

- 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: Serumenzyminivåer 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.

NORDISK EKSPERTGRUPPE FÖR GRENSEVERDIDOKUMENTASJON

26

NIKKEL

Oslo, Oktober 1981

ISBN 91-7464-118-2

ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
 Redaktionskommitté: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson,
 Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson och Jan E Wahlberg.

FORORD

Nordisk Ministerråd bevilget, etter forarbeid av en arbeidsgruppe, fra og med 1977 tilskudd til et prosjekt hvor foreliggende litteratur skulle fremskaffes og vurderes for skriving av dokumentasjonsgrunnlag for fastsettelse av yrkeshygieniske grenseverdier. Til å løse dette arbeidet, ble det nedsatt en ekspertgruppe med følgende sammensetning:

Åke Swensson, ordfører,	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Solna
John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet København
Sven Hernberg	Institut för arbetshygien Helsingfors
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet København
Ulf Ulfvarsson	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsettingen er, med støtte i en gjennomgang og vurdering av foreliggende litteratur, om mulig å fastlegge en dose-effekt og doserespons-vurdering, som kan legges til grunn for diskusjonen om en yrkeshygienisk grenseverdi. Ekspertgruppen skal derimot ikke gi direkte forslag til en yrkeshygienisk grenseverdi.

Litteratursøking og innsamling av materiale besørjes av sekretariatet ved dokumentalist Gunilla Heimbürger. Sekretariatet har sitt sete ved den arbeidsmedisinske avdelingen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Vurderingen av det innsamlede materialet og utarbeidelsen av preliminare dokumentutkast, som utgjør grunnlaget for ekspertgruppens stillingtagen, utføres i de enkelte land av personer som er utpekt av de respektive lands deltakere i ekspertgruppen.

Kun artikler som er blitt vurdert som pålitelige og av betydning for den aktuelle diskusjon, er behandlet i dokumentet.

Biologiske konsentrasjoner er angitt i potenser av mol/l, luftkonsentrasjoner i mg/m³. I de tilfeller hvor konsentrasjonene i de refererte arbeider ikke er uttrykt i disse enheter, er de regnet om.

Vurdering av litteraturmaterialet og det sammenskrevne arbeidsutkast som ligger til grunn for dette dokument, er utført av cand.real. Nils Gundersen og cand.med Tor Norseth, Ph.D., ved Yrkeshygienisk institutt i Oslo.

Dokumentforslaget ble diskutert ved ekspertgruppens møte den 12. desember 1979, ved gruppemøte 23. april 1980 og på gruppemøte 31. mars 1981, deretter antatt etter mindre, redaksjonelle endringer.

Innholdsfortegnelse

	sid
BAKGRUNN	1
FYSIKALSK-KJEMISKE STOFFER	2
TOKSIKOLOGI:	
1. METABOLSK MODELL	
1.1. Opptak	3
1.1.1. Luftveiene	3
1.1.2. Mage-tarmkanal	3
1.1.3. Hud	3
1.2. Distribusjon	4
1.3. Biotransformasjon	4
1.4. Eliminering	5
1.5. Biologiske halveringstider	6
2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER	6
3. ORGANEFFEKTER	
3.1. Generelt	7
3.2. Åndedrettsorganer	7
3.3. Lever	8
3.4. Nyre	8
3.5. Blod og bloddannende organer	8
3.6. Mage-tarmkanal	8
3.7. Hjerne og blodkar	9
3.8. Sentralnervesystemet	9
3.9. Perifert nervesystem	9
3.10. Reproduksjonsorgan	9
3.11. Foster	10
4. ALLERGI	
4.1. Hud	10
4.2. Åndedrettsorganer	11
5. GENOTOKSISKE EFFEKTER	
5.1. Mutasjoner i modellsystem	11
5.2. Kromosomskader	12
6. CARCINOGEN VIRKNING	
6.1. Epidemiologiske studier	12
6.2. Dyreforsøk	14

(forts.)

(forts.)	side
7. EKSPONERINGSINDIKATORER	
7.1 Luftkonsentrasjoner	15
7.2 Biologiske indikatorer	15
8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	
8.1 Kortvarig høy eksponering	17
8.2 Effekter av langvarig eksponering	17
9. FORSKNINGSBEHOV	18
10. DISKUSJON OG VURDERING	18
11. SAMMENDRAG	19
12. ENGLISH SUMMARY	20
13. LITTERATURFORTEGNELSE	21
Appendix I. Yrkeshygieniske grenseverdier i forskjellige land	28
Appendix II. Prøvetaking og analysemetoder	31

BAKGRUNN

Anvendelse

Metallisk nikkel ble første gang fremstilt i 1751. Nikkel utvinnes hovedsakelig av pentlandit $(\text{FeNi})_6\text{S}_8$. Omtrent 90% av verdens nikkelmalm utvinnes i Canada og mindre mengder i USSR, Cuba og New Caledonia. Raffinering av nikkelmalm skjer også i skandinaviske land. Nikkelmetall produseres elektrolytisk eller ved Mond karbonylprosessen.

Stålindustrien er den største forbruker av nikkel. Nikkel utgjør en større andel av rustfritt stål, Monel-metall og en rekke andre legeringstyper. Foruten metallisk nikkelpulver og pellets benyttes også nikkeloksyd og ferronikkel i stål og i legeringsindustrien.

Nikkellegeringer benyttes i mynter og verktøy. Nikkelmetall inngår i produksjon av batterier og til metallsprøytning. Fordi nikkel har stor motstandskraft mot luftkorrosjon og har høy glans, er fornikling og plettering av metallartikler utbredt. I galvanoteknisk industri benyttes hovedsakelig nikkelsulfat og nikkelklorid. Nikkelsulfat er det industrielt mest benyttede nikkelsalt. Nikkelkarbonat benyttes til produksjon av nikkelkatalysator og i organisk kjemisk industri. Nikkelforbindelser benyttes som pigment i blekk, emaljer, glasur og maling.

Arbeidere i metall- og verkstedindustrien kommer i kontakt med nikkelholdige legeringer og forniklede artikler. I galvanoteknisk industri vil store grupper være eksponert for nikkelforbindelser.

Nikkel er vist å være et essensielt metall for enkelte dyrearter, essensialitet for mennesket er ikke vist (35).

1.2. Distribusjon

I kroppen til en voksen, ikke yrkesmessig nikkeleksponert person er det omtrent 0,2 mol nikkel (13). Nikkel som absorberes, vil i liten grad akkumuleres. Høyeste konsentrasjoner i humant materiale er funnet i nyrer, lever og lunger (44). Hos eldre yrkeseksponerte kan en finne betydelige mengder nikkel i nese/slimhinne og i luftveiene (66). Nikkelinnholdet i blod er hos ikke-yrkeseksponerte under 50 nmol/l og ned mot deteksjonsgrensen for de benyttede analysemetoder (61). Nikkel finnes i plasma vesentlig bundet til albumin, den diffusible form synes å være nikkel bundet til L-histidin (39).

Ved forsøk med rotter (42) er det funnet at injeksjon av nikkelklorid gav høyest konsentrasjon av nikkel i nyrer. Det er også funnet høyt nikkelinnhold i lungene hos forsøksdyr (55, 48).

1.3. Biotransformasjon

Nikkel i humant- og kaninserum forefinnes i tre former, ultrafiltrerbart nikkel, albuminbundet nikkel og et nikkel metallprotein kalt "nikkeloplasmin" (58). In vitro undersøkelse (39) viste at over 95% Ni II var bundet til albumin, og at det var kun L-histidin som var bindings-substansen for lavmolekylær nikkelfraksjon i humant serum. Dette tyder på at biotransformasjon av nikkel kan være av betydning.

Dannelse av organiske nikkelforbindelser fra uorganisk nikkel in vivo er ikke beskrevet, men binding av nikkel i nikkeloplasmin synes å være avhengig av et nikkel-histidinkompleks (18). Nikkeloplasmin er et nikkelholdig protein med en inntil nå ukjent funksjon.

1.4. Eliminering

1.4.1. Luftveiene. Ingen data finnes når det gjelder eliminer-

ing av uorganisk nikkel via luftveiene, og det er lite sannsynlig at slike mekanismer skulle være av betydning.

1.4.2. Nyrene. Etter parenteral administrasjon av lett løselige nikkelsalter hos forsøksdyr, forsvinner nikkel hurtig fra plasma og omkring 90% utskilles i urinen i løpet av de to første døgnene (49). Det er antydning at den renale nikkel-clearance hos rotte er omkring 80% av total clearance og omkring 80% for kanin (50).

1.4.3. Mage-tarmkanalen. Opp til 15% av dosen utskilles via mage-tarmkanalen etter parenteral administrasjon av nikkel til rotter (50). Eksperimenter på kanin har vist at 9,2% av dosen (50) utskilles i gallen i løpet av 5 timer. Dette kan være viktig for den totale gastrointestinale utskillelse.

1.4.4. Andre eliminasjonsmåter. Nikkel utskilles i spytt, den normale konsentrasjon er noe lavere enn i serum (12). Opp til 4,6 $\mu\text{mol/l}$ av nikkel er funnet i svette, en kan derfor anta at dette under spesielle omstendigheter kan utgjøre et betydelig nikkeltap fra organismen (26).

1.5. Biologiske halveringstider

Etter intravenøs injeksjon av nikkelklorid og bruk av en 2-kompartiment modell, er det funnet (49) en biologisk halv-tid for nikkel på 6.3 timer hos rotte og 7.5 timer for kanin. Etter intramuskulær injeksjon av et tungt-løselig nikkelsalt og anvendelse av en 3-kompartiment modell, der de forskjellige kompartiments representerer klasser av nikkelforbindelser med forskjellig løselighet, ble halvtider på 14 dager, 60 dager og uendelig estimert (50).

Ved å benytte en lineær en-kompartiment modell er halvtider på fra 17-39 timer og 20-34 timer blitt estimert

for arbeidere utsatt for løselige nikkelforbindelser på arbeidsplassen (69).

2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

Nikkel påvirker en rekke enzymsystemer in vitro, men betydningen av dette er usikker i relasjon til mekanismen ved de toksikologiske effekter av betydning ved yrkesmessig eksponering (44).

Nikkel induserer cellulær transformasjon in vitro, inducerer base-parfeil med syntetiske polynucleider og påvirker mitosen (62). Tester i mikrobiologiske system har vært negative med unntak for ved toksiske doser. Nikkel bindes til RNA og hemmer RNA syntetase (44). Betydningen av disse resultater for forståelsen av nikkels toksikologi er ennå ikke klarlagt (9).

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Generelt

Ved yrkesmessig nikkel-eksponering er følgende effekter rapportert: Allergisk dermatitt, kreft i lunger, nesebihuler, strupehode, irritasjon av nese-slimhinnen, nedsatt luktesans, astmalignende lungelidelse og luftveisirritasjon (45, 41). Det er liten informasjon om den kjemiske sammensetning av nikkelforbindelser, konsentrasjoner og eksponeringstid.

Med unntak av tilfellene av dermatitt og kreft og enkelte lungeeffekter, bygger de andre rapporterte effektene på enkelttilfeller med samtidig eksponeringer for andre forbindelser, slik at det er usikkert å henføre effekten kun til nikkel. Synergistisk virkning av nikkel ved blandingseksponeringer er blitt diskutert i flere undersøkelser (15, 56).

3.2. Åndedrettsorganer

Inhalasjon av nikkeloksyd og nikkelklorid hos rotter økte viskositeten av lunge skyllevæske, og nikkelklorid og nikkeloksyd gav økt antall alveolære makrofager (8).

Nikkelklorid har effekt på den primære dannelsen av anti-stoffer hos mus (16). Inhalasjon av 500 µg Ni/m³ som nikkelklorid i to timer førte til en økt dødelighet av streptokokk-infeksjon hos mus (3).

Inhalasjon av metallisk nikkelstøv (0,5 og 2 mg/m³) over 4 uker på kaniner, forårsaket forandring i både vekt og egenvekt av lungene. De alveolære makrofager forandret størrelse og struktur, og det ble funnet en økning av phospholipider i lungeskyllevæsken (11).

To måneders inhalasjonsforsøk med rotter for nikkeloksyd i konsentrasjoner 0,5, 0,05, 0,005 og 0,001 mg/m³, gav for de første konsentrasjoner patologiske endringer i lungene (34). Konsentrasjonen på 0,005 mg/m³ gav forandring i katalaseaktiviteten, og mengde nukleinsyrer, mens 0,001 mg/m³ gav praktisk talt ingen effekt. Alle-rede ved lave konsentrasjoner kan enkelte nikkelforbindelser gi synergistisk effekt ved samtidig eksponering for andre stoffer (21,24,25).

3.3. Lever

Det foreligger ingen undersøkelser som tyder på levertoksiske effekter av nikkel (45).

3.4. Nyrer

Effekt på nyrer er bare vist ved samtidig eksponering med kadmium, og dette må tilskrives effekt av kadmium (45). Injeksjon av nikkelklorid i nyrer til rotter gav signifikant økning i utskillelse av protein i urin (58). Ved høyere konsentrasjoner fant man også økt utskillelse av aminosyrer med morfologiske forandringer i glomeruli.

3.5. Blod og bloddannende organ

I forsøk med rotter er det funnet at intrarenal injeksjon av nikkelsubulfid forårsaker erythrocytose og økt blodvolum. Den induerte erythrocytose skyldes antagelig en direkte effekt på nyren, idet andre injeksjonsmåter ikke gir erythrocytose (28, 29).

3.6. Mage-tarmkanal

Undersøkelser fra århundreskiftet tydet på at større orale doser av nikkelsalter kan gi irritasjon av mage-tarm med oppkast og diarré (45). Disse observasjoner synes imidlertid å være av begrenset betydning ved yrkesmessig eksponering.

3.7. Hjerte og blodkar

I litteraturen finnes ingen rapporter om effekt av nikkel på hjerte eller blodkar hos mennesker (45). Eksperimentelt på isolert rottehjerte er det vist at nikkellorid fører til vasokonstriksjon (54). Plasmanikkel øker ved hjerteinfarkt, men betydningen av dette er ukjent (43).

3.8. Sentralnervesystemet

Det foreligger ingen data som tyder på at nikkeleksponering hos mennesker kan ha noen direkte skadelig effekt på sentralnervesystemet.

3.9. Perifere nervesystem

Det er ingen litteraturopplysninger om skader av nikkel på det perifere nervesystem hos mennesker. Forsøk med nikkel har vist at den viktigste effekt på nerver er et konkurrerende forhold med kalsium (44). Nikkel bindes sterkere til proteiner enn kalsium og kan gi et forlenget aksjonspotensial.

3.10. Reproduksjonsorganer

Akutte og kroniske effekter er funnet på rottetestikler etter at nikkelsulfat er gitt subcutant i konsentrasjon

0.04 mol/kg (44). Hemning av produksjon av spermier er også observert etter daglig oral tilførsel av nikkelsulfat på 25 mg/kg (44). Andre har observert at 5 ppm nikkel i drikkevann påvirker reproduktibiliteten hos rotter (23).

3.11. Foster

Flere undersøkelser har vist teratogen effekt av løselige nikkelforbindelser på forsøksdyr (40). Under den tidlige del av fosterutviklingen fantes økt fosterdødelighet etter injeksjon av 16 mg/kg av nikkel som nikkellorid, en dose som ikke hadde effekt på mødrene (60). Det ble vist at nikkellioner kan passere placenta og overføres til fosteret.

Det foreligger ingen epidemiologiske undersøkelser eller rapporter om misdannelser og fosterdød hos nikkeleksponerte.

4. ALLERGI

4.1. Hud

Kontakt med nikkel kan forårsake allergisk dermatitt. Nikkeleksem er meget utbredt og er vesentlig hyppigere hos kvinner enn hos menn (45). Nikkel er et av de vanligste allergener i befolkningen. Prevalensstudier fra Danmark, USA og Sverige viser alle en overensstemmende prevalens på 10% i den voksne, kvinnelige befolkning (14). Andre undersøkelser (44) fra de skandinaviske land viser at 4-7% av totalbefolkningen reagerte positivt på nikkel ved allergitest.

Svette fra huden kan løse ut nikkel fra mynter og smykker og gi eksem (14). Incidensen av nikkelallergi i perioden 1940-60 (45) økte fra 18 til 46 tilfeller av nikkelallergi pr. 1000 tilfeller av dermatitt. Hoved-

mengden skyldes hudkontakt fra nikkelholdige gjenstander, som smykker o.l. De fleste nikkelallergikere har ubehaget begrenset til kontaktområdet.

Nikkeldermatitt kan forverres ved økt oralt nikkelinntak (44), og det er vist at nikkelfattig kost kan bedre tilstanden (37).

I praksis er det vanskelig å skille mellom nikkel og kobolt som årsak til allergi, da de fleste nikkelforbindelser inneholder kobolt. Krom forekommer også ofte sammen med nikkel, slik at en ikke alltid kan skille ut nikkelbetinget allergi.

4.2. Åndedrettsorganer

Pasienter med nikkeldermatitt utvikler hyppig astma etter inhalasjon av nikkelsalter (23). Kronisk bronkitt har vært rapportert hos nikkelelektrolysearbeidere, blandingseksponering med syretåke kan ha vært en medvirkende årsak (45).

5. GENOTOKSISKE EFFEKTER

5.1. Mutasjoner i modellsystem

Det er rapportert morfologiske forandringer i primære hamster fosterceller ved eksponering for løselige nikkelforbindelser (17). I det samme modellsystem gav også Ni_3S_2 , Ni_3Se_2 og NiS tilsvarende forandringer. Forandringene var konsentrasjons- avhengige. Amorft NiS gav ingen morfologiske forandringer (58).

Undersøkelse av ulike nikkelforbindelser (nikkelklorid, nikkel-acetat, kaliumcyanonikkelat og nikkelsulfid) har vist at de lett tas opp av karsinogene museceller og reagerer med RNA og protein. Kromosom-aberrasjoner ble observert for alle de fire undersøkte forbindelsene (46).

Tester i bakteriesystemer med hensyn til mutagen virkning er ikke rapportert å gi positivt utslag (62).

5.2. Kromosomskader

Det foreligger ikke rapporterte kromosomendringer hos nikkeleksponerte personer. "Mitotic arrest" og kromosombrudd er rapportert i muskelceller fra rotte-embryo ved tilsetning av nikkelsulfid (44). Nikkel forårsaker feil i baseparring i et in vitro system av syntetiske nucleotider (44). Hemmet DNA syntese in vitro er også rapportert (62).

6. CARCINOGEN VIRKNING

6.1. Epidemiologiske studier

Økt risiko for lungekreft og nesekreft i forbindelse med nikkeleksponering ble første gang demonstrert hos arbeidere ved et nikkelraffineri i Clydach i Wales i 30-årene (45, 20). Det ble antatt at denne økte risiko skyldtes eksponering for nikkelkarbonyl. Ved en senere revurdering av data fra denne bedrift er en imidlertid kommet frem til at over-risikoen sannsynligvis er betinget av eksponering for tungtløselige nikkelsalter knyttet til de tidlige raffineringstrinn (røsting) (19). Andre undersøkelser støtter denne antakelse, f.eks. en epidemiologisk studie fra et nikkelraffineri i Norge (51). Det ble ved denne undersøkelsen funnet økt risiko for lungekreft, nesekreft og kreft i strupehodet. Den økte risikoen ble relatert til arbeid i røste- og smelteavdelingen, men også elektrolyseavdelingen er vanligvis knyttet til eksponering for lett løselige nikkelsalter (nikkelklorid, nikkelsulfat), men det kan ikke utelukkes at disse arbeiderne har hatt en blandingseksponering

Økt risiko for lungekreft er også vist hos arbeidere ved et nikkelverk i Ny Caledonia (38). I denne undersøkelsen

ble det også påvist en økt risiko for kreft i distriktet omkring nikkilverket. I motsetning til verkene i Clydach og Kristiansand, bruker nikkilverket i Ny Caledonia laterittmalm som utgangsmateriale for ferronikkel. Denne malmen inneholder ikke svovel, men det viser seg at verket i Ny Caledonia fremstiller nikkematte ved en prosess der svovel tilsettes. Resultatene herfra er derfor også i overensstemmelse med tungtloسلige nikkelsulfider som de mest potente kreftfremkallende nikkelsalter.

Bernachi og medarbeidere (7) fant ikke økt risiko for kreft i en case kontrollstudie i en bedrift der arbeidsoperasjonene omfattet sveising, fornikling, metallspraying, sliping og polering. Dette resultat understøttes av resultater fra to andre arbeidere der effekten av finfordelt nikkelmetall har vært undersøkt (22). Ingen signifikant overhyppighet ble påvist.

