

- 1980: 1. Gösta Lindstedt och Jan Sollenberg: Polyaromater i arbetsmiljön.
2. L.M. Ödkvist, I. Åstrand, B. Larsby och C. Käll: Ger styren störningar i människans balansapparat?
3. Per Höjerdal och Sven Alenius: Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga — II Provresultat för sexton avskiljare.
4. Karl Gunnar Lövstrand och Sven Bergström: Exposition för elektriska fält. En kartläggning av den elektrofysikaliska arbetsmiljön i ställverk
5. Rolf Alexandersson, Birgitta Kolmodin-Hedman, Göran Hedenstierna och Moje Magnusson: Diisocyanater — HDI. Lungfysiologiska undersökningar av billackerare.
6. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 11. Klor Klordioxid.
7. Samuel W Glass and Sten Sundin: Factors effecting vibration levels in impact drills.
8. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 12. Kolmonoxid
9. Rolf Alexandersson och Jan-Henrik Atterhög: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VII. Hjärteffekter av exposition i svensk hårdmetallindustri.
10. Birgitta Kolmodin-Hedman, Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna: Diisocyanater — MDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i plastindustri.
11. Ewa Wigaeus, Stina Holm och Irma Åstrand: Exposition för aceton. Upptag och elimination hos människa.
12. Göran Blomquist, Erik Johansson, Bengt Söderström och Svante Wold: Karakterisering och identifiering av mögelsvamp med pyrolys-gaskromatografi — Pattern-Recognition (Py-Gc-Pr).
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 13. Borsyra och Borax.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 14. Etylenglykol.
15. Sven Carlsöö: Vibrationers inverkan på skelett, leder och muskler. Litteraturstudie.
16. Per Höjerdal och Sven Alenius: Stoftavskiljare med rensbart mikrofilter. Prov med kvartsdamm, svetsrök och oljedimma.
17. Lars Friberg: Kriteriedokument för gränsvärden. Kadmium.
18. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 15. Isopropanol.
19. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 16. Hexan.
20. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 17. 1-Butanol.
21. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 18. Koppar.
- 1981: 1. Ingvar Lundberg: Serumenzymnivåer hos plastbåtsarbetare exponerade för styren.
2. Ingvar Lundberg: Medicinsk undersökning av färgindustriarbetare långvarigt exponerade för en blandning av organiska lösningsmedel.
3. Maths Berlin och Anders Tunek: Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen.
4. P C Elmes and J C Wagner: Criteria document for swedish occupational standards: Man Made Mineral Fibres.
5. Alf Askergren: Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.
6. Lars Ehrenberg, Tore Hällström och Siv Osterman-Golkar: Kriteriedokument för gränsvärden. Etylenoxid.
7. Ann-Sofie Ljungberg och Francesco Gamberale: Lyft i sidled — fysiologiska och psykologiska reaktioner.
8. Eva Lydahl, Bo Philipson, Mats Levin, Anders Glansholm, Bengt Knave och Björn Tengroth: Infraröd strålning och grå starr.
9. Bengt Sjögren: Arbetsmiljöproblem vid svetsning. 14. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning.
10. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 19. Epiklorhydrin.

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 Solna
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
John Erik Bjerk	Direktoratet för arbeidstilsynet Oslo
Ole Svane	Direktoratet för arbeidstilsynet Köpenhamn
Ulf Ulfvarson	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Solna
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.

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

Värderingen av det insamlade materialet och utarbetandet av ett preliminärt dokumentutkast, som utgjort underlag för expertgruppens ställningstagande, 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 åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l, mol/kg, eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de omräknade med angivelse 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 professor med dr Magnus Piscator, hygieniska institutionen, Karolinska institutet, Stockholm.

Dokumentförslaget diskuterades vid expertgruppens möte 1980-12-16--17 och antogs efter bearbetning vid gruppens möte 1981-03-30--31 i sin nuvarande form.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND	8
ANVÄNDNINGSSOMRÅDEN	8
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	8
TOXIKOLOGI	9
1. METABOLISK MODELL	9
1.1 Upptag	9
1.1.1 Andningsorganen	10
1.1.2 Mag-tarmkanalen	10
1.1.3 Huden	10
1.2 Distribution	11
1.3 Biotransformation	12
1.4 Eliminering	12
1.5 Biologiska halveringstider	12
1.6 Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	13
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	13
3. ORGANEFFEKTER	14
3.1 Hud och slemhinnor	14
3.2 Andningsorganen	14
3.3 Njurar	15
3.4 Lever	16
3.5 Blod och blodbildande organ	16
3.6 Mag-tarmkanal	16
3.7 Hjärta och blodkärl	17
3.8 Nervsystemet	17
3.9 Reproduktionsorgan och endokrinologiska effekter	17
3.10 Teratogena effekter	18
3.11 Övriga organ	19
4. ALLERGISKA EFFEKTER	19
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	19
5.1 Mutationer i modellsystem	19
5.2 Kromosomskador	19

6.	CANCEROGENA EFFEKTER	20
7.	FAKTORER SOM KAN PÅVERKA KADMIUMS TOXICITET	21
8.	EXPONERINGSINDIKATORER	22
8.1	Allmänna principer	22
8.2	Lufthalter	22
8.3	Biologiska indikatorer	23
8.3.1	Kadmiumkoncentrationen i blod (B-Cd)	23
8.3.2	Kadmiumkoncentrationen i urin (U-Cd)	23
8.3.3	Kadmiumkoncentrationen i vävnader	24
9.	EFFEKTINDIKATORER	25
9.1	Lungfunktionsundersökningar	25
9.2	Njurfunktionsundersökningar	25
9.2.1	Proteiner i urin	25
9.2.2	Andra ämnen i urin	26
9.2.3	Övriga undersökningar	26
9.3	Undersökningar på effekter från andra organ	27
10.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	27
10.1	Effekter av engångsexponering	27
10.2	Effekter av långvarig exponering	28
10.2.1	Dos-effektsamband	28
10.2.1.1	Zink i njurar	28
10.2.1.2	Övriga metaller i njurar	28
10.2.1.3	Njurfunktion	29
10.2.1.3.1	Proteiner i urin	29
10.2.1.3.2	β_2 -mikroglobulin	29
10.2.1.3.3	Övriga njurfunktionsprover	30
10.2.1.4	Övriga effekter	30
10.2.2	Dos-responssamband	31
11.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	31
11.1	Olika effekters betydelse	31
11.1.1	Inverkan på zink i njurarna	31
11.1.2	Ökad utsöndring av lågmolekylära proteiner	32
11.1.3	Ökad utsöndring av andra ämnen	33
11.1.4	Inverkan på glomerulär njurfunktion	33
11.1.5	Effekter på reproduktionsorgan och endokrinologiska funktioner	33

11.1.6	Teratogena effekter	34
11.1.7	Mutagena och cancerogena effekter	34
11.1.8	Övriga effekter	34
11.2	Mått på exponering	35
11.2.1	Kadmiumkoncentrationen i luft	35
11.2.2	Biologiska indikatorer	35
11.3	Värdering av hälsorisk	36
12.	SAMMANFATTNING	37
13.	SUMMARY	38
14.	LITTERATURFÖRTECKNING	40
Appendix I.	Hygieniska gränsvärden för kadmium i olika länder	55
Appendix II.	Provtagning och analysmetoder	58

BAKGRUNDANVÄNDNINGSSOMRÅDEN

Kadmium och dess föreningar har relativt begränsad användning, men speciellt på grund av kadmiums förekomst tillsammans med zink så kan exponeringen vara betydligt mer omfattande än vad den egentliga användningen anger. Exponering av större grupper kan förekomma vid framställning av sk alkaliska ackumulatorer, vid framställning och bearbetning av kadmiumsalter för stabilisatorer och färgpigment, samt vid primär och sekundär framställning av metaller ur malmer, främst vid zinkhantering. Ett annat stort användningsområde är ytbehandling. Exponering kan förutom vid ovannämnda användningsområden också ske vid svetsning av kadmiumhaltiga metaller eller då kadmiumhaltiga legeringar framställs, samt vid lödning med exempelvis silverlod. Användningen i Sverige och även i andra länder kommer i framtiden att begränsas avsevärt, främst på grund av de allmänna omgivningshygieniska risker som på lång sikt är förknippade med allför stor spridning av kadmium i miljön. Tabell 1 anger några yrken och arbetsområden inom vilka exponering för kadmium kan förekomma och en grov värdering av exponeringsgraden.

FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Kadmium (Cd)
 Molekylvikt: 112,4
 Smältpunkt: 320,9°C
 Kokpunkt: 765°C

Kadmium har i sina föreningar oxidationstalet +2. Oxiden och sulfiden är svårslösliga i vatten, medan de flesta salterna har hög löslighet (110). Salter av organiska syror, exempelvis stearatet, har relativt låg löslighet.

Omvandlingsfaktor: 1 ug/100 ml = 0.089 umol/l = 89 nmol/l
 1 umol/l = 11,2 ug/100 ml
 1 ug/g kreatinin = 1 nmol/nmol kreatinin
 1 mmol/kg = 112 mg/kg

Tabell 1. Arbeten förenade med risk för kadmiumförgiftning

<u>Högriskarbeten</u>	<u>Moderat/lågriskarbeten</u>
Primär och sekundär kadmiumsmältning	Smältverk, främst vid bearbetning av zink
Svetsning och flamskärning av metaller ytbehandlade med kadmium eller innehållande kadmium i legering	Ytbehandling Framställning av kadmiumhaltiga plaster
Tillverkning av alkaliska ackumulatorer	Sprayning med kadmiumhaltiga färger
Lödning med kadmiumhaltiga lod	

TOXIKOLOGI1. METABOLISK MODELL1.1 Upptag

upptaget av kadmium sker vid yrkesmässig exponering huvudsakligen genom lungorna, medan exponeringen av den allmänna befolkningen sker huvudsakligen via födan, samt hos rökare också genom kadmiums förekomst i tobak.

1.1.1 Andningsorganen. Säkra data saknas för deposition och absorption av inandad kadmium hos människa. Man har beräknat att för finpartikulära lättlösliga föreningar kan upp emot 50% av inhalerad mängd deponeras och absorberas medan för föreningar med större partikelstorlek och mindre löslighet, absorptionen kommer att bli betydligt mindre (16, 22, 32). En del av det kadmium som deponerats i lungorna kommer att via mucociliär clearance att transporteras till mag-tarmkanalen.

Under senare år har ett flertal djurexperimentella studier utförts (12, 33, 36, 42, 68, 69). Data från råttförsök antyder att efter exponering för 9 mg/m^3 30 min/dag under 5 dagar för kadmiumoxidpartiklar mindre än $1 \text{ }\mu\text{m}$ deponerades minst 12%. Eftersom försöket pågick under 5 dagar har under denna tid troligen betydande mängder avtransporterats från lungorna, vilket resulterat i detta låga värde. Omkring 50% av deponerat kadmium absorberades (12). Den kraftiga exponeringen orsakade lungskador, vilket kan ha inverkat på resultaten. Halveringstiden i lunga för retinerat kadmium, både som klorid och oxid, befanns vara omkring 60 dagar (12, 68, 69).

1.1.2 Mag-tarmkanalen. Hos personer med normalt näringsstatus och utan bristsjukdomar är absorptionen relativt låg, omkring 5% (32). En ganska avsevärd exponering för olika kadmiumföreningar genom mag-tarmkanalen kan förekomma hos kadmiumexponerade arbetare (2), men det är inte känt i vilken grad kadmium absorberas från dessa föreningar.

