

- 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. Benzen.
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.  
13. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning.
10. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
19. Epiklorhydrin.
11. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
20. Benzen.
12. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
21. Metylkloroform (1,1,1-triklorethan).
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
22. Zink.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
23. MCPA [4-klor-2-metylfenoxi-ättiksyra].
15. **Axel Ahlmark och Lars Gerhardsson:**  
Silikosen i Sverige sedan 1930.
16. **Francesco Gamberale, Jan-Erik Hansson, Bengt Jonsson, Åsa Kilbom och Ann-Sofie Ljungberg:**  
Människans tolerans för lyft- och bärarbete.
17. **William J. Nicholson:**  
Criteria document for swedish occupational standards: Asbestos and Inorganic Fibers.
18. **Christer Edling:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Lustgas.
19. Underlag för hygieniska gränsvärden.
20. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
21. Scientific basis for swedish occupational standards.
22. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
24. Organisk arsenik (utom arsenikväte).
23. **Bengt Sjögren, Marianne Håkansson, Ester Randma och Åke Swensson:**  
Arbetsmiljöproblem vid svetsning.  
18. Akuta effekter vid svetsning med MAG i omålat och målat stål, och med belagda elektroder i omålat stål.
24. **Mats Hagberg:**  
On evaluation of local muscular load and fatigue by electromyography.
25. **Ulf Ulfvarson, Björn Bergström, Bengt-Olov Hallberg och Ulf Hallne:**  
Arbetsmiljöproblem vid svetsning.  
17. Luftföroreningar vid gasskärning i grundmålad grovplåt.
26. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
25. Mineralull
27. **Bengt Sjögren, Göran Hedenstierna och Ester Randma:**  
Undersökning av lungfunktion och halter av alfa<sub>1</sub>-antitrypsin och IgE hos personer exponerade för pankreaszymer.
28. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
26. Nickel
29. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
27. Kadmium.
- 1982: 1. **Ingvar Holmér och Jan Sundell:**  
Arbete i kallt klimat.
2. **Francesco Gamberale, Mikael Goldstein, Anders Kjellberg, Ludwig Liszka och Per Löfstedt:**  
Upplevd styrka och störningsgrad hos buller med lågfrekventa komponenter.
3. **Anders Carlsson:**  
Uptake, distribution and elimination of methylene chloride and toluene.
4. **Carl-Gustaf Elinder:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Aluminium.
5. **Ulf Ulfvarson och Svante Wold:**  
Gruppering med datorprogrammet Clustan av luftföroreningskoncentrationsdata från svetsning.
6. **S. Lundberg:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 28. Dioxan.
7. **Christer Hogstedt:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:  
29. Etylenoxid
8. Underlag för hygieniska gränsvärden. 2.
9. Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. II.

## NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

40.

DIHYDROGENSULFID

Heikki Savolainen

Helsingfors, oktober 1982

ISBN 91-7464-150-6  
ISSN 0346-7821

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

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

Arbetskyddsstyrelsen, 171 84 Solna

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Børge Fallentin	Arbejds miljøinstituttet København
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Thorkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Íslands Universitetet, Reykjavík
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet København
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Ulf Ulfvarson	Arbetsmedicinska avdelningen Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättningen för arbetet är 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 yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte

utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

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

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen.

Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

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

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

Värdering av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av Heikki Savolainen, MKD, Institutet för Arbetshygien, Helsingfors.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 31.3.1982 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	Sid
BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	7
TOXIKOLOGI	8
1. METABOLISK MODELL	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Lungor	8
1.1.2. Mag-tarmkanal	8
1.1.3. Hud	8
1.2. Distribution	8
1.3. Biotransformation	8
1.4. Eliminering	9
1.4.1. Lungor	9
1.4.2. Njurar	9
1.4.3. Mag-tarmkanal	9
1.5. Halveringstid	9
1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen	9
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	10
3. ORGANEFFEKTER	10
3.1. Hud och slemhinnor	10
3.2. Andningsorgan	11
3.3. Lever	11
3.4. Njurar	11
3.5. Blod och blodbildande organ	11
3.6. Mag-tarmkanal	11
3.7. Hjärta och blodkärl	12
3.8. Centrala nervsystemet	12
3.9. Perifera nervsystemet	14
3.10. Reproduktionsorgan	14
3.11. Foster	14
4. ALLERGI	14
4.1. Hud	14
4.2. Andningsorgan	14
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	14
5.1. Mutationer i modellsystem	14