Det foreligger bare begrensede resultater fra grupper eksponert for løselige forbindelser i forniklingsindustrien. En signifikant overhyppighet av magekreft er funnet i en undersøkelse (10), men antall observerte tilfeller var bare 4. Undersøkelsen har også den svakhet at relativt få av de ansatte hadde lang ansettelsestid. I en annen, tilsvarende undersøkelse (52) ble det funnet 13 tilfeller av lungekreft mot forventet 8,8 basert på nasjonale og 6,7 basert på lokale, spesifikke dødstall. Forfatterne konkluderer med en mulig overhyppighet av kreft, men med en ratio som høyest skulle være omkring 2. Muligheten for økt risiko for kreft i tarmkanalen hos arbeidere eksponert for løselige nikkelsalter understøttes i noen grad av et arbeid der dødeligheten i fylker med et høyt antall ansatte i forniklingsindustrien ble sammenlignet med tilsvarende kontrollområder. En må imidlertid her anta at en blandingseksponering med kromater kan være av betydning.

Sett i sammenheng tyder alle disse undersøkelser på at det er tungtloسلige nikkelsalter knyttet til røste/smelteprosesser som er de mest potente karsinogener.

Angivelse av eksponeringsnivåene i de epidemiologiske undersøkelsene er oftes mangelfulle. De tidligere undersøkelsene indikerer at eksponeringsnivået ofte var over 10 mg/m^3 . Måleverdier fra et raffineri angir for 1949 et gjennomsnitt på 25 mg/m^3 (45). Opplysninger om maskebruk og typer mangler i de fleste undersøkelser. Partikelfordeling og nærvær av andre metaller er lite beskrevet. De begrensede arbeidsatmosfæremålingene som foreligger, er ikke tilstrekkelige til å fastslå den mengde nikkeltøst som arbeiderne som har utviklet lunge- eller nesekreft, har vært utsatt for.

Tidligere forelå det også eksponering for arsen fra den benyttede svovelsyre i elektrolyseavdelingene i raffineriene. Det benyttes nå svovelsyre med lavt arseninnhold. Det er lite sannsynlig at arsen er årsak til lungekreft hos arbeidere på nikkelraffinerier (45).

Det er hevdet at røyking er en faktor av stor betydning for utvikling av lungekreft hos nikkelarbeidere (57, 36). Det er imidlertid presentert data som taler imot denne antakelsen (52). Likeledes viste undersøkelsen fra Ny Caledonia sammenheng mellom lungekreft og nikkelleksponertes yrke uavhengig av røykevaner (38). Histologiske forandringer av neselimhinnen vurdert i biopsier fra nikkelarbeidere viste imidlertid en sammenheng med røykevaner (65, 67, 68).

6.2.

Dyreforsøk

Tungtloسلige nikkelforbindelser, som nikkelsubulfid, metallisk nikkel og nikkeloksyd, fremkaller kreft lokalt

ved injeksjoner (45, 59). Krystalliske forbindelser synes å ha en større effekt enn de tilsvarende amorfe (17).

Den kreftfremkallende virkning av nikkelsubsulfid kan reduseres når det samtidig injiseres manganstøv (29). Antagonisme mellom mangan og nikkel er også vist i andre eksperimentelle systemer (27, 63).

Inhalasjonseksperimenter og tracheal installasjon av NiS, NiO og metallisk nikkel med rotter har gitt usikre resultater, men nikkel subsulfid i heterotopisk transplanterte trachea førte til utvikling av kreft (71).

Det er ingen eksperimentelle data som tyder på at nikkelforbindelser er carcinogene hos dyr når de gis oralt, eller at løselige nikkelsalter har slik effekt.

7. EKSPONERINGSINDIKATORER

7.1. Luftkonsentrasjoner

Ved måling av atmosfæriske konsentrasjoner av nikkel på arbeidsplasser, må det fastlegges hvilke nikkelforbindelser som finnes. Det notale nikkelinholdet i oppløste støvprøver kan bestemmes med atomabsorpsjonsspektrofotometer.

7.2. Biologiske indikatorer

Basert på den toksikokinetiske modell for nikkel er det mulig å bruke både plasma og urin som indikator på nikkeleksponering (61). Helblod er mindre brukbart på grunn av analytiske vanskeligheter som interferens fra jern ved atomabsorpsjonsspektrofotometere (6). Det har vært anført at urin bør benyttes (1, 2), men plasma har også vært anbefalt (30, 31).

Relevante data for å diskutere biologiske indikatorer for nikkeleksponering finnes fra fornklingsindustri, i sveisere og ved nikkelraffinering (66, 6).

Den beste korrelasjon mellom eksponering og urinutskillelse i fornklingsindustrien ble funnet mellom morgenurinprøve og eksponeringen dagen før (64). Lavere korrelasjon ble funnet mellom eksponering og enkeltprøve etter skiftet, og mellom eksponering og plasmakonsentrasjon. For hver arbeidstaker synes det å være en økt utskillelse gjennom arbeidsuken, selv om eksponeringen var omkring den samme hver dag. I nikkelraffineringsindustrien er det påstått at plasma er bedre indikator på eksponeringen enn urin (32). Disse konklusjonene er imidlertid basert på en enkelt person under kontrollerte eksponeringsbetingelser.

Urinutskillelse av nikkel eller plasmakonsentrasjon av nikkel kan brukes for en longitudinell vurdering av eksponeringen for såvel grupper som enkelte arbeidere. Dette er en mulig måte å vurdere hvor effektive preventive tiltak kan være, hvis man holder det klart at eksponeringens sammensetning må være konstant.

Nikkel i neselimhinnene er blitt brukt som en indikator på eksponering, og det er funnet en korrelasjon på gruppebasis mellom nikkel i neselimhinnene og visse arbeidsoperasjoner i nikkelraffineringsindustrien (30, 68). Høye verdier ble funnet i smelteavdelingen, hvor det var høy eksponering til tungtløselige nikkelforbindelser. Disse arbeiderne hadde imidlertid samtidig lave verdier for nikkel i plasma og urin. Lave verdier i neselimhinnen ble funnet hos arbeidere i elektrolyseavdelingen. Disse arbeiderne har lav eksponering sammenliknet med røste- og smeltearbeiderne, men fordi de utsettes vesentlig for løselige salter, har de høyere plasma- og urinverdier. Disse resultatene viser klart hvor viktig det

er å kjenne den kjemiske sammensetning av eksponeringen hvis man skal benytte biologiske indikatorer. Høye konsentrasjoner av nikkel er funnet i svette (26). Selv om dette neppe er av praktisk betydning som biologisk indikator, vil nikkel i svette kunne komplisere bruk av andre biologiske prøver. Nikkel i spytt er også blitt foreslått som biologisk indikator, men er neppe praktisk brukbar (12). Heller ikke er hår blitt brukbart på grunn av muligheter for ekstern kontaminering.

8. SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

8.1. Kortvarig, høy eksponering

Letal dose ved intravenøs injeksjon av løselige nikkel-salter er 10-20 mg/kg for hund, 7-8 mg/kg for kanin og 9-16 mg/kg for katt (5). Doser av denne størrelsesorden er uten interesse i forbindelse med yrkesmessig eksponering. Rotter og marsvin eksponert for 1 mg NiCl₂/kg utviklet imidlertid økt lungevekt etter 3 måneder (8).

Det foreligger ingen rapporter som muliggjør en risikovurdering for mennesker ved kortvarig, høy eksponering, men med det eksponeringsnivå som nå er bestemt, synes sannsynlighet for slik effekt å være liten.

8.2. Effekter av langvarig eksponering

Dersom nikkelallergi har oppstått, vil denne alltid bestå og blusse opp igjen ved gjentatt kontakt med nikkel. En bør derfor fraråde at nikkelallergikere arbeider med nikkel. Overhyppighet av lungekreft og andre krefttyper hos arbeidere ved nikkelraffinerier er vel dokumentert, men på grunn av dårlige eksponeringsdata er det vanskelig å gjøre noen risikovurdering. Eksponeringen kan ha vært meget høy, opp til 25 mg/m³ (45).

9. FORSKNINGSBEHOV

Økt risiko for kreft ved nikkelraffinering er tilstrekkelig dokumentert, men det er ønskelig å gjennomføre epidemiologiske undersøkelser der eksponeringsforholdene er best mulig karakterisert. Dette gjelder både eksponering med hensyn til forskjellige nikkelforbindelser og graden av eksponering. Epidemiologiske data er lite tilfredsstillende fra fornklingsindustri og metallindustri (spesielt sveisere). Epidemiologiske og eksperimentelle undersøkelser bør gjennomføres for å sammenlikne den carcinogene potens av lettløselige versus tungtløselige nikkelforbindelser.

På grunnlag av de eksperimentelle data som foreligger, bør teratogen effekt gjøres til gjenstand for epidemiologiske undersøkelser.

10. DISKUSJON OG VURDERING

Nikkelallergi er utbredt i den allmenne befolkning, og det er flere kvinner enn menn som er allergiske overfor nikkel. Når allergi for nikkel er oppstått eller blitt påvist, må det anbefales at vedkommende ikke har arbeid som kan gi kontakt med nikkel. Det synes derfor lite hensiktsmessig å trekke nikkelallergi inn i grenseverdivurderingen når det gjelder nikkeleksponering på arbeidsplassen.

I nikkelraffineringsindustrien er det vist en sikker overrisiko for kreft i nese-bihuler, lungekreft og strupekreft. På basis av disse epidemiologiske undersøkelser alene kan en ikke komme frem til hvilken nikkelforbindelse, eller hvilke forbindelser, som har ført til denne økte risiko. Epidemiologiske undersøkelser omfattende andre grupper av nikkeleksponerte arbeidere har

ikke gitt entydige resultater. En overhyppighet av gastro-intestinal kreft har vært antydnet i forniklingsindustrien, likeledes en mulig overhyppighet av lungekreft. Når det gjelder kreftrisiko i verkstedsindustrien og ved bruk av finfordelt nikkelmetall som katalysator, har ingen økt risiko vært påvist, men disse undersøkelsene er forholdsvis små. Vurdert samlet må en i dag gå ut fra at alle nikkelforbindelser vil kunne gi økt risiko for kreft, selv om enkelte forbindelser, spesielt de tungtløselige, synes å være mer potente enn de lettløselige. Denne vurdering understøttes også av eksperimentelle data.

På grunn av den meget komplekse eksponeringssituasjon som finnes i nikkelraffineringsindustrien, og manglende data når det gjelder registrering av eksponeringens størrelse, kan en i dag ikke vurdere risikoen for kreft ved nikkeleksponering i relasjon til eksponeringsdata. Det synes imidlertid som om eksponeringsnivåene har vært meget høye, opp til 10-25 mg/m³, i de bedrifter der en overrisiko for kreft har vært registrert. Hvorvidt eksponeringsnivåer på 1 mg/m³ og lavere, som i dag ofte finnes, vil kunne føre til økt kreftrisiko, er ikke kjent.

11. SAMMENDRAG

Nikkel: Nordisk ekspertgruppe for dokumentasjon av grenseverdier. Arbete och Hälsa 1981:28

Dokumentet inneholder en kritisk gjennomgang av den litteratur som er relevant som vurderingsgrunnlag for fastsettelse av en grenseverdi for uorganisk nikkel i arbeidsatmosfære. Den kreftfremkallende effekt bør legges til grunn for fastsettelse av grenseverdi for alle uorganiske nikkelforbindelser. På grunnlag av foreliggende data kan det ikke skilles mellom forskjellige uorganiske nikkelforbindelser.

Nøkkelord: Nikkel, yrkesmessig eksponering, administrative normer, yrkeshygienisk grenseverdi, kreft.

12. ENGLISH SUMMARY

Nickel: Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1981:28

The document contains a survey and an evaluation of selected literature on inorganic nickel to be used as background for discussions on occupational exposure limits.

The occupational health standard for inorganic nickel compounds should be based on the carcinogenic effects. It is at present not possible to discriminate between the different compounds.

In Norwegian. 71 references.

Key words: Nickel, occupational exposure, occupational exposure limits, cancer.