1.1.3 Huden. Tillgängliga data tyder på att någon absorptionen av betydelse ej förekommer via hud (32).

1.2 Distribution

Absorberat kadmium går först till levern där det ackumuleras bundet till ett lågmolekylärt kadmium-, zink- och kopparbindande protein, metallothionein (52, 65, 66). Även vid hög exponering för kadmium är syntesen av detta protein så stor att nästan allt kadmium kan bindas. Från levern sker sedan en långsam avgång av kadmium och i blodet förefinns kadmium under normala förhållanden i ungefär lika delar i blodkroppar och plasma, men vid ökande exponering ökar andelen i blodkropparna där huvuddelen av kadmium då också är bundet till metallothionein. I plasma är huvuddelen av kadmium bundet till relativt högmolekylära proteiner, medan endast en mindre del är bundet till metallothionein. Metallothioneinet är filtrabelt genom njurglomeruli och återresorberas sedan i njurtubuli och en ackumulation sker i njurarna. Också i njuren finns en förmåga att syntetisera metallothionein, varför även vid relativt höga kadmiumhalter i njuren allt kadmium är bundet till metallothionein. Både i lever och njurar sker även vid "normal" exponering en ackumulering med ålder och de högsta kadmiumhalterna i njurarna uppnås i allmänhet vid en ålder av omkring 50 år. Över hälften av kroppsbördan av kadmium finns i lever och njurar, medan halterna i övriga organ är betydligt lägre. Det sker en mycket obetydlig upplagring i centrala nervsystemet, muskulatur och skelett (22, 32, 45).

Medelvärde för kadmium i blod för icke yrkesmässigt exponerade personer är hos icke rökare i allmänhet under 10 nmol/l , medan hos rökare halter upp emot 50 nmol/l kan förekomma (104, 105). I lever och njurar är halterna hos icke rökare i medeltal omkring $10 \text{ }\mu\text{mol/kg}$ (1 mg/kg) respektive $100 \text{ }\mu\text{mol/kg}$ (11 mg/kg). Medan halterna hos rökare i medeltal är ungefär dubbelt så höga 22, 98, 108, 118). Den totala kroppsbördan har hos icke rökare beräknats vara hos

personer i Norden 5-10 mg, medan den är ungefär det dubbla hos rökare (22). Under graviditet sker en måttlig ackumulering av kadmium i placenta och en mycket obetydlig överföring till fostret kan ske (3, 15, 32, 89, 94). I Japan är de "normala" halterna betydligt högre (45, 103).

1.3 Biotransformation

Någon biotransformation av kadmium sker ej.

1.4 Eliminering

Utsöndringen av kadmium sker mycket långsamt. Den sker dels via mag-tarmkanalen, dels via urinen. Via urinen utsöndras dagligen vid normal exponering och vid måttlig industriexponering under 0,01% av kroppsbördan. Utsöndringen via mag-tarmkanalen är troligen något större men också obetydlig i förhållande till kroppsbördan (24, 32, 45). En viss elimination kan också ske via hår, saliv och svett (32, 53). Utsöndringen via bröstmjolk är mycket obetydlig (90). Utsöndringen via urin är således i allmänhet relaterad till kroppsbördan, men vid hög industriell exponering har det visats att urinutsöndringen kan öka betydligt och sambandet med organhalter är då ej så tydligt som vid lägre exponering (55). Om njurskador skulle uppträda så kommer också utsöndringen av kadmium att öka (32,88).

1.5 Biologiska halveringstider

Beräkning av biologiska halveringstider för kadmium har huvudsakligen skett med ledning av data erhållna på organhalter av kadmium och kännedom om storleken av elimineringen av kadmium (32, 48). Den totala halveringstiden för kadmium har beräknats kunna vara mellan 10 och 30 år (32, 48) och för lever, respektive njure, ca 10 år i vardera organet (48). Halveringstiden för kadmium i blod kan variera betydligt

beroende på exponeringsgrad och halter i organ. Sålunda har visats att inom samma industri under semester icke rökare fick ingen eller obetydlig sänkning av sina blodkadmiumhalter, medan hos en grupp rökare en signifikant sänkning skedde (2).

1.6 Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

Liksom för andra metaller kan absorptionen av kadmium från mag-tarmkanalen betydligt påverkas av dels närvaron av andra ämnen i födan, dels av mineralbalansen i kroppen. Sålunda har det visats att vid järnbrist sker en betydande ökning av absorptionen (29) och djurförsök visar att halten av protein, kalcium och andra metaller i kosten inverkar på absorptionen (32, 54). En hög halt av mjölkprodukter i kosten synes kunna öka absorptionen av kadmium (43). Det är ej känt i vilken utsträckning exempelvis leverskador kan förändra metabolismen av kadmium hos människa, men djurförsök antyder att vissa leverskadande ämnen, exempelvis aflatoxin, skulle kunna orsaka högre upptag i njuren på grund av en ökad utsöndring från levern (14). Njurskador, även sådana icke orsakade av kadmium, kan leda till en ökad elimination.

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Vid måttlig exponering ledande till njurhalter under 1 mmol/kg så är på grund av kadmiums bindning till metallothionein mycket litet kadmium tillgängligt för att kunna inverka på andra system i kroppen. Syntesen av metallothionein i njurarna har dock en lägre kapacitet än den i levern och vid njurhalter mellan 1 och 2 mmol/kg har troligen en maximal synteskapacitet uppnåtts och vid ytterligare tillförsel av kadmium så finns möjlighet för kadmium att bindas till andra ämnen. Mekanismerna är inte kända, men det kan dock vara troligt att kadmium då kan bindas till sulfhydrylgrupper i andra proteiner och ersätta zink i enzymssystem.

3. ORGANEFFEKTER

De akuta effekterna av hög exponering för kadmium industriellt, speciellt vid exponering för kadmiumoxidrök, är främst lungreaktioner, medan vid långvarig exponering kroniska effekter kan uppträda både i lungor och njurar (16, 32, 115, 116). I Norden är numera lungskadande effekter av kadmium sällsynta och det är främst effekterna på njurarna genom kadmiums upplagring som är av intresse. För beräkning av dos-effekt och dos-responskurvor så är det främst lungor och njurar som kan diskuteras. Data för andra organ saknas i stor utsträckning.

3.1 Hud och slemhinnor

Tidigare var vid hög industriell exponering för kadmium en gul missfärgning av tandköttet ej ovanligt på grund av utfällning av kadmiumsulfid. Speciellt dålig tandhygien är en bidragande orsak till detta fynd, som numera torde vara ytterst sällsynt i Norden, men fortfarande har rapporterats från andra länder där hög exponering fortfarande kan förekomma.

3.2 Andningsorganen

Akut exponering för kadmiumoxid, speciellt i form av ånga eller rök, har vid många tillfällen orsakat svåra lungskador och även dödsfall (32, 57, 73). Speciellt vid svetsning eller bränning av material innehållande kadmium kan detta akuta tillstånd uppträda. Det är i allmänhet en viss latens-tid upp till 24 timmar innan symtomen sätter in i form av en pneumonit som kan leda till lungödem och svåra allmänsymtom. Efter långvarig och hög exponering har kroniska effekter rapporterats (30, 32, 93, 95). Dessa yttrade sig bland annat i form av emfysem, som kunde bli så allvarligt att även

sekundära hjärtförändringar (corpulmonale) kunde uppträda och leda till invalidiserande tillstånd (30, 32). Inom Norden synes dessa effekter numera vara försvunna och undersökningar utomlands under senare år har visat att även vid långvarig exponering för kadmiumoxidrök eller -damm så är lungförändringarna kliniskt obetydliga och mindre än effekterna av rökning (93, 95, 100).

3.3 Njurar

Njuren är det kritiska organet vid långvarig exponering för kadmium. Man har beräknat att vid halter omkring 2 mmol/kg (200 mg/kg) (32) eller 1-3 mmol/kg (100-300 mg/kg) (115) kan risk för tubulär njurskada uppträda. Det första tecknet på denna skada är en ökad utsöndring av lågmolekylära proteiner som normalt förekommer i plasma och finns i relativt hög koncentration i glomerulusfiltratet. På grund av en minskad återresorbtion av dessa proteiner så uppträder de i större mängd i urinen. Bland dessa proteiner finns främst β_2 -mikroglobulin (β_2 -m), men även retinolbindande proteiner, immunoglobulinkedjor och vissa enzymer liksom ribonukleas och lysozym har påvisats i ökad mängd (9, 10, 37, 77, 78, 107). I mer avancerade fall av njurskada så hämmas även återresorbtionen av aminosyror, glykos, fosfor, kalcium och ett komplett s k Fanconisyndrom kan uppträda. Vid detta tillstånd sker även störningar i den allmänna mineralmetabolismen med inverkan på skelettet. Hos svenska arbetare har detta främst resulterat i en hög frekvens av njursten (30), medan hos kadmiumexponerade kvinnor i Japan, där exponeringen skett via ris, det huvudsakliga symtomet blivit osteomalaci. Skillnaderna i effekter kan förklaras av de stora skillnaderna i intag av bl a kalcium och vitamin D mellan svenska män och japanska kvinnor (32). Även hos yrkesmässigt exponerade män finnes osteomalaci beskriven (11, 32).

Njurskadan är irreversibel (77, 85), men avbryts exponeringen så ses efter en viss tid att det inte sker några ytterligare förändringar och observationer under mycket lång tid på arbetare med relativt svåra tubulära dysfunktioner antyder att när ett visst stadium har nåtts så sker ej någon ytterligare progress (85). Den glomerulära funktionen är i allmänhet relativt god (49, 80) även i svårare fall av kronisk kadmiumförgiftning. I djurförsök ger långvarig kadmiumexponering också upphov till tubulär dysfunktion (5, 32).

3.4 Lever

Trots de ofta höga kadmiumhalterna i lever så är leverfunktionsprover i allmänhet normala (32). Djurförsök antyder att morfologiska förändringar kan uppträda utan att detta ger utslag i funktionsprover.

3.5 Blod och blodbildande organ

Anemi rapporterades av Friberg hos en grupp arbetare exponerade för halter av kadmiumoxiddamm överstigande 1 mg/m^3 (30). I undersökningar under senare år av arbetare exponerade för halter under $0,2 \text{ mg/m}^3$ har någon tendens till anemi ej kunnat påvisas. Djurexperimentella undersökningar (32, 86) visar att kadmium ej har någon direkt inverkan på hemoglobinsyntesen utan anemin beror på ett försämrat upptag av järn från mag-tarmkanalen och tillförsel av järn kan normalisera hemoglobinhalterna (32). Även en hemolytisk komponent torde förekomma (6).

3.6 Mag-tarmkanal

Peroralt intag av stora mängder av kadmiumsalter kan ge upphov till akuta symtom från mag-tarmkanalen i form av kräkningar och diarréer. Det har beräknats att doser om ca 15 mg skulle kunna ge upphov till detta (64).

3.7 Hjärta och blodkärl

Beträffande effekterna av långvarig exponering för mindre mängder kadmium så har det hävdats att kadmium skulle kunna orsaka högt blodtryck. Som bevis har bland annat framförts att hos personer avlidna i cerebrovaskulär sjukdom eller andra sjukdomar som kan härledas till förhöjda blodtryck är kadmiumhalterna högre än hos personer utan sådana sjukdomar samt att kadmium/zink-kvoterna skulle vara högre. Man har dock i dessa undersökningar i allmänhet ej tagit hänsyn till rökvanor (32).

Även om det således finns mycket ofullständiga data när det gäller människa så har man dock i ett flertal studier kunnat visa att hos rätta kan längre tids exponering för små mängder kadmium i dricksvatten ge upphov till blodtrycksförhöjningar (32). Mekanismen för denna blodtrycksförhöjning är ej klarlagd. En möjlig mekanism är att kadmium skulle kunna orsaka en natriumretention, vilket i sin tur skulle påverka blodtrycket (32). Även negativa resultat har rapporterats (20).

Hittills utförda undersökningar av industriexponerade personer har ej gett någon antydning om att kadmium skulle orsaka högt blodtryck (30, 32).

3.8 Nervsystemet

Det finns inga data som tyder på att hos kadmiumexponerade personer kadmium kan ha någon primär effekt på vare sig centrala eller perifera nervsystemet.

3.9 Reproduktionsorgan och endokrinologiska effekter

De data som finns från studier av människa är otillräckliga för att kunna göra någon säker bedömning. I en italiensk undersökning (27) förelåg vissa mindre avvikelser i utlösningen av vissa testosteronmetaboliter och ketosteroider,

men det är otillräckliga uppgifter på grad av exponering. Däremot finns det en riklig mängd av data från djurförsök. Dessa visar att höga enkeldoser av kadmium, över 1 mg/kg kroppsvikt, vid injektion kan orsaka testisskador. Denna exponeringsväg och detta resultat är dock utan relevans för den exponeringssituation som kan förekomma inom industrier. Vid långtidsexponering av möss har det visats att kadmium kan ha en effekt på vissa testisstrukturer och detta kan resultera i en minskad testosteronsyntes (62, 63). Långtidsexponering kan också ge förändringar i halter av LH (luteiniseringshormon) i blodet (117), om denna effekt är primär eller sekundär till förändringarna i testosteronsyntesen är ej klart.

3.10 Teratogena effekter

I en rysk undersökning fann man att hos kvinnor exponerade för höga luftkoncentrationer av kadmium så var födelsevikterna hos deras barn lägre än hos barn födda till kvinnor i en kontrollgrupp och andelen rakitiska förändringar var högre. Undersökningen är dock synnerligen ofullständig beträffande data på exponering och övriga effekter (18). Kadmium ansamlas i placenta under graviditeten, men som tidigare nämnts så är överföringen till fostret mycket obetydlig. Någon direkt effekt av kadmium på fostret är därför ej trolig. Ett flertal djurförsök har utförts (4, 39, 72, 74, 97, 111, 112, 113) och data från dessa antyder att kadmiumexponeringen hos honor leder till sådana störningar i järn-, koppar- och zinkmetabolismen att fostret får brister på dessa essentiella ämnen, vilket bland annat kan leda till minskad födelsevikt (111, 113). Enstaka höga doser kadmium i injektion kan leda till missbildningar, men dessa resultat är utan relevans för den exponering som människor utsätts för (32).

3.11 Övriga organ

Förändringar i mineralmetabolismen har rapporterats dels i form av en ökad frekvens njursten (30) hos kadmiumexponerade arbetare, dels i form av osteomalaci hos kadmiumexponerade kvinnor i Japan (32) och i sällsynta fall också hos kadmiumexponerade män (11, 32). Djurförsök antyder att kadmium inte har någon direkt effekt på mineralmetabolismen i skelettet utan de ovannämnda effekterna är sekundära till störningar i den tubulära njurfunktionen (54, 83, 99).

En ökad utsöndring av glykos är ett vanligt fynd i mer avancerade tubulära funktionsrubbnings, men detta är en direkt effekt av njurskadan och någon rubbning i pancreasfunktionen finns således ej.

4. ALLERGISKA EFFEKTER

Några allergiska effekter har inte rapporterats i samband med exponering för kadmium.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1 Mutationer i modellsystem

Det finns flera studier där man undersökt kadmiumsalters inverkan på celler och på lägre organismer (32). Försöken har skett med höga koncentrationer och saknar i stort sett relevans för förhållandena hos människa eftersom kadmium i människokroppen förekommer bundet till metallothionein i stor utsträckning (52).

5.2 Kromosomskador

Resultaten från de utförda studierna är motsägande. Det har dels visats att hos svenska och engelska arbetare med långvarig exponering för kadmium så kunde någon ökning av

kromosomförändringar jämfört med kontrollmaterial ej påvisas (13, 71). I belgiska och tyska studier påvisades ett ökat antal kromosomaberrationer, men exponeringsdata är ofullständiga och dessutom hade också förekommit exponering för bly och andra ämnen (7, 19). I en studie från Japan påvisas ett ökat antal kromosomaberrationer hos kvinnor med Itai-itaisjukdomen, men dessa kvinnor hade svåra metaboliska rubbningar och bör dessutom ha genomgått ett stort antal röntgenundersökningar (92). I djurförsök har hos hanmöss kromosomskador ej påvisats vid subkutan injektion av upp till 3 mg Cd/kg (34) medan hos mus- och hamsterhonor kadmiuminjektioner gett kromosomförändringar i ägg vid ägglossning (91, 109).

6. CANCEROGENA EFFEKTER

Epidemiologiska studier på kadmiumexponerade arbetare har visat en tendens till ökat antal dödsfall beroende på prostatacancer i tre oberoende undersökningar (44, 47, 56). I en nyligen publicerad undersökning sågs ej någon ökning i dödlighet från prostatacancer hos högexponerade arbetare (40). Prostatacancer har en mycket komplicerad etiologi, vilken har diskuterats ingående (81) och eventuella effekter av kadmium på prostata är troligen inte en följd av en direkt effekt utan snarare indirekta effekter genom kadmiums inverkan på zinkmetabolismen eller genom kadmiums inverkan på testiklarna och testosteron. Beträffande andra former av cancer så finns det inte några data som tyder på att kadmium skulle kunna vara ett orsakande agens (32, 115). Det har hävdats (51) att kadmiumexponering skulle orsaka njurcancer, men i den aktuella studien saknades helt data på exponering. Det har också hävdats att kadmium skulle kunna orsaka lungcancer (56), men i denna studie kontrollerades ej för rökvanor. Det förekom också viss exponering för arsenik. I djurförsök kan enstaka injektioner av stora mängder kadmium

ge lokala tumörer vid injektionsstället eller som en följd av testisskador efter enstaka injektioner även testistumörer, men vid långvarig peroral tillförsel har man ej lyckats påvisa någon ökad tumörfrekvens hos kadmiumexponerade djur (58, 115).

Trots det bristfälliga underlaget har IARC (41) sagt att "yrkesmässig exponering för kadmium i viss form (troligen oxid) ökar risken för prostatacancer" och att "en studie antydde ökad risk för lungcancer".

7. FAKTORER SOM KAN PÅVERKA KADMIUMS TOXICITET

Både tillförseln av och förråden i kroppen av essentiella metaller bör vara en faktor av betydelse för verkan av kadmium i kroppen. Hos människa finns dokumenterat att absorptionen av kadmium kan öka vid järnbrist (29) och därmed också öka risken för toxiska effekter. Den ökade upplagringen av zink i lever och njurar med ökande kadmiumhalter medför också att vid låga intag av zink risken för zinkbrist i andra organ kan öka. Ett lågt intag av kalcium och vitamin D torde ha varit en huvudfaktor vid uppkomsten av den s k Itai-itaisjukdomen i Japan (32). Denna uppträdde huvudsakligen hos kvinnor som fött många barn och haft många amningsperioder utan att ha fått extra tillskott av kalcium och andra essentiella ämnen. Studier på försöksdjur har visat att vid marginella zinkintag så uppträder effekter som inte framkommer då zinkintaget är optimalt. I flera studier har visats att testiklarna är känsliga för den zinkbrist som kan uppkomma vid kadmiumexponering. Djurförsök antyder också att vid inhalationsexponering för kadmium, samtidig exponering för zink kan motverka kadmiumeffekterna (114). I de allra flesta studierna över effekter av kadmium får djuren i allmänhet kommersiellt foder vilket har höga halter av essentiella ämnen och således dåligt motsvarar situationen för människan.

8. EXPONERINGSINDIKATORER

8.1 Allmänna principer

Dosbestämning kan dels göras externt, dvs man bestämmer halten av kadmium i luft, födoämnen, vatten och tobak, och sådana data kan sedan med hjälp av kända fakta om intag och absorptionsfaktorer användas vid beräkning av absorberad dos. Den absorberade dosen är ju den dos som används för riskbedömningar och det är vid långvarig exponering i främsta hand mängden kadmium i njuren som man är intresserad av. Det finns flera modeller utarbetade med vilka man teoretiskt kan beräkna vilka njurhalter som kan uppnås efter exponering för kadmium via luft eller föda (32, 48), men dessa modeller kan ibland vara mindre tillförlitliga för riskvärderingar vid yrkesmässig exponering eftersom man då också bör ta faktorer med i beräkningen som dåligt passar in i sådana modeller, främst den extra exponering som förekommer genom kontaminerad tobak och kontakt med förorenade ytor och föremål och därmed ökar exponeringen via lungor eller mag-tarmkanalen (2). I det följande skall redogöras för både externa och interna dosmätningar och några för- och nackdelar.

8.2 Lufthalter

Mätning av kadmiumkoncentrationen i luft görs ofta rutinemässigt på arbetsplatser med känd hantering av kadmium. Bestämning på stationära provstationer under lång tid ger värdefull uppfattning om hur arbetsmiljön på lång sikt förbättrats eller försämrats genom åtgärder av olika slag men ger en dålig uppfattning om den individuella exponeringen. Även personburen provtagning ger ofta missledande resultat eftersom samtidig rökning eller dålig personlig hygien kan ge en exponering som är betydligt högre än vad själva luftanalysen anger (2, 82). Förutom bestämning av totala kadmiumhalten i luft görs ofta också undersökningar av partikelstorlek,

en faktor av stor betydelse för var kadmium deponeras i lungorna. Ytterligare en faktor av betydelse är att effekterna av långvarig exponering för kadmium uppträder efter ibland flera tiotals år av exponering och aktuella lufthalter motsvarar således dåligt lufthalterna långt tillbaka i tiden (1).

8.3 Biologiska indikatorer

8.3.1 Kadmiumkoncentrationen i blod (B-Cd). Kadmiumhalten i blod är beroende av aktuell exponering och av den totala kroppsbördan. I den allmänna befolkningen synes en viss korrelation föreligga mellan blodhalter och leverhalter (24). Vid yrkesmässig exponering är det i första hand den aktuella exponeringen som påverkar blodkadmiumhalterna, vilka kan variera betydligt, medan samtidigt en kontinuerlig ökning av halterna i lever och njure kan ske. En enstaka bestämning av blodkadmium är således en dålig indikator på risken för njurskada. Bestämning av kadmium i blod är dock en god indikator på graden av total exponering på arbetsplatsen. Höga blodhalter under längre tid indikerar kraftig exponering och därmed ökad risk för njurskador.

8.3.2 Kadmiumkoncentrationen i urin (U-Cd). Urinutsöndringen av kadmium är normalt mycket låg, men ett flertal undersökningar har visat att utsöndringen i urin ökar parallellt med ökningen i inre organ och att således kadmium i urin är en indikator på njurbördan och kroppsbördan av kadmium (23, 32, 88). Även ett flertal undersökningar av yrkesmässigt exponerade personer visar att i allmänhet kadmium i urin är en god indikator på risken för skador (88, 116). Den normala utsöndringen av kadmium i urin är hos icke yrkesmässigt exponerade personer i Norden i allmänhet under 1 nmol Cd/mmol kreatinin (23). Halter på omkring 10 nmol/mmol kreatinin synes motsvara den kritiska nivån i njuren (32, 88). Kadmium i urin är dock ej en tillförlitlig indikator på aktuell exponering eftersom en ökning av kadmiumexponeringen via luft ej ger omedelbart utslag i en mätbar

ökning av urinkadmium. Vid mycket hög exponering via luft har det visats att mycket höga kadmiumhalter i urin kan uppträda utan att njurhalterna är anmärkningsvärt höga eller njurskada förefinnes (32, 55). Hos personer med njurskada orsakad av kadmium eller med annan genes, ökar kadmiumutsöndringen i urin (32,88).

Forskning pågår för närvarande över bestämning av metallothionein i plasma och urin och det är möjligt att metallothioneinbestämningar i framtiden kan bli ett komplement till andra riskbedömningar (17).

8.3.3 Kadmiumkoncentrationen i vävnader. Man har försökt använda kadmiumbestämning i hår som mått på kadmiumupplagring, men även då någon risk för extern kontamination ej föreligger finns ej någon korrelation mellan hårhalter och vävnadshalter (35). Under yrkesmässig exponering sker mycket kraftig extern förorening av hår och någon möjlighet att skilja mellan det externa och det interna upptaget av kadmium finns ej. Under senare år har framkommit metoder att göra in vivo bestämning av kadmium i lever och njure (60, 101, 106). Metoden består i att man bestrålar organen med neutroner och den naturliga isotopen ^{113}Cd har jämförts med andra ämnen en mycket hög kapacitet att fånga upp dessa neutroner och avger sedan en sekundär gammastrålning vars intensitet kan mätas och då motsvarar koncentrationen eller mängden i det undersökta organet. Denna metod har använts för att fastställa halter hos yrkesmässigt exponerade arbetare i flera länder (26, 38, 87, 88, 101, 106). De aktuella strålningsdoserna är låga och metoden synes vara ett mycket effektivt medel för att göra utvärderingar.

9. EFFEKTINDIKATORER

9.1 Lungfunktionsundersökningar

Både röntgenundersökningar av lungorna och lungfunktionsundersökningar, främst med spirometri, var tidigare relativt vanliga vid undersökningar av kadmiumexponerade arbetare, men används numera ej rutinmässigt i Norden eftersom erfarenhetsmässigt risken för lungeeffekter är obetydlig inom de flesta industrier.

9.2 Njurfunktionsundersökningar

9.2.1 Proteiner i urin. Bestämning av lågmolekylära proteiner i urin anses för närvarande vara den känsligaste metoden för att upptäcka tidiga effekter av kadmium. Även en mycket obetydlig sänkning av den tubulära återresorptionskapaciteten medför en ökning av exempelvis β_2 -mikroglobulin. Den normala utsöndringen av β_2 -mikroglobulin är under 200 $\mu\text{g/g}$ kreatinin (22 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ kreatinin). Den totala mängden filtrerat β_2 -mikroglobulin är upp mot 200 mg och i allmänhet återresorberas mer än 99,9% (49). En fördubbling av β_2 -mikroglobulinutsöndringen kan således motsvara en återresorptionsnedsättning med endast 0,1%. Halten β_2 -mikroglobulin i urin är beroende av urinens pH och det är således nödvändigt att bestämma pH i urin vid bestämning av β_2 -mikroglobulin. Mekanismen bakom detta pH-förhållande är ej klar, dels kan blåsans pH ha en viss inverkan genom degradering eller nedbrytning av β_2 -mikroglobulin vid lägre pH, dels kan syrabalansen i njurtubuli ha en inverkan (49). Även andra lågmolekylära proteiner, exempelvis retinolbindande proteiner kan användas för värdering av återresorptionsfunktionen, men för närvarande är bestämning av β_2 -mikroglobulin det accepterade provet.

Bestämning av totalprotein (76, 85) kan vara av värde eftersom en ökning av totalproteinutsöndringen utan en ökning av β_2 -mikroglobulin anger att det kan röra sig om njurskador av annan typ än tubulära. Vid tubulär njurskada kommer en ökning av totalprotein att påvisas först då β_2 -mikroglobulinutsöndringen blivit relativt stor. För ytterligare värdering av urinproteinstatus är också elektroforetiska undersökningar av urinproteiner av intresse. Både mer konventionella metoder såsom pappers- och celluloseacetatelektrofores och mer avancerade undersökningsmetoder såsom isoelektrisk fokusering har använts vid diagnostiken av proteinuri vid kronisk kadmiumförgiftning (75, 107). Elektroforesmönstret vid kadmiumexponering skiljer sig markant från de urinproteinmönster som synes vid exempelvis nefros och nefrit och ger goda möjligheter till en differentialdiagnos.

9.2.2 Andra ämnen i urin. Den ökade utsöndringen av lågmolekylära proteiner är det första tecknet på en skada av kadmium och först senare kan, om exponeringen ej avbryts, en ökad utsöndring av andra ämnen påvisas. Bestämning av glykos, aminosyror och fosfor i urin är således av värde endast vid bedömning av mer avancerade skador och utsöndringen av dessa ämnen är ofta normal även vid tydliga ökning av β_2 -mikroglobulinutsöndringen och även vid måttlig ökning av totalprotein (77, 85).

9.2.3 Övriga undersökningar. Undersökningar av den glomerulära filtrationen kan på lång sikt vara av värde. Bestämning av clearance är, jämfört med undersökningar av tubulusfunktionen genom β_2 -mikroglobulinbestämning en relativt okänslig metodik eftersom en 0,1% minskning av filtrationen knappast kan påvisas med tillgänglig metodik.

9.3 Undersökningar på effekter från andra organ

Bestämning av sänkingshastighet och blodstatus ger i allmänhet ej någon information av värde beträffande riskerna vid långvarig exponering för relativt låga kadmiumhalter. Leverfunktionsprover torde ej heller ge någon information med hänsyn till riskerna för kadmiumskador. Blod- och leverstatus bör dock undersökas efter hög exponering med åtföljande höga blodhalter.

10. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

I det följande kommer endast effekter på två organ, lungor och njurar, att diskuteras mer i detalj och försök görs att uppställa dos-responssamband. För denna bedömning så kommer kadmiumutsöndringen i urin (U-Cd) att användas som indikator på ackumulerad dos och kadmiumkoncentrationen i blod (B-Cd) att användas som indikator på aktuell exponering. Beträffande akuta effekter på lungorna användes luftkoncentrationer av kadmium.

10.1 Effekter av engångsexponering

Eftersom data i allmänhet saknas på de aktuella luftkoncentrationerna av kadmium i de fall av akut lungskada som inträffat, så har de beräkningar som utförts baserats på kadmiumhalter funna i lungorna hos personer som avlidit (16, 32, 116). Det beräknades att 8 timmars exponering för 1 mg Cd/m³ som kadmiumoxidrök kunde vara en dödlig dos och att några timmars exponering för halter om 0,5-1 mg/m³ kunde leda till pneumonit. Beträffande kadmiumoxidamm beräknades att 8 timmars exponering för 3 mg/m³ kunde leda till akuta symtom från lungorna.

10.2 Effekter av långvarig exponering

10.2.1 Dos-effektsamband

10.2.1.1 Zink i njurar

Det är väl dokumenterat att kadmiumackumuleringen i njurarna medför en samtidig upplagring av zink (25, 84). Vid kadmiumhalter understigande 0,75 mmol/kg njurbark (< 80 mg/kg) är ökningen i zink i stort sett ekvimolär till ökningen i kadmium, dvs för varje kadmiumatom som inlagras i njuren så inlagras också en zinkatom. Dessa resultat har verifierats på hästar (21, 67, 79). Denna förändring i zinkmetabolismen beror på ett upptag av zink i metallothionein tillsammans med kadmium och vid dessa relativt låga koncentrationer sker ej någon förändring i halterna av basal zink i njuren, dvs den zink som är nödvändig för normala fysiologiska funktioner (84). Vid ökande kadmiumkoncentrationer ökar den relativa andelen kadmium i metallothionein och vid halter i njurbark omkring 1,5 mmol/kg (165 mg/kg) så synes maximum för metallothioneinmetabolismen ha ernåtts och någon ytterligare ökning av zink i njurbark kan då ej påvisas (67).

10.2.1.2 Övriga metaller i njurar

Beträffande koppar antyder hittills tillgängliga data (84) att någon förändring i kopparmetabolismen i njuren ej sker vid halter understigande 0,75 mmol/kg njurbark (<80 mg/kg). I en japansk studie (102) har angivits att i njurbark kunde en positiv korrelation påvisas mellan kadmiumhalter och kopparhalter i njurbark, men analys av dessa data visade att den positiva korrelationen var helt relaterad till en ökning av kopparkoncentrationerna vid de högsta kadmiumhalterna, över 1,25 mmol/kg njurbark (>140 mg/kg). Undersökningar på hästar (21) visade ej någon ökning i kopparhalterna vid kadmiumhalter upp emot 1,75 mmol/kg njurbark (190 mg/kg). Beträffande bly så har någon relation mellan kadmiumupplagring och blyupplagring ej kunnat påvisas (84, 102).

10.2.1.3 Njurfunktion

10.2.1.3.1 Proteiner i urin

Friberg (30) visade att för att upptäcka en ökad utsöndring av protein i urin vid kronisk kadmiumförgiftning var tri-klorättiksyra det bästa reagenset, men först i och med införandet av en kvantitativ bestämningsmetod för protein i urin (76, 85) blev det möjligt att kvantitativt värdera proteinurin i förhållande till exponering. Genom analyser av njurar erhållna vid obduktioner eller av njurbiopsier från personer som varit kadmiumexponerade och där data funnits på förekomst av proteinuri, kunde visas att i fall där måttlig proteinuri förekommit, var kadmiumhalten i njurbarken i allmänhet mellan 1,5 och 4 mmol/kg (165-450 mg/kg) (32). Dessa beräkningar tillsammans med data erhållna vid djurförsök ledde till att den s k kritiska nivån för uppkomst av njurskada bestämdes till omkring 2 mmol/kg (200 mg/kg) njurbark (32). Dessa data användes också av WHO (115) som då fastställde den kritiska nivån till att ligga mellan 1 och 3 mmol/kg (100-300 mg/kg) njurbark.

10.2.1.3.2 β_2 -mikroglobulin

Av den mångfald proteiner som förekommer i urin har bestämning av β_2 -mikroglobulin visat sig vara det hittills bästa sättet att diagnostisera njurskada vid kadmiumexponering (46, 49, 50). En tydlig ökning av β_2 -mikroglobulinutsöndringen kunde påvisas vid en estimerad lufthalt av 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ och 6-12 års exponering (46). I förhållande till urinkadmium har visats att när U-Cd överskrider 10 nmol/mmol kreatinin, så förefinnes en ökad prevalens av β_2 -mikroglobulin och även andra proteiner (10, 32). Nyligen utförda undersökningar över utsöndringen av β_2 -mikroglobulin och andra proteiner i förhållande till njurhalter av kadmium bestämda med in vivo mätningar och till U-Cd antyder att en ökning av proteinutsöndringen uppträder redan vid kadmium-

halter i njurbarken omkring 1,5 mmol/kg (165 mg/kg). Vidare befanns att vid halter över 2,6 mmol/kg (285 mg/kg) det är troligt att frekvensen av proteinuri blir mycket hög. Njurfunktionen kunde också relateras till leverhalter av kadmium bestämda in vivo och det befanns att njurskada kan uppträda vid en leverhalt av 0,3-0,6 mmol/kg (35-70 mg/kg). Resultaten visade också att de funna njurhalterna motsvarade en urinhalt av 10-15 nmol/mmol kreatinin (88). I en japansk studie (61) beräknades att 1% proteinuri kunde förväntas vid U-Cd 3,2 och 5,2 nmol/mmol kreatinin för respektive män och kvinnor. Hänsyn togs dock ej till att njurskadan kunde påverkat U-Cd.

10.2.1.3.3 Övriga njurfunktionsprover

Förutom en ökad proteinutsöndring har också vid avancerade fall av kronisk kadmiumförgiftning en ökad utsöndring av andra ämnen, såsom glykos, aminosyror och fosfor, kunnat påvisas (32, 77). Denna ökning kommer dock betydligt senare än den ökade proteinutsöndringen och dessa effekter går ej att relatera till njurhalter eller till kadmiumutsöndring, eftersom i ett sådant avancerat stadium urinsöndringen av kadmium har ökat och därmed har njurhalterna sänkts. Att den glomerulära funktionen kan påverkas har visats i studier av både människor och djur (32), men som tidigare anmärkts, så är sådana funktionsprover betydligt okänsligare än de tubulära funktionsproven och det finns inga data som ger möjlighet att relatera små förändringar i dessa funktioner till njurhalter eller urinhalter.