5.2.	Kromosomskador	14
6.	KANCEROGENA EFFEKTER	15
7.	EXPONERINGSINDIKATORER	15
7.1.	Halter i luft	15
7.2.	Biologiska indikatorer	15
8.	SAMBAND MELLAN EXPONERING OCH EFFEKTER	15
9.	FORSKNINGSBEHOV	16
10.	DISKUSSION	17
11.	SAMMANFATTNING	17
12.	SUMMARY	18
13.	LITTERATURFÖRTECKNING	19
APPENDIX I.	Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft	24
APPENDIX II.	Analysmetoder	27

## BAKGRUND

Dihydrogensulfid förekommer i kol, naturgas, råolja, vulkaniska gaser, i svavelkällor och svavelsjöar. Det är en slutprodukt av anaerobt sönderfall av svavelhaltigt organiskt material. Dihydrogensulfid bildas även av tarmkanalens bakterier. Industriellt bildas dihydrogensulfid vid kemisk kokning av cellulosa, vid koksning och framställning av gas ur stenkol. Till övriga betydande industriella källor hör framställningen av viskosfibrer (rayon) och slutligen, dihydrogensulfid bildas och blir en exponeringsrisk vid användning av mekaniska flytutgödslingsanläggningar i ladugårdar.

## FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn	dihydrogensulfid
CAS-nummer	7783-06-4
Synonymer	svavelväte, vätesulfid
Molekylformel	H <sub>2</sub> S
Strukturformel	H-S-H
Allmänna egenskaper	färglös, lättantändlig gas med en typisk lukt av ruttna ägg
Molekylvikt	34,09
Smältpunkt	-85,6°C
Kokpunkt	-60,8°C
Undre explosionsgräns	4,3 % (vol/vol)
Övre explosionsgräns	46 % (vol/vol)
Relativ gastäthet	1,19 (luft = 1)
Ångtryck	187,5 kPa (20°C)
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 1,5 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,670 ppm

## TOXIKOLOGI

## 1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

1.1.1. Lungor. Exakta siffror över proportionen av den inhale-  
rade dihydrogensulfidgas som absorberas i lungorna saknas. Den  
absorberade andelen torde vara betydande på basen av de låga  
letala halterna. Dihydrogensulfid dissocieras vid fysiologiska  
pH-värden till hydrogensulfidanjon, som synes vara den form  
dihydrogensulfid absorberas i (50).

1.1.2. Mag-tarmkanal. Absorptionsfaktorn i hela mag-tarmkanalen  
är okänd. Emellertid kan typisk dihydrogensulfidförgiftning  
åstadkommas genom infusion av lösliga sulfidsalter i mag-tarm-  
kanalen.

1.1.3. Hud. Dihydrogensulfidgas penetrerar ej hud i betydande  
mängd (48).

1.2. Distribution

Parenteralt administrerad radioaktiv natriumsulfid koncentreras  
i levern, medan mindre mängder påträffas i njurarna och lungorna  
(50). Sulfidhalter i blod mellan 1,7 och 3,75 mg/l har uppmätts  
i fem fall av letal sulfidförgiftning (29), vilket är jämförbart  
med en akut letal lufthalt på 750 - 1400 mg/m<sup>3</sup> eller större  
(Tabell 1). Under överlevnadstiden efter förgiftningen påverkas  
blodsulfidhalten genom att metabolismen av sulfidanionen pågår.  
Detta leder till att hänvisningen till lufthalterna bara är  
relativ. Noggranna mätningar från andra organ saknas.

1.3. Biotransformation

Svavelvätets anjon oxideras av ett sulfidoxidassystem i lever  
och njurar till ickeflyktiga produkter (44) huvudsakligen tio-

sulfat (42) och sulfat (50). Tiol-S-metyltransferassystemet i  
mag-tarmkanalens slemhinnor är en alternativ metabolisk deakti-  
veringsrutt, som kan detoxifiera dihydrogensulfid i mag-tarm-  
kanalen (45).

1.4. Eliminering

1.4.1. Lungor. Inga flyktiga metaboliter påträffades i utand-  
ningsluften från möss, vilka tillförts natriumsulfid intraperi-  
tonealt (41).

1.4.2. Njuror. Efter peroral administration av natrium<sup>35</sup>S-  
sulfid påträffades 50 % av dosen som sulfat i urinen efter 24  
h (9).

1.4.3. