoxide and human vigilance. *Arch. environ. Health* 23 (1971) 343-347
46. Horvath, S.M., Raven, P.B., Dahms, T.E. & Gray, D.J.: Maximal aerobic capacity at different levels of carboxy-hemoglobin. *J. appl. Physiol.* 38 (1975) 300-303
47. Hugod, C., Hawkins, L.H., Kjeldsen, K., Thomsen, H.K. & Astrup, P.: Effect of carbon monoxide exposure on aortic and coronary intimal morphology in the rabbit, a re-evaluation. *Atherosclerosis* 30 (1978) 333-342
48. Joels, N. & Pugh, L.G.: The carbon monoxide dissociation curve of human blood. *J. Physiol.* 142 (1958) 63-77
49. Jones, R.H., Ellicott, M.F., Cadigan, J.B. & Gaensler, E.A.: The relationship between alveolar and blood carbon monoxide concentrations during breathholding. *J. Lab. clin. Med.* 51 (1958) 553-564
50. Kjeldsen, K.: Smoking and atherosclerosis. Thesis, Munksgaard, Copenhagen, 1969.
51. Kjeldsen, K., Astrup, P. & Wanstrup, J.: Ultrastructural intimal changes in the rabbit aorta after a moderate carbon monoxide exposure. *Atherosclerosis* 16 (1972) 67-82

52. Kjeldsen, K. & Damgaard, F.: Influence of prolonged carbon monoxide exposure and high altitude on the composition of blood and urine in man. *Scand. J. Clin. Lab Invest.* 22 (1968) Suppl. 103, 20-25
53. Klendshoj, N.C., Feldstein, M. & Sprague, A.L.: The spectrophotometric determination of carbon monoxide. *J. Biol. chem.* 183 (1950) 297-303
54. Kuller, L.H., Radford, E.P., Swift, D., Pepper, J.A. & Fischer, R.: Carbon monoxide and heart attacks. *Arch. environ. Health* 30 (1975) 477-482
55. Lambert, J.L., Tschorn, R.R. & Hamlin, P.A.: Determination of carbon monoxide in blood. *Anal. Chem.* 44 (1972) 1529-1530
56. Lawther, P.J.: Carbon monoxide. *Br. med. Bull.* 31 (1975) 256-260
57. Lawther, P.J. & Commins, B.T.: Cigarette smoking and exposure to carbon monoxide. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 174 (1970) 135-147
58. Lilienthal, J.L., Jr.: Carbon monoxide. *Pharmacol. Rev.* 2 (1950) 324-354
59. Lindgren, S.Å.: A study of the effect of protracted occupational exposure to carbon monoxide. *Acta med. scand. Suppl.* 356 (1960) 1-135
60. Longo, L.D.: The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 129 (1977) 69-103

61. Luomanmäki, K.: Studies on the metabolism of carbon monoxide. *Ann. Med. exp. Biol. fenn.* 44 (1966) Suppl. 2, 1-55
62. Malefant, A.L., Gambino, S.R., Waraksa, A.J. & Roe, E.J.: Spectrophotometric determination of hemoglobin concentration and per cent oxyhemoglobin and carboxyhemoglobin saturation (abstract). *Clin. Chem.* 14 (1968) 789
63. Malinow, M.R., McLaughlin, P., Dhindsa, D.S., Metcalfe, J., Ochsner, A.J., III, Hill, J. & McNulty, W.P.: Failure of carbon monoxide to induce myocardial infarction in cholesterol-fed cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Cardiovasc. Res.* 10 (1976) 101-108
64. McFarland, R.A., Low level exposure to carbon monoxide and driving performance. *Arch. environ. Health* 27 (1973) 355-359
65. Metylenklorid. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. *Arbete och Hälsa*, 1979:15, p. 39
66. Occupational exposure to carbon monoxide. Criteria for a recommended standard ... U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, Ohio 1972
67. O'Donnell, R.D., Mikulka, P., Heining, P. & Theodore, J.: Low level carbon monoxide exposure and human psychomotor performance. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 18 (1971) 593-602
68. Orellano, T., Dergal, E., Alijani, M., Briggs, C., Vasques, J., Goldbaum, L. & Absolon, K.: Studies on the mechanism of carbon monoxide toxicity. *J. surg. Res.* 20 (1976) 485-487

69. Otis, A.B.: The physiology of carbon monoxide poisoning and evidence for acclimatization. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 174 (1970) 242-245
70. Pace, N., Strajman, E. & Walker, E.: Influence of age on carbon monoxide desaturation in man. *Fed. Proc.* 7 (1948) 89
71. Pauli, H.G., Truniger, B., Larsen, J.K. & Mulhausen, R.O.: Renal function during prolonged exposure to hypoxia and carbon monoxide. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 22 (1968) Suppl. 103, 55-60
72. Radford, E.P. & Kresin, E.: Red cell disphosphoglycerate after exposure to carbon monoxide (abstract). *Fed. Proc.* 32 (1973) 350
73. Ramsey, J.M.: The time course of hematological response to experimental exposures of carbon monoxide. *Arch. environ. Health* 18 (1969) 323-329
74. Ramsey, J.M.: Carbon monoxide, tissue hypoxia and sensory psychomotor response in hypoxaemic patients. *Clin. Sci.* 42 (1972) 619-625
75. Ramsey, J.M.: Effects of a single exposure of carbon monoxide on sensory and psychomotor response. *Am. ind. Hyg. J.* 34 (1973) 212-216
76. Rissanen, V., Pyörälä, K. & Heinonen, O.P.: Cigarette smoking in relation to coronary and aortic atherosclerosis. *Acta Path. Microbiol. Scand. A* 80 (1972) 491-500
77. Rose, E.F.: Carbon monoxide intoxication and poisoning. *J. Iowa Med. Soc.* 49 (1969) 909-917

78. Roughton, F.J.W.: The equilibrium of carbon monoxide with human hemoglobin in whole blood. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 174 (1970) 177-178
79. Roughton, F.J.W. & Root, W.S.: The fate of CO in the body during recovery from mild carbon monoxide poisoning in man. *Am. J. Physiol.* 145 (1945) 239-252
80. Russell, M.A.H., Cole, P.V. & Brown, E.: Absorption by nonsmokers of carbon monoxide from room air polluted by tobacco smoke. *Lancet* 1 (1973) 576-579
81. Rylander, R.: Environmental tobacco smoke effects on the non-smoker. Report from a Workshop, Bermuda 1974. University of Geneva, 1974
82. Scholander, P.F. & Roughton, F.J.W.: Microgasometric estimation of the blood gases. II. Carbon monoxide. *J. Biol. Chem.* 148 (1943) 551-563
83. Srch, M.: Über die Bedeutung des Kohlenoxyds beim Zigarettenrauchen im Personenkraftwageninneren. *Deutsche Zeitschr. Ges. Gerichtl. Med.* 60 (1967) 80-89
84. Stewart, R.D., Newton, P.E., Hosko, M.J. & Peterson, J.E.: Effect of carbon monoxide on time perception. *Arch. environ. Health* 27 (1973) 155-160
85. Stewart, R.D., Peterson, J.E., Baretta, E.D., Bachand, R.T., Hosko, M.J. & Herrmann, A.A.: Experimental human exposure to carbon monoxide. *Arch. environ. Health* 21 (1970) 154-164
86. Strong, P.J. & Richards, M.L.: Cigarette smoking and atherosclerosis in the white carneau pigeon. *Atherosclerosis* 23 (1976) 451-476

87. Stupfel, M. & Bouley, G.: Physiological and biochemical effects on rats and mice exposed to small concentrations of carbon monoxide for long periods. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 174 (1970) 342-368
88. Theodore, J., O'Donnell, R.D. & Back, K.C.: Toxicological evaluation of carbon monoxide in humans and other mammalian species. *J. occup. Med.* 13 (1971) 242-255
89. Thomas Jefferson University. Jefferson Medical College, Department of Physiology. The effect of carbon monoxide inhalation on induced ventricular fibrillation in the cynomolgus monkey. Technical report. Philadelphia: Thomas Jefferson University, 1973. p. 3
90. Thomsen, H.K.: Carbon monoxide induced atherosclerosis in primate. An electromicroscopic study on the coronary arteries of *Macaca irus* monkeys. *Atherosclerosis* 20 (1974) 233-240
91. Thomsen, H.K. & Kjeldsen, K.: Treshold limit for carbon monoxide induced myocardial damage. *Arch. environ. Health* 29 (1974) 73-78
92. Topping, D.L.: Acute effects of carbon monoxide on the metabolism of perfused rat liver. *Biochem. J.* 152 (1975) 425-427
93. Topping, D.L.: Metabolic effects of carbon monoxide in relation to atherogenesis. *Atherosclerosis* 26 (1977) 129-137
94. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. The Health Consequences of Smoking. Washington, D.C., U.S. Public Health Services, 1973

95. Weber, A., Jermini, C. & Grandjean, E.: Wirkungen niedriger Kohlenmonoxid-Konzentrationen auf die Flimmerverschmelzungsfrequenz und das subjektive Befinden des Menschen. *Int. Arch. Occup. environ. Health* 36 (1975) 87-103
96. Webster, W.S., Clarkson, T.B. & Lofland, H.B.: Carbon monoxide-aggravated atherosclerosis in the squirrel monkey. *Exper. molec. Path.* 13 (1970) 36-50
97. White, P.: Carbon monoxide production and heme catabolism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 174 (1970) 23-31
98. WHO. Smoking and its effects on health. Report of a WHO Expert Committee. *Techn. Report Series* 568, 1975
99. WHO. Selected methods of measuring air pollutants. *Offset Publication No. 24*, 1976
100. Williams, I.R. & Smith, E.: Blood picture, reproduction, and general condition during daily exposure to illuminating gas. *Am. J. Physiol.* 110 (1935) 611-615
101. Winneke, G.: Behavioral effects of methylene chloride and carbon monoxide as assessed by sensory and psychomotor performance, pp. 130-144. In: Xintaras, B.L., and I. de Groot Eds. *Behavioral Toxicology: Early Detection of Occupational Hazards*. HEW Publ. No. (NIOSH) 74-126. Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1974
102. Wright, G., Randell, P. & Shephard, R.J.: Carbon monoxide and driving skills. *Arch. environ. Health* 27 (1973) 349-354

103. Wright, G.R. & Shephard, R.J.: Carbon monoxide exposure and auditory duration discrimination. *Arch. environ. Health* 33 (1978) 226-235
104. Zorn, H.: The partial oxygen pressure in the brain and liver at subtoxic concentrations of carbon monoxide. *Staub-Reinhalt. Luft (Engl. ed.)* 32 (1972) 24-29



APPENDIX I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter kolmonoxid i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	År	Anm	Ref
Australien	55	50	1973		5
Belgien	55	50	1974		5
DDR	55 110		1978	T	9
Bulgarien	20		1971		5
Danmark	40	35	1978		2
BRD	55	50	1978		4
Finland	55	50	1972		8
Italien	55		1975		5
Japan	55	50	1975		5
Jugoslavien	58	50	1971		5
Nederländerna	55	50	1973		5
Norge	40	35	1978		1
Polen	30		1976		5
Rumänien	30 50		1975	T	5
Schweiz	55	50	1976		5
Sovietunionen	20		1977		5
Sverige	40	35	1978		3
Tjeckoslovakien	30 150		1976	T	5
Ungern	30		1974		5
USA (ACGIH)	55	50	1979		7
(OSHA)	55	50	1972		5
(NIOSH)	40 229	35 200	1978		6

T= takvärde

Referenser till appendix I.