10.2.1.4 Övriga effekter

Några data finns ej som ger uppfattning om vid vilka nivåer av kadmium i lever eller njure som anemi eller en förändrad leverfunktion kan uppträda.

10.2.2 Dos-respons samband

På grund av att koncentrationerna i njurar kommer att minska och urinsöndringen av kadmium kommer att öka, när njurskada uppträder, kan man ej utan vidare relatera förekomst av proteinuri till njur- eller urinhalter. Eftersom dessutom dessa förändringar i njurarna är irreversibla, bör man när det gäller kadmium i stället fastställa den lägsta koncentration i njuren som ger upphov till proteinuri. Data från Belgien antyder att denna nivå kan vara mellan 2 och 2,5 mmol/kg (225-275 mg/kg) njurbark (87) eller som i ett senare arbete (88) 1,5-2,5 mmol/kg (165-275 mg/kg) njurbark. Dessa siffror stämmer väl överens med tidigare beräkningar av kritisk nivå i njuren (32, 115). Det lägre värdet 1,5 mmol/kg stämmer också mycket väl överens med den nivå i njure hos häst, då metallothioneinsyntesen synes ha nått sitt maximum och zinkmetabolismen i njuren kan förväntas bli störd (67). De belgiska undersökningarna antyder också att för kadmium i urin den kritiska nivån synes vara 10 nmol/mmol kreatinin, vilket också stämmer med tidigare svenska beräkningar (32).

11. DISKUSSION OCH VÄRDERING

11.1 Olika effekters betydelse

11.1.1 Inverkan på zink i njurarna

Den tidigaste effekten uppträder i praktiken redan i och med att den första atomen av kadmium tillföres njuren, eftersom detta medför en samtidig ökning av zinkhalten. Vid de låga kadmiumkoncentrationer som förekommer i den allmänna befolkningen har denna effekt ingen biologisk betydelse under förutsättning att mineralmetabolismen och mineraltillförseln

i övrigt är adekvat. Teoretiskt sett kan dock denna extra upplagring av zink i njuren och i viss mån även i levern ge en viss ökning av risk för zinkbrist i andra organ. Vid exponering i industrimiljö kommer upplagringen av zink i lever och njurar att öka och data från djurförsök visar entydigt att zinkhalterna kan sänkas i andra organ speciellt om zinkintaget är lågt. Det är troligt att de effekter som rapporterats från Ryssland gällande effekter hos barn till kvinnor som exponerats för kadmium kan bero på bl a rubbningar i zinkmetabolismen, men även i järn-och kopparmetabolismen. Interaktioner med andra metaller har tidigare troligen varit av stor betydelse när det gällt uppkomsten av olika effekter. Den anemi som tidigare kunde förekomma hos kadmiumexponerade arbetare var således beroende av att kadmium i mag-tarmkanalen kunde hindra absorptionen av järn. Djurförsök antyder att kopparmetabolismen också kan rubbas och vissa data antyder att vid höga kadmiumhalter i kroppen så kan den även förändras hos människa. Förändringar i kopparmetabolismen kan ha bidragit till uppkomsten av emfysem hos kraftigt exponerade arbetare. Det har nämligen visat sig i djurförsök att kopparbrist kan leda till emfysemliknande förändringar i lungor (70) och lungförändringar har rapporterats efter peroral kadmiumexponering (8, 74).

11.1.2 Ökad utsöndring av lågmolekylära proteiner

Jämfört med klassiska njursjukdomar av typ nefros och nefrit är proteinförlusterna via urinen relativt små och någon inverkan på halten av serumproteiner har således ej den tubulära njurskadan. Enbart en ökad utsöndring av lågmolekylära proteiner av typ β_2 -mikroglobulin har således i sig självt ingen funktionell inverkan på organismen och det bör ej leda till sjuklighet. En ökad utsöndring av β_2 -mikroglobulin är således en effekt som i första hand bör betraktas som indikator på att det finns en funktionsrubbning i njuren och att detta också kan betyda att det kan finnas påverkan av andra system i njuren som skulle kunna spela roll för uppkomst av

sjukdomstillstånd. En ökning i β_2 -mikroglobulinutsöndringen bör också leda till utredning av nuvarande och tidigare arbetsmiljö. Det bör beaktas att en ökning också kan ske exempelvis vid febertillstånd och behandling med läkemedel, t ex antibiotika.

11.1.3 Ökad utsöndring av andra ämnen

Vid mer avancerad njurskada med ökad utsöndring av framförallt fosfor och kalcium har därmed uppstått en förändring i mineralmetabolismen, som kan vara av betydelse. En ökad risk för njursten har rapporterats för svenska arbetare (32) och även i andra europeiska undersökningar. Å andra sidan så drabbades kvinnor i Japan med lågt intag av kalcium och vitamin D och andra näringsämnen av en osteomalaci. Både njursten och osteomalaci är att betrakta som resultat av den tubulära skadan.

11.1.4 Inverkan på glomerulär njurfunktion

Kadmiumexponerade personer med hög utsöndring av lågmolekylära proteiner och ibland även ökad utsöndring av andra ämnen har också måttliga sänkningar i glomerulusfiltrationen, dvs en reducerad clearance (30). Även i svåra fall av kronisk kadmiumförgiftning är dock filtrationen relativt god, i allmänhet mer än 50 ml/min.

11.1.5 Effekter på reproduktionsorgan och endokrinologisk funktioner

Dessa effekter kan vara dels direkta, dels indirekta. De indirekta effekterna beror på kadmiums inverkan på exempelvis zinkmetabolismen och djurförsök antyder att sänkningar i zinkkoncentrationen i testes kan förekomma om zinkintaget är marginellt. En viss upplagring av kadmium sker också i

testes och teoretiskt sett kan alltså både direkta och indirekta effekter av kadmiumexponering förekomma samtidigt. Djurförsök antyder att testosteronproduktionen minskar vid kadmiumexponering, men tillräckligt med humandata finnes ej. Beträffande kvinnor finnes ej data som tyder på någon direkt effekt på reproduktionsorgan.

11.1.6 Teratogena effekter

Det finns inga data som tyder på en direkt teratogen effekt av kadmium. De minskningar i födelsevikt och rakitiska förändringar som rapporterats från barn födda till kvinnor som exponerats för kadmium är att hänföra till de störningar i spårämnesmetabolismen som kadmium kan orsaka hos modern och därmed försämrade tillförsel av dessa till fostret.

11.1.7 Mutagena och cancerogena effekter

Tillgängliga data är motsägande, men det är troligt att i de studier där man funnit ökad frekvens kromosomaberrationer, andra agens varit mer aktiva än kadmium. I de fall då man studerat exponerade arbetare med enbart exponering för kadmium, så har ej några kromosomförändringar påvisats, vilket också styrkes av djurförsök. Beträffande cancerogena effekter av kadmium kan man ej dra några säkra slutsatser av hittills tillgängliga data gällande eventuella samband mellan kadmiumexponering och prostatacancer. Beträffande övriga cancerformer finns ej några data som visar ett samband.

11.1.8 Övriga effekter

Tidigare var effekter på lungorna ofta mycket svåra och kunde leda till permanent nedsättning av arbetsförmåga, men i och med att i de flesta industrier drastiska sänkningar skett i lufthalten av kadmium är lungeffekter sällsynta.

11.2 Mått på exponering

11.2.1 Kadmiumkoncentrationen i luft

Bestämning av kadmiumkoncentrationen i luft genom stationära mätstationer ger en god uppfattning om förändringar i miljön under längre tid och är synnerligen värdefulla på detta sätt. Bestämning av kadmium i andningszon ger för den individuella arbetaren värdefull uppfattning om den personliga dosen, men måste kompletteras med undersökningar av partikelstorlek och löslighet för att kunna användas för skattningar av absorberad dos. Dessutom tillkommer den sekundära exponeringen dels genom rökning, då främst på grund av förorening av cigaretter eller pipotobak på arbetsplatsen, dels genom den exponering som kan förekomma via mag-tarmkanalen genom tillförsel via munnen från kontaminerade ytor på arbetsplatsen. Personlig hygien och allmän arbetsplatshygien är därför faktorer av stor betydelse från skaderisksynpunkt.

Halter omkring 10 ug/m^3 ger måttliga höjningar i B-Cd och bör under förutsättning att kontaminering ej sker på annat sätt i allmänhet ge ett betryggande skydd, framför allt för icke rökare. Den totala exponeringstiden måste dock beaktas. En exponering under ett helt arbetsliv, dvs upp mot 50 år, för 10 ug/m^3 kan enligt en modell (32) beräknas leda till njurhalter nära den kritiska nivån.

11.2.2 Biologiska indikatorer

Bestämning av B-Cd är en indikator på aktuell exponering och ger således värdefull information om riskerna på arbetsplatsen. Man bör ha blodvärden på kadmium före anställningen och kännedom om rökvanor, eftersom rökare i den allmänna befolkningen kan ha 5-10 gånger högre B-Cd än icke rökare. En blodhalt på 50 nmol per liter är således ett anmärknings-

vårt fynd hos en icke rökare, men ej anmärkningsvärt hos en rökare. Höga B-Cd värden, > 100-200 nmol/l under längre tid, betyder att stor risk föreligger på lång sikt för hög upplagring av kadmium och bör således leda till åtgärder. Har halter högre än 200 nmol/l uppmätts vid flera tillfällen bör detta leda till omedelbara åtgärder. För bedömning av den totala dosen, dvs kroppsbördan, så skall U-Cd bestämmas. Göres sådana undersökningar med några års mellanrum, kan man få en god uppfattning om långtidsriskerna och upplagringshastigheten av kadmium. I framtiden kan man räkna med att fler undersökningar kommer att göras med in vivo bestämning av kadmium i njurar, men denna metod bör ej användas kontinuerligt eftersom den innebär en viss strålningsdos. Om dock vid ett tillfälle man får en samtidig bestämning av urinkadmium och njurhalten, bör detta kunna vara vägledande vid fortsatta urinkontroller.

Som indikator på effekt är bestämning av lågmolekylära proteiner i urin, främst β_2 -mikroglobulin, den metod som skall väljas. Bestämning av totalprotein är okänsligare beträffande påvisande av tidig tubulär skada, men kan vara av värde för totalbedömning av njurstatus och kan tillsammans med elektroforetisk undersökning av urinproteiner ge ytterligare upplysning om njurfunktionen.

11.3 Värdering av hälsorisk vid olika exponeringseffekter

Med hänsyn till att njurskadan är irreversibel och dessutom kadmiummetabolismen förändras i och med uppkomsten av njurskada, är det ej motiverat att göra en bedömning av effekter vid olika halter av kadmium i njurar eller vid olika utsöndring av kadmium i urin. Bedömningen av risk för effekter bör utgå från den lägsta halt som visats ge effekt och som tidigare nämnts ligger denna omkring 2 mmol/kg njurbark (200 mg/kg), eventuellt ännu lägre - i närheten av 1,5 mmol/kg

(165 mg/kg) njurbark. Denna halt kan relateras till utsöndring av urin av 5-10 nmol/mmol kreatinin, men med till individuella variationer och viss osäkerhet i bedömning bör den lägre gränsen, dvs 5 nmol/mmol kreatinin vara ledande vid riskbedömningen. En liknande bedömning finns i ett svenskt kriteriadokument (31). Det bör observeras i detta sammanhang att dessa lägre gränser inte innefattar alla personer med dessa halter löper risk att få effekter utan att det kan vara de mest känsliga individerna som drabbas. Det finns ej tillräckligt med data för att göra en bedömning, i vilken mån en njure med kadmiumhalter över den kritiska nivån reagerar då den utsättes för andra effekter eller i samband med andra sjukdomstillstånd utan samband med kadmium.

12. SAMMANFATTNING

Kadmium

Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation i Arbete och Hälsa 1981:29

Föreliggande rapport utgör en genomgång och värdering av litteratur rörande metabolism och effekter av kadmium, speciellt gällande yrkesmässig exponering. Kadmium har en mycket lång biologisk halveringstid och anrikas speciellt i lever och njurar. Vid kadmiumhalter i njurar omkring 2 mmol/kg (200 mg/kg) motsvarande omkring 10 nmol/mmol kreatinin (10 ug Cd/g kreatinin) kan såväl proteinuri uppkomma. Denna karaktäriseras av en ökad utsöndring av lågmolekylära proteiner, bland annat β_2 -mikroglobulin. Bestämning av detta protein är en känslig metod för att upptäcka mycket små förändringar i den tubulära funktionen. Denna tubulära dysfunktion är irreversibel. Utsöndringen av kadmium i urin motsvarar kroppsbördan. Risken för njureffekter kan således bedömas genom

ning av urinkadmium. Vid en utsöndring mindre än 5 nmol/mmol kreatinin, föreligger ingen risk för sådana effekter. Vid halter om 5-10 nmol/mmol kreatinin kan i enstaka fall kliniskt obetydliga effekter uppstå. Kadmium i blod är huvudsakligen indikator på pågående exponering och enstaka bestämmningar kan ej användas för bedömning av risk för njureffekter. Lufthalter av omkring 10 ug/m³ av respirabelt kadmium torde även vid mycket långvarig exponering ej leda till njurkoncentrationer som kan ge effekter, men rökning på arbetsplatsen och dålig arbetshygien kan öka risken.

Korttidsexponeringar för höga luftkoncentrationer av kadmium kan leda till akuta lungskador.

118 referenser.

Nyckelord: Kadmium, hygieniskt gränsvärde, yrkesmässig exponering, njureffekter, lungeffekter.

13. SUMMARY

Cadmium: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. *Arbete och Hälsa* 1981:29

A review of the metabolism and effects of cadmium with special reference to occupational exposure is presented. Cadmium has a very long biological half-time and accumulates in liver and kidneys. At concentrations of about 2 mmol/kg (about 200 mg/kg) corresponding to a urinary excretion of 10 nmol Cd/mmol creatinine (1 ug/g creatinine) tubular proteinuria may develop. This proteinuria is characterized by an increased excretion of low molecular weight proteins, e.g. β_2 -microglobulin. Determination of β_2 -microglobulin is a sensitive method for detecting very small changes in tubular function. The tubular dysfunction is irreversible. Urinary cadmium reflects the body

burden and the risk for renal effects can be estimated on the basis of the level of urinary cadmium. When excretion is less than 5 nmol/mmol creatinine, there is no risk for renal dysfunction. At levels of 5-10 nmol/mmol creatinine there is a slight risk. Cadmium in blood is mainly an indicator of recent exposure and single determinations should not be used for estimating risks for renal effects. Air concentrations around 10 ug/m³ of respirable cadmium should not, even after decades of exposure, lead to renal concentrations causing effects, but smoking during work and poor personal hygiene may increase the risk. Short-term exposure to high air concentrations of cadmium may cause acute lung damage.

118 references.

Key words: Cadmium, occupational exposure limits, occupational exposure, renal effects, pulmonary effects.

14. LITTERATURFÖRTECKNING

1. ADAMSSON, E. Long-term sampling of airborne cadmium dust in an alkaline battery factory. *Scand. J. Work Environ. & Health*, 5(1979) 178-187.
2. ADAMSSON, E., PISCATOR, M. & NOGAWA, K. Pulmonary and gastrointestinal exposure to cadmium oxide dust in a battery factory. *Environ. Health Perspect.*, 28(1979) 219-222.
3. AHOKAS, R.A. & DILTS, P.V. Cadmium uptake by the rat embryo as a function of gestational age. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 135(1979) 219-222.
4. AHOKAS, R.A., DILTS, P.V. & LAHAYE, E.B. Cadmium-induced fetal growth retardation: Protective effect of excess dietary zinc. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 136(1980) 216-221.
5. AXELSSON, B. & PISCATOR, M. Renal damage after prolonged exposure to cadmium. An experimental study. *Arch. Environ. Health*, 12(1966) 360-373.
6. AXELSSON, B. & PISCATOR, M. Serum proteins in cadmium poisoned rabbits. With special reference to hemolytic anemia. *Arch. Environ. Health*, 12(1966) 374-381.
7. BAUCHINGER, M., SCHMID, E., EINBRODT, H.J. & DRESP, J. Chromosome aberrations in lymphocytes after occupational exposure to lead and cadmium. *Mutat. Res.*, 40(1976) 57-62.
8. BERENSCI, G. & NAGYMAJTENYI, L. Über Lungenschädigung bei der Maus durch per os chronisch aufgenommene Substanzen. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig.*, B164(1976) 282-287.
9. BERNARD, A., BUCHET, J.P., ROELS, H., MASSON, P. & LAUWERYS, R. Renal excretion of proteins and enzymes in workers exposed to cadmium. *Eur. J. Clin. Invest.*, 9(1979) 11-22.
10. BERNARD, A., ROELS, H., HUBERMONT, G., BUCHET, J.P., MASSON, P.L. & LAUWERYS, R. Characterization of the proteinuria in cadmium-exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 38(1976) 19-30.
11. BLAINEY, J.D., ADAMS, R.G., BREWER, D.B. & HARVEY, T.C. Cadmium-induced osteomalacia. *Brit. J. Ind. Med.*, 37(1980) 278-284.
12. BOISSET, M., GIRARD, G., GODIN, J. & BOUDENE, Cl. Cadmium content of lung, liver and kidney in rats exposed to cadmium oxide fumes. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 41(1978) 41-53.
13. BUI, TH., LINDSTEN, J. & NORDBERG, G.F. Chromosome analysis of lymphocytes from cadmium workers and Itai-itai patients. *Environ. Res.*, 9(1975) 187-195.
14. CAIN, K. & GRIFFITHS, B. Transfer of liver cadmium to the kidney after aflatoxin induced liver damage. *Biochem. Pharmacol.*, 29(1980) 1852-1855.
15. CASEY, C.E. & ROBINSON, M.F. Copper, manganese, zinc, nickel, cadmium and lead in human foetal tissues. *Brit. J. Nutr.*, 39(1978) 639-646.

16. CEC Criteria (Dose/Effect Relationships) for Cadmium. Commission of the European Communities. Pergamon Press Oxford, 1978.
17. CHANG, C.C., VANDER MALLIE, R.J. & GARVEY, J.S. A radioimmunoassay for human metallothionein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 55(1980) 94-102.
18. CVETKOVA, R.P. Materials on the study of the influence of cadmium compounds on the generative function. *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 14(1970) 31.
19. DEKNUDT, G. & LEONARD, A. Cytogenetic investigations on leucocytes of workers from a cadmium plant. *Environ. Physiol. Biochem.*, 5(1975) 319-327.
20. EAKIN, D.J., SCHROEDER, L.A., WHANGER, P.D. & WESWIG, P.H. Cadmium and nickel influence on blood pressure, plasma renin and tissue mineral concentrations. *Amer. J. Physiol.*, 238(1980) E53-E61.
21. ELINDER, C.-G., JÖNSSON, L., PISCATOR, M. & RAHNSTER, B. Histopathological changes in relation to cadmium concentration in horse kidneys. *Environ. Res.*, in press.
22. ELINDER, C.-G., KJELLSTRÖM, T., FRIBERG, L., LIND, B. & LINNMAN, L. Cadmium in kidney cortex, liver and pancreas from Swedish autopsies. *Arch. Environ. Health*, 31(1976) 292-302.
23. ELINDER, CG., KJELLSTRÖM, T., LINNMAN, L. & PERSHAGEN, G. Urinary excretion of cadmium and zinc among persons from Sweden. *Environ. Res.*, 15(1978) 473-484.

24. ELINDER, CG., KJELLSTRÖM, T., LIND, B., MOLANDER, ML. & SILANDER, T. Cadmium concentrations in human liver, blood and bile: Comparison with a metabolic model. *Environ. Res.*, 17(1978) 236-241.
25. ELINDER, CG., PISCATOR, M. & LINNMAN, L. Cadmium and zinc relationships in kidney cortex, liver and pancreas. *Environ. Res.*, 13(1977) 432-440.
26. ELLIS, K.J., VARTSKY, D., ZANZI, I., COHN, S.H. & YASAMURA, S. Cadmium: In vivo measurement in smokers and nonsmokers. *Science*, 205(1979) 323-325.
27. FAVINO, A., CANDURA, F., CHIAPPINO, G. & CAVALLERI, A. Study on the androgen function of men exposed to cadmium. *Med. Lav.*, 59(1968) 105-110.
28. FELL, G.S., OTTAWAY, J.M. & HUSSEIN, F.E.R. Application of blood cadmium analysis to industry using an atomic fluorescence method. *Brit. J. Ind. Med.*, 34(1977) 106-109.
29. FLANAGAN, P.R., McLELLAN, J.S., HAIST, J., CHERIAN, G., CHAMBERLAIN, M.J. & VALBERG, L.S. Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterol.*, 74(1978) 841-846.
30. FRIBERG, L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Med. Scand.*, 138(1950) suppl. 240.
31. FRIBERG, L. Kriteriadokument för gränsvärden: Kadmium. *Arbete och Hälsa*, 17(1980).

32. FRIBERG, L., PISCATOR, M., NORDBERG, G.F. & KJELLSTRÖM, T. Cadmium in the Environment, 2nd ed. CRC Press, Cleveland, Ohio, 1974.
33. GARDNER, D.E., MILLER, F.J., ILLING, J.W. & KIRTZ, J.M. Alterations in bacterial defence mechanisms of the lung induced by inhalation of cadmium. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 13(1977) 157-174.
34. GILLIAVOD, N. & LEONARD, A. Mutagenicity tests with cadmium in the mouse. *Toxicol.*, 5(1975) 43-47.
35. GROSS, S.B., YEAGER, D.W. & MIDDENDORF, M.S. Cadmium in liver, kidney, and hair of humans, fetal through old age. *J. Toxicol. Environ. Health*, 2(1976) 153-167.
36. HADLEY, J.G., CONKLIN, A.W. & SANDERS, C.L. Rapid solubilization and translocation of ^{109}CdO following pulmonary deposition. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 54(1980) 156-160.
37. HANSEN, L., KJELLSTRÖM, T. & VESTERBERG, O. Evaluation of different urinary proteins excreted after occupational Cd exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 40(1977) 273-282.
38. HARVEY, T.C., THOMAS, B.J., McLELLAN, J.S. & FREMLIN, J.H. Measurement of liver-cadmium concentrations in patients and industrial workers by neutron activation analysis. *The Lancet*, I(1975) 1269-1277.
39. HASTINGS, L., CHOUDHURY, H., PETERING, H.G. & COOPER, G.P. Behavioral and biochemical effects of low-level prenatal cadmium exposure in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 20(1978) 96-101.

40. HOLDEN, H. Further mortality studies on workers exposed to cadmium fume. In: *Proceedings of the Meeting on Occupational Exposure to Cadmium*, London, March, 1980. Cadmium Association, 1980.
41. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics. Vol. 11. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1976.
42. KAPLAN, P.D., BLACKSTONE, M. & RICHDAL, N. The distribution of selected metals in rat tissue after inhalation of cadmium oxide aerosols. In: KARBE, E. & PARK, J.F. (Eds), *Experimental Lung Cancer*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974.
43. KELLO, D. & KOSTIAL, K. Influence of age and milk diet on cadmium absorption from the gut. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 40(1977) 277-282.
44. KIPLING, M.D. & WATERHOUSE, J.A.H. Cadmium and prostatic carcinoma. (Letter). *The Lancet*, 1(1967) 730-731.
45. KJELLSTRÖM, T. Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States and Sweden. *Environ. Health Perspect.*, 28(1979) 169-197.
46. KJELLSTRÖM, T., EVRIN, P-E. & RAHNSTER, B. Dose-response analysis of cadmium-induced tubular proteinuria. A study of urinary β_2 -microglobulin excretion among workers in a battery factory. *Environ. Res.*, 13(1977) 303-317.
47. KJELLSTRÖM, T., FRIBERG, L. & RAHNSTER, B. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ. Health Perspect.*, 28(1979) 199-204.