13. LITTERATURFÖRTEGNELSE

1. Adam, D B, Brown, S S, Sunderman, F W Jr & Zachariassen, H: Interlaboratory comparisons of nickel analysis in urine by atomic absorption spectrometry. *Clin Chem* 24 (1978) 862-867.
2. Ader, D & Stoeppler, M: Radiochemical and methodological studies on the recovery and analysis of nickel in urine. *J Anal Toxicol* 1 (1977) 252-260.
3. Adkins, B Jr, Richards, J H, & Gardner, D E: Enhancement of experimental respiratory infection following nickel inhalation. *Environ Res* 20 (1979) 33-42.
4. Andersen, I, Torjussen, W & Zachariassen, H: Analysis for nickel in plasma and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry, with sample preparation by protein precipitation. *Clin Chem* 24 (1978) 1198-1202.
5. Al-Shamma, K J, Hewitt, P J & Hicks, R: The elimination and distribution of components of welding fumes from lung deposits in the guinea pig. *Ann Occup Hyg* 22 (1979) 33-41.
6. Bernacki, E J, Parsons, G E, Roy, B R, Mikac-Devic, M, Kennedy, C D & Sunderman, F W Jr: Urine nickel concentrations in nickel exposed workers. *Ann Clin Lab Sci* 8 (1978) 184-189.
7. Bernacki, E J, Parsons G E & Sunderman, F W Jr: Investigation of exposure to nickel and lung cancer mortality. *Ann Clin Lab Sci* 8 (1978) 190-194.
8. Bingham, E, Barkley, W, Zerwas, M, Stemmer, K & Taylor, P: Responses of alveolar macrophages to metals. *Arch Environ Health* 25 (1972) 406-414.
9. Blomberg, M, Hellsten, E, Henriksson-Enflo, A, Sundbom, M & Vokac, H: Nickel. University of Stockholm. Inst. of Physics, USIP Report 77-07, Stockholm 1977.
10. Burges, D C L: Mortality study of nickel platers. *Nickel Toxicology*, Ed. Brown S S & Sunderman F W Jr. Academic Press, London 1980, pp 15-18.
11. Camner, P, Johnson, A & Lungborg, M: Alveolar macrophages in rabbits exposed to nickel. *Environ Res* 16 (1978) 226-235.
12. Catalanatto, F A & Sunderman, F W Jr: Nickel concentrations in human parotid saliva. *Ann Clin Lab Sci* 7 (1977) 146-151.
13. *Chemical Diagnosis of Disease*. Ed. S S Brown, F L Mitchell & D S Young. Elsevier 1979, p. 1025.
14. Christensen, O B: Rekommendationer för att minska nickel intaget hos nickelallergiska patienter. *Läkartidningen* 76 (1979) 2470-2474.
15. Christian, R T, Nelson, J B, Cody, T E, Larson, E & Bingham, E: Coal workers pneumoconiosis: In vitro study of the chemical composition and particle size as causes of the toxic effects of coal. *Environ Res* 20 (1979) 358-365.
16. Clary, J J: Nickel chloride - induced metabolic changes in the rat and guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol* 31 (1975) 55-65.
17. Costa, M & Mollenhauer, H H: Carcinogenic activity of particular nickel compounds is proportional to their cellular uptake. *Science* 209 (1980) 515-517.
18. Decsy, M I & Sunderman, F W Jr: Binding of ^{63}Ni to rabbit serum, α_2 -macroglobulin in vivo and in vitro. *Bio inorganic Chem* 3 (1974) 95-105.
19. Doll, R, Mathews, J D & Morgan, L G: Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers. A reassessment of the period of risk. *Brit J Ind Med* 34 (1977) 102-105.
20. Doll, R, Morgan, L G & Speizer, F: Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers. *Brit J Cancer* 24 (1970) 623-632.
21. Figoni, R A & Treagan, L: Inhibitory effect of nickel and chromium upon antibody response of rats to immunization with T-1 Phage. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 11 (1975) 335-338.
22. Goldbold & Tompkins: A long-term mortality study of workers occupationally exposed to metallic nickel at the Oak Ridge Gaseous Diffusion plant. *J Occup Med* 21 (1979) 799-805.
23. Goyer, R A & Mehlman, M A: Advances in modern toxicology, Vol.2. *Toxicology of Trace elements*. John Wiley & Sons, New York 1977.
24. Graham, J A, Miller, F J, Daniels, M J, Payne, E A & Gardner, D E: Influence of cadmium, nickel and chromium on primary immunity in mice. *Environ Res* 16 (1978) 77-87.

25. Hadley, J G, Gardner, D E, Coffin, D L & Menzel, D B: Inhibition of antibody-mediated rosette formation by alveolar macrophages asensitive assay for metal toxicity. *J Reticuloendothel Soc* 22 (1977) 417-425.
26. Hohnadel, D C, Sunderman, F W Jr, Nechay, M W & McNeely, M D: Atomic absorption spectrometry of nickel, copper, zinc and lead in sweat collected from healthy subjects during sauna bathing. *Clin Chem* 19 (1973) 1288-1292.
27. Hopfer, S M, Sunderman, F W Jr, Frederickson, T N & Morse, E E: Increased serum erythropoietin activity in rats following intrarenal injection of nickel subsulfide. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 23 (1979) 155-165.
28. Hopfer, S M, Sunderman, F W Jr, Frederickson, T N & Morse, E E: Nickel-induced erythrocytosis: Efficacy of nickel compounds and susceptibilities of rat strains. *Ann Clin Lab Sci* 8 (1978) 396-402.
29. Hopfer, S M & Sunderman, F W Jr. Manganese inhibition of nickel subsulfide induction of erythrocytosis in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 19 (1978) 337-345.
30. Høgetveit, A C & Barton, R TH: Preventive health program for nickel workers. *J Occup Med* 18 (1976) 805-808.
31. Høgetveit, A C, Barton, R TH & Kostøl, C O: Plasma nickel as a primary index of exposure in nickel refining. *Ann Occup Hyg* 21 (1978) 113-120.
32. Høgetveit, A C, Barton, R T & Andersen, I: Variations of nickel in plasma and urine during the work period. *J Occup Med* 22 (1980) 597-600.
33. IARCH monographs of the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. *Nickel & Nickel compounds* 11 (1976) 75-112.
34. Jarstrand, C, Lundborg, M, Wiernic, & Camner, P: Alveolar macrophage function in nickel dust exposed rabbits. *Toxicology* 11 (1978) 353-358.
35. Kirchgessner general ed.: Trace element metabolism in man and animals - 3. Proceedings of the Third International Symposium. Freising, Fed Rep of Germany, July 1977.

36. Kreyberg, L.: Lung cancer in workers in a nickel refinery. *Brit J Ind Med.* 35 (1978) 109-116.
37. Kaaber, K, Veien, N K & Tjell, J C: Chronic nickel eczema treated with low nickel diet. Abstract of scientific papers. Kristiansand Conference on nickel toxicology. *Ann Clin Lab Sci* 8 (1978) 495-505.
38. Lessard, R, Reed, D, Maheux, B & Lambert, J: Lung cancer in New Caledonia, a nickel smelting island. *J Occup Med* 20 (1978) 815-817.
39. Lucassen, M & Sarkar, B: Nickel (II) - binding constituent of human blood serum. *J Toxicol Environ Health* 5 (1979) 897-905.
40. Lu, C-C, Matsumoto, N & Iijma, S: Teratogenic effects of nickel chloride on embryonic mice and its transfer to embryonic mice. *Teratology* 19 (1979) 137-142.
41. Mastromatteo, E: Nickel: A review of its occupational health aspects. *J Occup Med* 9 (1967) 127-136.
42. Mathur, A K, Diksmith, T S S & Tandon, S K: Distribution of nickel and cytogenetic changes in poisoned rats. *Toxicology* 10 (1978) 105-113.
43. McNeely, M D, Sunfrtmsn, F W Jr, Nechay, M W & Levine, H: Abnormal concentrations of nickel in serum in cases of myocardial infarction, burn, hepatic cirrhosis and uremia. *Clin Chem* 17 (1971) 1123.
44. Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants. Nickel. National Academy of Science, Washington D.C. 1975.
45. NIOSH Criteria for a recommended standard, occupational exposure to inorganic Nickel, No 77-164 (1977).
46. Nishimura, M & Umeda, M: Induction of chromosomal aberrations in cultivated mammalian cells by nickel compounds. *Mutation Research* 68 (1979) 337-349.
47. Norseth, T & Piscator, M: Handbook on the toxicology of metals by L. Friberg et al., Chapter 32, Nickel. Elsevier, 1979.
48. Oskarson, A & Tjälve, H: An autoradiographic study on the distribution of $^{63}\text{NiCl}_2$ in mice. *Ann Clin Lab Sci* 9 (1979) 47-59.

49. Onkelinx, C, Becker, J & Sunderman, F W Jr: Compartmental analysis of the metabolism of ^{63}Ni (II) in rats and rabbits. *Res Commun Chem Path Pharmacol* 6 (1973) 664-676.
50. Onkelinx, C & Sunderman, F W Jr. Mathematical modelling of nickel (II) metabolism in "Nickel in the Environment" Ed J. Nriagu. John Wiley, New York 1980.
51. Pedersen, E, Høgetveit, A C & Andersen, A: Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 12 (1973) 32-41.
52. Pedersen, E, Andersen, Aa & Høgetveit, A: Second study of the incidence and mortality of cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery. *Ann Clin Lab Sci* 8 (1978) 503-504.
53. Peltonen, L: Nickel sensitivity in the general population. *Contact Dermatitis* 5 (1979) 27-32.
54. Rubanyi, G & Kovach, A G B: Possible mechanism of coronary vasoconstriction induced by release of endogenous nickel. "Nickel Toxicology", ed. Brown, S S & Sunderman, F W Jr. Academic Press, London 1980, p. 141-144.
55. Smith, J C & Hackley, B: Distribution and excretion of nickel -63 administered intravenously to rats. *J Nutr* 95 (1978) 541-546.
56. Stern, R M: A chemical, physical and mutagenic assay of welding fume. *The Danish Welding Institute Pub.* 79. 45. (1979).
57. Sunderman, F W Jr: The current status of nickel carcinogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 3 (1973) 156-180.
58. Sunderman, F W Jr: A review of the metabolism and toxicology of nickel. *Ann Clin Lab Sci* 5 (1977) 377-398.
59. Sunderman, F W Jr: Carcinogenic effects of metals. *Fed Proc Fed Am Soc Exp Biol* 37 (1978) 40-46.
60. Sunderman, F W Jr, Shen, S K, Mitchell, J M, Allpass, P R & Damjanov, I: Embryotoxicity and fetal toxicity of nickel in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 43 (1978) 381-390.

61. Sunderman, F W Jr: Analytical biochemistry of nickel. *Pure Appl Chem* 52 (1980) 527-544.
62. Sunderman, F W Jr: Recent research on nickel carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 52 (1980) 527-544.
63. Sunderman, F E Jr: Carcinogenicity and anticarcinogenicity of metal compounds. *Environmental Carcinogenesis*. Eds.: Emmolog, P & Kriek, E. Elsevier/North Holland Press, New York (in press).
64. Tola, S, Kilpio, J & Virtamo, M: Urinary and plasma concentrations of nickel as indicators of exposure to nickel in an electro plating shop. *J Occup Med* 21 (1979) 184-188.
65. Torjussen, W: Rhinoscopic findings in nickel workers, with special emphasis on the influence of nickel exposure and smoking habits. *Acta Oto-Laryngol* 88 (1979) 279-288.
66. Torjussen, W & Andersen, I: Nickel concentration in nasal mucosa, plasma and urine in active and retired nickel workers. *Ann Clin Lab Sci* 9 (1979) 289-298.
67. Torjussen, W, Haug, F M S, Olsen, A & Andersen, I: Topochemistry of trace metals in nasal mucosa. Potentialities of some histochemical methods and energy dispersive X-ray microanalysis. *Acta Histochem* 73 (1978) 11-25.
68. Torjussen, W, Solberg, L A & Høgetveit, A C: Histopathological changes of nasal mucosa in active and retired nickel workers. *Brit J Cancer* (40) (1979) 568-580.
69. Tossavainen, A, Nurminen, M, Mutabeb, P & Tola, S: Application of mathematical modelling for assessing the biological half times of chromium and nickel in field studies. *Brit J Ind Med* 37 (1980) 285-291.
70. Venugopal, B & Lúchey, T D: Metal toxicity in mammals, Vol. 2. Plenum Press, New York, 1978.
71. Yarity, T & Nettesheim, P: Carcinogenicity of nickel subsulphide for respiratory tract mucosa. *Cancer Res* 38 (1978) 3240-3145.

APPENDIX I:

Liste over anbefalte, høyeste akseptable verdi for nikkel i luft i forskjellige land (som Ni):

Land	Angivelse	mg/m ³	År	Anm.	Ref.
Belgia	Produksjon	-		K	
	Oksyder og sulfider	1	1974		7
Danmark	Nikkel, metall, tungt oppløselige forbindelser (betraktet som Ni)	1			
	Nikkel forb. oppl.	0,1	1981		2
Finland	Metall og løselige forbindelser	1			4
	Oksyder og sulfider	1	1972		7
Italia	Salter	0,1	1975	K	7
Japan	-	1	1975		7
Jugoslavia	Salter	0,5	1971		7
Norge	Nikkel og tungtløselige forbindelser	1			
	Nikkel og nikkelforbindelser (som Ni)	0,1	1981		1
Sovjetunionen	Nickeloxidul (som Ni)	0,5	1978	A	9
	Nickeloxidhydrat Ni ₂ O ₃ , H ₂ O	0,5		A	
	Nickelsulfid	0,5		A	
	Nickelsalter som hydroaerosoler	0,005		A	
Sverige	Metall	0,5	1982	S	3
	Nikkelforeninger (oksyd, karbonat og løselige salter)	0,1		KS	
	Trinikkel disulfid	0,01		KS	

(APPENDIX I, forts.)

Land	Angivelse	mg/m ³	År	Anm.	Ref.
Tyske demokratiske republikk	Metall		1973		7
Tyske forbundsrepublikk	Nikkel i form av respirabelt støv av nikkelmetall, nikkel-sulfid og sulfidisk malm, nikkeloksyd og nikkelkarbonat, slik det foreligger ved fremstilling av viderearbeiding. Som humant kreftfremkallende	-	1980		5
USA	(ACGIH) nikkelmetall	1			
	Nikkelløselige forbindelser	0,1			
	Nikkel, sulfid-røsting, røk og støv	1	1981	K	8
	NIOSH. Elementært nikkel og alle forbindelser utenom organiske nikkelforbindelser	0,015			6

H = Hudeffekter

K = Kreftfremkallende

S = Sensibiliserende

A = Aerosol

LITTERATURFORTEGNELSE APPENDIX I

- 1 Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfære, august 1978. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo (1981).
- 2 Arbejdstilsynets Liste over Hygiejniske gränsvärdier, Bilag Pub. nr. 62. Arbejdstilsynet, København (1981).
- 3 Hygieniska gränsvärden. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling, AFS 1981:8. Liber Tryck Stockholm 1981.
- 4 Työpaikan ilman epäpuhtauksien enimmäispitoisuus. Social- och Hälsovårdsministeriet, Helsingfors (1977).
- 5 Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1980, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1980).
- 6 NIOSH Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to nickel. U.S. Dep. Health, Education and Welfare. NIOSH Pub. 77-164 (1977).
- 7 Occupational exposure limits for airborne toxic substances. ILO, Occupational Safety and Health, Series No 37, Geneva (1977).
- 8 Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom. Environment with intended changes for 1981, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).
- 9 Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub - Reinhalt Luft 392 (1979) 56-62.