- Administrative normer for forurensninger i arbeids-atmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo, 1978.
- Arbejdstilsynets liste over hygiejniske graenseverdier. Bilag til publikation nr 62: Hygiejniske graenseverdier. Arbejdstilsynet, København, 1978.
- Arbetarskyddsstyrelsen: Hygieniska gränsvärden. Anvisningar nr 100. Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm, 1978.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1978. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn, 1978.
- Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No 37, International Labour Office, Geneva, 1977.
- Summary of NIOSH recommendations for occupational health standard. 1978.
- Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1979. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, 1979.
- Työpaikan ilman epäpuhtausien enimmäispitoisuusdet. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsinki, 1977.
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizin - Information, Berlin (DDR), 5:3, 1978, Annex S.7-18.

## APPENDIX II. Provtagning och analysmetoder

### Kolmonoxid i arbetsmiljö

Mätning av CO-halten i luften samt felkällor i mätningarna har närmare behandlats annorstädes (20).

Kolmonoxidhalten i luft kan mätas antingen med analysampuller eller med direktvisande instrument. För de sistnämnda finns flera mätprinciper: infrarödabsorption, elektrokemisk oxidation, katalytisk oxidation, halvledare.

Mest fältmässiga är de elektrokemiska instrumenten. Detektionsgränsen ligger på ca  $0,5 \text{ mg/m}^3$  mot  $0,2 \text{ mg/m}^3$  för de bästa IR-instrumenten. De senare är dock tyngre och dyrbarare. Instrument baserade på katalytisk förbränning har tidigare använts mycket men är underlägsna de elektrokemiska i fråga om känslighet och fältmässighet.

Efter uppsamling i påse eller spruta kan luftens CO-halt även mätas med gaskromatografi. Detektbarhetsgränsen är ca  $5 \text{ mg/m}^3$ .

Alla instrument som använts för bestämning av luftens CO-halt, bör kalibreras regelbundet. WHO har nyligen diskuterat kalibreringsmetoder (99).

### Karboxihemoglobin (COHb)

Blodets COHb-halt kan bestämmas ur venblodprov. Detta bör tas i slutet glasrör som innehåller heparin (0,05 mg/ml blod) eller EDTA (1 mg/ml blod). Blodproven kan förvaras i flere dagar före bestämningar ifall de hålls i kyla ( $+ 4^{\circ}\text{C}$ ) och skyddas för ljus.

COHb kan bestämmas med flere metoder antingen med spektrofotometer eller gaskromatografi. Gaskromatografi är sannolikt den tillförlitligaste metoden i synnerhet då det gäller att fastställa låga COHb-halter (20).  
Tabell 2.

### Kolmonoxid i utandningsluft

Bestämningen av CO-halten i alveolerna grundar sig på att alveolernas CO-gasdeltryck är i jämvikt med blodets COHb-nivå under specifika omständigheter. Genom att fastställa CO i utandningsluften med en standardiserad metod (49) kan man med hjälp av Haldanes ekvation indirekt värdera blodets COHb-nivå. Metoden har diskuterats närmare i referensen 20.

Metoder som grundar sig på prov av alveolluft är troligen inte tillräckligt exakta och bör därför användas försiktigt. Metoden lämpar sig inte alls för att fastställa exponeringsnivån hos individer som lider av kronisk lungsjukdom.

TABELL 2. Jämförelse av representativa COHb-bestämningsmetoder (modifierat från referensen 20)

Referens	Metod	Provmängd ml	Resolution ml/dl	Analyserings-tid, min.	Variations-koefficient, %
	<u>Optisk:</u>				
48	Infrarödspektro-fotometri	2.0	0.006	30	1.8
82	Infrarödspektro-fotometri	0.1	0.08	10	
62	CO-oximeter	0.4	0.10	3	
	<u>Kromatografisk:</u>				
26	Värmekonduktivitet	1.0	0.005	20	1.8
53	Flamjonisering	0.1	0.002	30	2.0
55	Värmekonduktivitet	1.0	0.001		
27	Värmekonduktivitet	0.25	0.006	3	1.7