48. KJELLSTRÖM, T. & NORDBERG, G.F. A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. *Environ. Res.*, 16(1978) 248-269.
49. KJELLSTRÖM, T. & PISCATOR, M. β_2 -microglobulin in cadmium nephrotoxicity. *Phadedoc Diagnostic Communications.*, 1(1979).
50. KJELLSTRÖM, T., SHIROISHI, K. & EVRIN, P-E. Urinary β_2 -microglobulin excretion among people exposed to cadmium in the general environment. *Environ. Res.*, 13(1977) 318-344.
51. KOLONEL, L.N. Association of cadmium with renal cancer. *Cancer*, 37(1976) 1782-1787.
52. KÄGI, J.H.R. & NORDBERG, M., Eds. *Metallothionein*. Birkhäuser Verlag, Basel/Boston/Stuttgart, 1979.
53. LANGMYHR, F.J. & EYDE, B. Determination of the total content and distribution of cadmium, copper and zinc in human parotid saliva. *Anal. Chim. Acta*, 107(1979) 211-218.
54. LARSSON, S-E., & PISCATOR, M. Effect of cadmium on skeletal tissue in normal and calcium deficient rats. *Isr. J. Med. Sci.*, 7(1971) 495-497.
55. LAUWERYS, R., ROELS, H., REGNIERS, M., BUCHET, J.P., BERNARD, A. & GORET, A. Significance of cadmium concentration in blood and in urine in workers exposed to cadmium. *Environ. Res.*, 20(1979) 375-391.
56. LEMEN, R.A., LEE, J.S., WAGONER, J.K. & BLEJER, H.P. Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 271(1976) 273-279.
57. LUCAS, P.A., JARIWALLA, A.G., JONES, J.H., GOUGH, J. & VALE, P.T. Fatal cadmium fume inhalation. *The Lancet*, II(1980) 205.
58. LÖSER, E. A 2-year oral carcinogenicity study with cadmium on rats. *Cancer Lett.*, 9(1980) 191-198.
59. McLELLAN, J.S., FLANAGAN, P.R., CHAMBERLAIN, M.J. & VALBERG, L.S. Measurement of dietary cadmium absorption in humans. *J. Toxicol. Environ. Health*, 4(1978) 131-138.
60. McLELLAN, J.S., THOMAS, B.J., FREMLIN, J.H. & HARVEY, T.C. Cadmium - its *in vivo* detection in man. *Phys. Med. Biol.*, 20(1975) 88-95.
61. NOGAWA, K., KOBAYASHI, E. & HONDA, R. A study of the relationship between cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. *Environ. Health Perspect.*, 28(1979) 161-168.
62. NORDBERG, G.F. Effects of long-term cadmium exposure on the seminal vesicles of mice. *J. Reprod. Fertil.*, 45(1975) 165-167.
63. NORDBERG, G.F. & PISCATOR, M. Influence of long-term cadmium exposure on urinary excretion of protein and cadmium in mice. *Environ. Physiol. Biochem.*, 2(1972) 37-49.

64. NORDBERG, G.F., SLORACH, S. & STENSTRÖM, T. Kadmium-förgiftning orsakad av kalldrycksautomat. *Läkartidningen*, 70(1973) 601-604.
65. NORDBERG, M. Studies on metallothionein and cadmium. *Environ. Res.*, 15(1978) 381-404.
66. NORDBERG, M., ELINDER, C-G. & RAHNSTER, B. Cadmium, zinc, and copper in horse kidney metallothionein. *Environ. Res.*, 20(1979) 341-350.
67. NORDBERG, M. & KOJIMA, Y. (Eds). Metallothionein and other low molecular weight metal-binding proteins. In: *Metallothionein*. KÄGI, J.H.R. & NORDBERG, M. (Eds), Birkhäuser Verlag, Basel, pp. 41-124, 1979.
68. OBERDOERSTER, G., BAUMERT, H-P., HOCHRÄINER, D. & STOEBER, W. The clearance of cadmium aerosols after inhalation exposure. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 40(1979) 443-450.
69. OBERDÖRSTER, G., OLDIGES, H. & ZIMMERMAN, B. Lung deposition and clearance of cadmium in rats exposed by inhalation or by intratracheal instillation. *Zbl. Bakt.*, I, Abt. Orig. B170(1980) 35-43.
70. O'DELL, B.L., KILBURN, K.H., MCKENZIE, W.N. & THURSTON, R.J. The lung of the copper-deficient rat. *Amer. J. Pathol.* 91(1978) 413-424.
71. O'RIORDAN, M.L., HUGHES, E.G. & EVANS, H.J. Chromosome studies on blood lymphocytes of men occupationally exposed to cadmium. *Mutat. Res.*, 58(1978) 305-311.

72. PARZYCK, D.C., SHAW, S.M., KESSLER, W.V., VETTER, R.J., VAN SICKLE, D.C. & MAYES, R.A. Fetal effects of cadmium in pregnant rats on normal and zinc deficient diets. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*,
73. PATWARDHAN, J.R. & FINCKH, E.S. Fatal cadmium fume pneumonitis. *Med. J. Aust.*, 1(1976) 962-966.
74. PETERING, H.G., CHOUDHURY, H. & STEMMER, K.L. Some effects of oral ingestion of cadmium on zinc, copper and iron metabolism. *Environ. Health Perspect.*, 28(1979) 97-106.
75. PISCATOR, M. Proteinuria in chronic cadmium poisoning. I. An electrophoretic and chemical study of urinary and serum proteins from workers with chronic cadmium poisoning. *Arch. Environ. Health*, 4(1962) 607-621.
76. PISCATOR, M. Proteinuria in chronic cadmium poisoning. 2. The applicability of quantitative and qualitative methods of protein determination for the demonstration of cadmium proteinuria. *Arch. Environ. Health*, 5(1962) 325-332.
77. PISCATOR, M. Proteinuria in chronic cadmium poisoning. III. Electrophoretic and immunoelectrophoretic studies on urinary proteins from cadmium workers, with special reference to the excretion of low molecular weight proteins. *Arch. Environ. Health*, 12(1966) 335-344.
78. PISCATOR, M. Proteinuria in chronic cadmium poisoning. IV. Gel filtration and ion exchange chromatography of urinary proteins from cadmium workers. *Arch. Environ. Health*, 12(1966) 345-359.

79. PISCATOR, M. Cadmium-Zinc Interaction. In: Proceedings from Recent Advances in the Assessment of Health Effects of Environmental Pollution. CEC-EPA-WHO Symposium, Paris, June 24-28, 1974. Commission of the European Communities Directorate General for Dissemination of Knowledge, Center for Information and Documentation, CID, Luxembourg, p. 951, 1975.
80. PISCATOR, M. Serum β_2 -microglobulin in cadmium exposed workers. *Pathol. Biol.* 28(1978) 321-323.
81. PISCATOR, M. Role of cadmium in carcinogenesis - with special reference to cancer of the prostate. *Environ. Health Perspect.*, in press.
82. PISCATOR, M., KJELLSTRÖM, T. & LIND, B. Contamination of cigarettes and pipe tobacco by cadmium oxide dust. *The Lancet*, II(1976) 587.
83. PISCATOR, M. & LARSSON, S-E. Effects of long-term cadmium exposure in calcium deficient rats. In: Proceedings of the 2nd International Symposium on Trace Element Metabolism in Animals, Madison, Wisconsin, 1973.
84. PISCATOR, M. & LIND, B. Cadmium, zinc, copper and lead in human renal cortex. *Arch. Environ. Health*, 24(1972) 426-431.
85. PISCATOR, M. & PETTERSSON, B. Chronic cadmium poisoning - diagnosis and prevention. In: *Clinical Chemistry and Chemical Toxicology of Metals*, BROWN, S.S. (Ed) Elsevier 1977.
- 86.. PRIGGE, E., BAUMERT, H.P. & MUHLE, H. Effects of dietary and inhalative cadmium on hemoglobin and hematocrit in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 18(1977) 585-590.

87. ROELS, H., BERNARD, A., BUCHET, J.P., GORET, A., LAUWERYS, R., CHETTLE, D.R., HARVEY, T.C. & AL HADDAD, I. Critical concentrations of cadmium in renal cortex and urine. *The Lancet*, I(1979) 221.
88. ROELS, H.A., LAUWERYS, R.R., BUCHET, J.P., BERNARD, A., CHETTLE, D.R., HARVEY, T.C. & AL HADDAD, I.K. In vivo measurement of liver and kidney cadmium in workers exposed to this metal. Its significance with respect to cadmium in blood and urine. *Environ. Res.*, in press.
89. ROELS, H., HUBERMONT, G., BUCHET, J.P. & LAUWERYS, R. Placental transfer of lead, mercury, cadmium and carbon monoxide in women. III. Factors influencing the accumulation of heavy metals in the placenta and the relationship between metal concentration in the placenta and in maternal and cord blood. *Environ. Res.*, 16(1978) 236-247.
90. SCHULTE-LÖBBERT, F.J. & BOHN, B. Determination of cadmium in human milk during lactation. *Arch. Toxicol.*, 37(1977) 155-157.
91. SHIMADA, T., WATANABE, T. & ENDO, A. Potential mutagenicity of cadmium in mammalian oocytes. *Mutat. Res.*, 40(1976) 389-396.
92. SHIRAIISHI, Y. & YOSHIDA, T.H. Chromosomal abnormalities in cultured leucocyte cells from Itai-itai disease patients. *Proc. Jap. Acad.*, 48(1972) 248.
93. SMITH, T.J., PETTY, T.L., READING, J.C. & LAKSHMINARAYAN, S. Pulmonary effects of chronic exposure to airborne cadmium. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 114(1976) 161-169.

94. SONAWANE, B.R., NORDBERG, M., NORDBERG, G.F. & LUCIER, G.W. Placental transfer of cadmium in rats: Influence of dose and gestational age. *Environ. Health Perspect.*, 12(1975) 97-102.
95. STANESCU, D., VERITER, C., FRANS, A., GONCETTE, L., ROELS, R., LAUWERYS, R. & BRASSEUR, L. Effects on lung of chronic occupational exposure to cadmium. *Scand. J. Respir. Dis.*, 58(1977) 289-303.
96. STOEPLER, M. & BRANDT, K. Contributions to automated trace analysis. V. Determination of cadmium in whole blood and urine by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Fresenius Z. Anal. Chem.*, 300(1980) 370-380.
97. SUTOU, S., YAMAMOTO, K., SENDOTA, H. & SUGIYAMA, M. Toxicity, fertility, teratogenicity and dominant lethal tests in rats administered cadmium subchronically. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 4(1980) 51-56.
98. SYVERSEN, T.L.M., STRAY, T.K., SYVERSEN, G.B. & OFSTAD, J. Cadmium and zinc in human liver and kidney. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 36(1976) 251-256.
99. TAKASHIMA, M., MORIWAKI, S. & ITOKAWA, Y. Osteomalacic change induced by long-term administration of cadmium to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 54(1980) 223-228.
100. TECULESCU, D.B. & STANESCU, D.C. Pulmonary function in workers with chronic exposure to cadmium oxide fumes. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 26(1970) 335-345.
101. THOMAS, B.J., HARVEY, T.C., CHETTLE, D.R., McLELLAN, J.S. & FREMLIN, J.H. A transportable system for the measurement of liver cadmium in vivo. *Phys. Med. Biol.*, 24(1979) 432-437.