APPENDIX II:

PRØVETAKING OG ANALYSEMETODE

a. Metode for prøvetaking og luft for nikkelbestemmelse

Oppsamling av luftprøve fra innåndingssonen bør skje ved bruk av personbåren prøvetaker. Støvet kan samles opp på filter av type 37 mm cellulose-blandet esteremembran med en 0,8 µm porestørrelse. Filterholderen tilkoples en bærbar, batteridrevet vakuumpumpe med kapasitet på 2,0 l/min. Ved prøvetakingen bør det følge et blindfilter med hver serie som analyseres (1).

b. Analytisk metode for luftbåren nikkel

Støvpartiklene som er samlet opp på filtene, foraskes med salpetersyre, eller annen syreopplutningsprosedyre benyttes, avhengig av støvtype (1).

Nikkelinnholdet i oppløsningene bestemmes atomabsorpsjonsspektrofotometrisk etter standardprosedyre for den instrumentering som benyttes.

Konsentrasjon kan beregnes ved å bruke eksterne standarder.

Resultatet angis i mg/m³. Om prøvene inneholder store mengder av andre tungmetaller, bør intern standardprosedyre benyttes.

c. Analyse av nikkel i urin

Nikkel i urin kan bestemmes ved atomabsorpsjon spektrofotometrisk ved at en alekvot av urinprøvene foraskes med syrer, pH-justeres til 2,5 og nikkelet ekstraheres med ammoniumpyrrolidindithiokarbamat (APDC) over i vannmettet metylisobutylketon (MIBK).

Nikkelmengden analyseres ved angitte flammebetingelser for analyse av metaller i MIBK. Konsentrasjon av nikkel regnes ut fra nikkelstandarder i MIBK etter samme abstraksjonsprosedyre som for urinprøvene. For bestemmelse av normalverdier er analyse av APDC-MIBK ekstraktet med elektrotermisk atomabsorpsjonsteknikk bedre egnet (2), da deteksjonsgrensen er minst 100 ganger lavere enn flammebestemmelse.

Elektrotermisk atomabsorpsjonsteknikk kan benyttes til direkte analyse av nikkel i fortynnet urinprøve. Det må benyttes bakgrunnskorreksjon, og konsentrasjon bestemmes ut fra indre standarder.

LITTERATURFÖRTEGNELSE APPENDIX II

- 1 NIOSH Manual of Analytical Methods 2. ed. No 77-157, Cincinnati, USA, 1977.
- 2 Ader, D & Stoeppler, M: Radiochemical and methological Studies on the Recovery and Analysis of Nickel in Urine.
J Anal Tox 1 (1977) 252-260.

INSTRUKTION FÖR FÖRFATTARE

INNEHÅLL

I Arbete och Hälsa publiceras arbeten som utförts vid arbetarskyddsstyrelsen eller under medverkan av personal vid arbetarskyddsstyrelsen samt arbeten som utförts på uppdrag av arbetarskyddsstyrelsen. Innehållet skall i första hand bestå av vetenskapliga originalarbeten, men även litteraturoversikter och liknande accepteras, om så anses befogat.

Språket i Arbete och Hälsa är svenska. I undantagsfall kan publicering på annat språk beviljas, om särskilda omständigheter föreligger.

MANUSKRIFT

Manuskripten maskinskrivs på A 4-papper med ca 2 cm vänster- och 2 1/2 högermarginaler, lämpligen med 1 1/2 kuggs radavstånd. Observera att manuskriptet kommer att återges i faksimile, d v s i samma skick som det utskrivits. Sidor med udda nummer numreras i övre högra hörnet, sidor med jämna nummer i övre vänstra hörnet. Manuskriptet inleds med ett titelblad, som på mitten upptar titeln (med versaler) och därunder författarnamnen. I övre vänstra hörnet skrivs Arbete och Hälsa, följt av årtal och löpnummer, t ex 1979:15. Detta nummer utsätts efter uppgift från informationssektionen (ADI), arbetarskyddsstyrelsen, tel 08-730 90 00.

På sid 3 skrivs där så är lämpligt ett kort förord som redogör för varför och hur arbetet utförts, t ex om det ingår i ett större projekt. I förordet bör även omnämnas personer som deltagit i arbetet utan att stå som medförfattare. Om många namn måste uppräknas, kan de förtecknas på sid 2 som eljest är tom. Förordet undertecknas av projektledaren/enhets- eller sektionschefen. På sid 4 bör innehållsförteckningen skrivas om inte manuskriptet är mycket kort.

SAMMANFATTNING

Sammanfattningar på svenska och engelska (English summary) skrivs efter texten. De bör omfatta högst ca en sida var och inledas med arbetets titel och författare samt löpnummer och uppgifter om sidantal, t ex Arbete och Hälsa 1980:5, sid 1-34. Efter texten utsätts nyckelord på svenska resp engelska (högst 10 per artikel).

LITTERATURREFERENSER

Litteraturreferenser sätts under denna rubrik efter sammanfattningarna och anges enligt följande:

1. AXELSON, O., SUNDELL, L. Mining, lung cancer and smoking. Scand. J. Work Environ. & Health, 4(1978), 46-52.
2. BIRMINGHAM, D. J. Occupational dermatoses. In: CLAYTON, G. D. and CLAYTON, F. E. (Eds), PATTY'S Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Ed, Vol 1, pp 203-235. John Wiley & Sons, New York 1978.

Referenslistan uppställs alfabetiskt med nummer i ordningsföljd.

Referenser anges i texten genom referenssiffran inom parentes.

Opublicerade data upptas ej i referenslistan utan i texten enligt: Pettersson (opubl 1975).

Förkortningar av tidskrifter anges enligt Index Medicus (=ISO-standard 833-1974 (E)).

Om originalartikeln ej varit tillgänglig för författaren kan istället någon referattidskrift citeras.

För artiklar som ej är skrivna på nordiskt språk eller engelska, tyska eller franska, anges i stället titeln på engelska med angivande av originalspråk enligt följande:

3. DAUTOV, F. F. Hygienic evaluation of air pollution with benzo(a)pyrene and toxic substances in the production of high-pressure polyethylene and organic peroxides. (Original på ryska). Gigiena Truda 22 (1978), h.2, sid 1-4.

Formuleringen av titeln bör tas från artikelns engelska sammanfattning om sådan finns, annars ur lämplig referattidskrift, t ex Chemical Abstracts.

FIGURER

Figurer inritas antingen i texten eller på separata sidor, vilkas plats anges genom sidans nummer. Figurerna numreras i följd och förses med text, som förklarar innehållet i figuren oberoende av texten i övrigt.

TABELLER

Tabell numreras löpande och förses med text, som förklarar tabellens innehåll. Samma data bör ej återges både i tabell- och figurform.

REDAKTÖR: Professor Irma Åstrand, arbetarskyddsstyrelsen, 171 84 SOLNA, tel 08-730 90 00.

REDAKTIONSKOMMITTE: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson, Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarsson, Jan E Wahlberg.