19. **Ör Gunnarsson, Ör Hanne, Björn Bergström och Bengt-Olov Hallberg:** Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 7. Svetsning i verkstäder med metallbågs svetsning och gasbågs svetsning i omålat eller grundmålat stål. Kartläggning av luftföroreningar.
20. **Rolf Alexandersson o Karin Bergman:** Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. 1. Undersökning över expositionsförhållandena i hårdmetall-industrin.
21. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.**  
1. Formaldehyd.
22. **Jörgen Engström:** Organic Solvents in Human Adipose Tissue.
- 1979: 1. **Hans E Persson, Bengt Knave, J Michael Goldberg, Bo Johansson och Ivar Holmqvist:** Långvarig exposition för bly. III. En neurologisk och neurofysiologisk undersökning av personal vid Rönnskärsverken, Bolliden AB
2. **Rolf Alexandersson:** Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. II. Reaktionen i andningsorganen vid olika grad av exposition i hårdmetallindustri.
3. **Maria Steby och Mats Levin:** Billackerares exposition för organiska lösningsmedel, damm och metaller. En studie med avseende på tidigare arbetsmiljöförhållanden.
4. **Bo Holmberg, Stig Elofsson, Lars Holmlund, Rein Maasing, Gustavo Molina o Peter Westerholm:** Dödlighet och cancersjuklighet hos arbetare i svensk PVC-bearbetande industri.
5. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.**  
2. Toluén
6. **Åke Swensson:** Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten av slipdamm från kolfiberarmerad plast.
7. **Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna:** Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. III. Ventilationsförmåga, distribution av inandningsgas och luftvägsavstängning under pågående arbete och efter expositionsuppehåll.
8. **Rolf Alexandersson och Vitauts Lidums:** Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. IV. Koboltkoncentrationen i blod och urin som expositionsindikator.
9. **Fel Gustavsson, Vitauts Lidums och Åke Swensson:** Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. V. Upptag, distribution och elimination efter intratracheal engångstillförelse av koboltsuspension på rätta.
10. **Rolf Alexandersson:** Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VI. Exposition, upptag och lungpåverkan av kobolt i hårdmetall-industri.
11. **Åke Swensson:** Experimentella undersökningar över fibrogenetiska effekten av aluminiumsilikatfibrer.
12. **Åsa Kilbom:** Fysisk arbetsförmåga hos brandmän med speciell hänsyn till kraven vid rökdykning.
13. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:**  
3. Trikloretülen.
14. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.**  
4. Styren
15. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.**  
5. Metylenklorid
16. **Birgitta Anshelm-Olson, Francesco Gamberale, Bertil Grönqvist och Karin Andersson:** Lösningens effekt på reaktionsförmåga hos järnverksarbetare.
17. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Kurt Erne, Marianne Håkansson och Anita Engqvist:** Kontroll av yrkesmässig exponering för fenoxisyror (2,4-D och 2,4,5-T)
18. **Anders Kjellberg, Ewa Wigaeus, Jörgen Engström, Irma Åstrand och Elisabeth Ljungquist:** Långtidseffekter av styrenexposition vid en plastbåtsindustri.
19. **Martin Friberg:** Ergonomisk jämförelse av två biblioteksvagnar.
20. **Ingvar Holmér, Sture Elnäs, Björn Sköldström och Gustaf Kihlström:** Fysiologisk belastning vid dykning i varmt vatten.
21. **Ingvar Lundberg, Bengt Sjögren, Ulf Hallne, Lars Hedström och Margareta Holgersson:** Arbetsmiljöproblem vid svetsning. Del 8. Arbetsmiljöfaktorer och kadmiumupptag vid hårdlöding med silverlod.
22. **Åke Swensson:** Experimentella undersökningar över den fibrogenetiska effekten av amorf kiseloxid, biprodukt vid framställning av aluminiumfluorid.