102. TSUCHIYA, K. & IWAO, S. Interrelationships among zinc, copper, lead, and cadmium in food, feces, and organs of humans. *Environ. Health Perspect.*, 25(1978) 119-124.
103. TSUCHIYA, K., SEKI, Y. and SUGITA, M. Cadmium concentrations in the organs and tissues of cadavers from accidental deaths. *Keio J. Med.*, 25(1976) 83-90.
104. ULANDER, A. & AXELSON, O. Measurement of blood cadmium levels. *The Lancet*, I(1974) 682.
105. VALENTA, P., RUTZEL, H., NURNBERG, H.W. & STOEPLER, M. Trace chemistry of toxic metals in biomatrices. II. Voltammetric determination of the trace content of cadmium and other toxic metals in human whole blood. *Z. Anal. Chem.*, 285(1977) 25-34.
106. VARTSKY, D., ELLIS, K.J., CHEN, N.S. & COHN, S.H. A facility for in vivo measurement of kidney and liver cadmium by neutron capture prompt gamma ray analysis. *Phys. Med. Biol.*, 22(1977) 1085-1096.
107. VESTERBERG, O., NISE, G. & HANSEN, L. Urinary proteins in occupational exposure to chemicals and in diseases. *J. Occup. Med.*, 18(1976) 473-476.
108. VUORI, E., HUUNAN-SEPPÄLÄ, A., KILPIÖ, J.P. & SALMELA, S.S. Biologically active metals in human tissues. II. The effect of age on the concentration of cadmium in aorta, heart, kidney, liver, lung, pancreas and skeletal muscle. *Scand. J. Work Environ. & Health*, 5(1979) 16-22.
109. WATANABE, T., SHIMADA, T. & ENDO, A. Mutagenic effects of cadmium on mammalian oocyte chromosomes. *Mutat. Res.* 67(1979) 349-356.

110. WEAST, R.C. (Ed). Handbook of Chemistry and Physics. 55th edition, CRC Press, Cleveland, 1974.
111. WEBSTER, W.S. Cadmium-induced fetal growth retardation in the mouse. Arch. Environ. Health, January/February 1978, 36-42.
112. WEBSTER, W.S. Iron deficiency and its role in cadmium-induced fetal growth retardation. J. Nutr., 109(1979) 1640-1645.
113. WEBSTER, W.S. Cadmium-induced fetal growth retardation in mice and the effects of dietary supplements of zinc, copper, iron and selenium. J. Nutr., 109(1979) 1646-1651.
114. WEISCHER, C.H. & GREVE, J. Effects of zinc aerosols on the inhalation toxicity of cadmium. Zbl. Bakt. Hyg., I, Abt. Orig., B168(1979) 266-272.
115. WHO. Environmental Health Criteria for Cadmium. Interim report. EHE/EHC/79.20. World Health Organization, Geneva, 1979.
116. WHO. Recommended Health-Based Limits in Occupational Exposure to Heavy Metals. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 647. World Health Organization, Geneva, 1980.
117. ZIELINSKA-PSUJA, B., LUKASZYK, A. & SENCZUK, W. The antireproductive effects of long term oral administration of cadmium in the adult male rat. Int. J. Androl., 2(1979) 150-161.
118. ØSTERGAARD, K. The concentration of cadmium in renal tissue from smokers and non-smokers. Acta Med. Scand., 202(1977) 193-195.

Appendix 1. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft för totalt kadmium (damn och oorganiska föreningar, som Cd)

Land	mg/m ³	år	ref
Australien	0,05	1973	5
Belgien	0,05	1974	5
Danmark	0,05	1979	2
Finland	0,02	1972	8
Italien	0,05	1975	5
Nederländerna	0,05	1973	5
Norge	0,05	1980	1
Schweiz	0,2	1976	5
Sverige	0,05	1978	3
USA (ACGIH)	0,05	1980	7
(OSHA)	0,2	1976	6
(NIOSH)	0,04	1976	6
Västtyskland	0,05	1980	4
Östtyskland	0,03	1978	9

Appendix 1. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft för respirabelt kadmiumdamm (beräknat som Cd)

Land	mg/m ³	år	anm	ref
Australien	0,05	1973	T	5
Belgien	0,05	1974	T	5
BRD	0,05	1980		4
Bulgarien	0,1	1971		5
Danmark	0,02	1979	K T	2
DDR	0,03	1978		9
Finland	0,01	1972		8
Italien	0,01	1975	K S	5
Japan	0,1	1975		5
Jugoslavien	0,1	1971		5
Nederländerna	0,05	1973	T	5
Norge	0,02	1980	T	1
Polen	0,1	1976		5
Rumänien	0,2	1975	T	5
Schweiz	0,1	1976	T	5
Sovietunionen	0,1	1976		5
Sverige	0,02	1978		3
Tjeckoslovakien	0,1	1976		5
Ungern	0,1	1974		5
USA (ACGIH)	0,05	1980		7
(OSHA)	0,2	1974		6
(NIOSH)	0,04	1976		6

T = takvärde

S = sensibiliserande

K = cancerframkallande

REFERENSER TILL APPENDIX I

- Administrative normer for forurensninger i arbeids-atmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1980).
- Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænsværdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænsværdier. Arbejdstilsynet, København (1979).
- Arbetarskyddsstyrelsen: Hygieniska gränsvärden. AFS 1981:8. Arbetarskyddsstyrelsen, Stockholm (1981).
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1980. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1980).
- 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 1980. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1980).
- Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuudet. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors (1977).
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizin - Information, Berlin, Germany (Dem. Rep.) 5:3 (1978) Annex p. 7-18.

APPENDIX II

PROVTAGNING OCH ANALYSMETODER

Kadmium i luft

Personburna provtagningsapparater försedda med en luftpump som samlar provet på ett filter ger ett mer tillförlitligt mått på den individuella exponeringsgraden än provtagningar vid fasta punkter (1). Vid personburen provtagning under 3 till 4 timmar och med en flödes hastighet av omkring 2 l/min erhålls tillräcklig damnmängd för en tillförlitlig analys. Atomabsorptionsspektrofotometri är den allmänt använda metoden för bestämning av kadmium efter våtuppslutning av filtret.

Kadmium i blod (B-Cd)

Kadmium bestäms i allmänhet i helbod, erhållet genom venprov. För att undvika kontamination måste noggrannhet iaktas vid val och preparering av instrument, liksom vid rengöringen av hudområdet varifrån provet tas. Speciellt viktigt är valet av provtagningskärl eftersom kommersiella rör ibland kan innehålla relativt höga mängder kadmium och således ge felaktiga analyser (5). Även plastmaterial för pipettering och dylikt kan orsaka förorening (9). Den förhärskande analysmetoden är atomabsorptionsspektrofotometri (10, 11, 14). Denna sker dels med s k Delves Cup teknik, dels med s k ETA teknik. Även emissionsspektrografi och neutronaktivering kan med fördel användas för att bestämma kadmium i blod, men dessa analyser utförs i allmänhet på speciallaboratorier. Med hänsyn till att stora svårigheter kan föreligga vid bestämning av små mängder kadmium i blod, speciellt för rutinerade laboratorier, bör kontinuerlig kvalitetskontroll ske.

Kadmium i urin (U-Cd)

Liksom för blod gäller att det material som används för provtagningen måste vara praktiskt taget kadmiumfritt. Med hänsyn till kontaminationsrisken på arbetsplatsen så bör urinsamling ske i hemmet, i allmänhet som morgonprov. Analys görs i allmänhet med atomabsorptionsspektrofotometri och tillgängliga metoder tillåter bestämning av kadmiummängder som förekommer hos oexponerade personer (2, 13). Liksom för blod gäller att kvalitetskontroll kontinuerligt bör utföras.

Urinproteiner

För bestämning av β_2 -mikroglobulin i urin används immunologisk metod (3), analyskit finns kommersiellt tillgängliga. Med denna metod kan halter om 10 ug/l bestämmas med hög noggrannhet. Metoden lämpar sig också för bestämning av β_2 -mikroglobulin i serum. Med hänsyn till att utsöndringen av β_2 -mikroglobulin kan variera med urin-pH bör alltid urin-pH mätas så noggrant som möjligt (4). För bestämning av totalprotein finns en metod beskriven (7) som grundar sig på fällning av protein med Tsuchiyas reagens och biuretbestämning med avläsning vid 330 nm. Beträffande elektrofores av urinproteiner finns icke någon standardmetod. Elektrofores kan utföras i papper, cellulosacetat och geler av olika typer (6, 8, 12). I allmänhet erfordras att urinproteinerna koncentreras före analysen. Med hänsyn till att vid kadmiumförgiftning de utsöndrade proteinerna huvudsakligen är lågmolekylära bör membraner väljas som ej släpper igenom proteiner med en molekylstorlek omkring 10 000.

Utsöndringen av de ämnen som analyseras i urin bör relateras till kreatinin; exempelvis per g eller mmol kreatinin. Man kan också använda specifik vikt för att korrigera för urinens varierande spädningsgrad.

REFERENSER TILL APPENDIX II

1. ADAMSSON, E. Long-term sampling of airborne cadmium dust in an alkaline battery factory. *Scand. J. Work. Environ. & Health* 5 (1979) 178-187.
2. ELINDER, C-G., KJELLSTRÖM, T., LINNMAN, L. & PERSHAGEN, G. Urinary excretion of cadmium and zinc among persons from Sweden. *Environ. Res.* 15 (1978) 473-484.
3. EVRIN, P.E., PETERSON, P.A., WIDE, L. & BERGGÅRD, I. Radioimmunoassay of β_2 -microglobulin in human biological fluids. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 28 (1971) 439-443.
4. KJELLSTRÖM, T. & PISCATOR, M. β_2 -microglobulin in cadmium nephrotoxicity. *Phadedoc Diagnostic Communications*, 1, (1979).
5. NISE, G. & VESTERBERG, O. Provtagningskärls inverkan på halter av tungmetaller (Cd, Cr, Hg, Ni och Pb) i blod- och urinprover. *Läkartidningen* 75 (1978) 19-20.
6. PISCATOR, M. Proteinuria in chronic cadmium poisoning. I. An electrophoretic and chemical study of urinary and serum proteins from workers with chronic cadmium poisoning. *Arch. Environ. Health*, 4 (1962) 607-621.
7. PISCATOR, M. Proteinuria in chronic cadmium poisoning. II. The applicability of quantitative and qualitative methods of protein determination for the demonstration of cadmium proteinuria. *Arch. Environ. Health*, 5 (1962) 325-332.

8. PISCATOR, M. Proteinuria in chronic cadmium poisoning. III. Electrophoretic and immunoelectrophoretic studies on urinary proteins from cadmium workers, with special reference to the excretion of low molecular weight proteins. *Arch. Environ. Health*, 12 (1966) 335-344.
9. SALMELA, S. & VUORI, E. Contamination with cadmium from micropipette tips. *Talanta*, 26 (1979) 175-176.
10. STOEPLER, M. & BRANDT, K. Contributions to automated trace analysis. V. Determination of cadmium in whole blood and urine by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 300 (1980) 372-380.
11. ULANDER, A. & AXELSON, O. Measurement of blood cadmium levels. *The Lancet*, I (1974) 682.
12. VESTERBERG, O., NISE, G. & HANSEN, L. Urinary proteins in occupational exposure to chemicals and in diseases. *J. Occup. Med.* 18 (1976) 473-476.
13. VESTERBERG, O. & WRANGSKOGH, K. Determination of cadmium in urine by graphite furnace atomic absorption spectroscopy. *Clin. Chem.* 24 (1978) 681-685.
14. VESTERBERG, O. & BERGSTRÖM, T. Determination of cadmium in blood by use of atomic absorption spectroscopy with crucibles - and a rational procedure for dry-ashing. *Clin. Chem.* 23 (1977) 555.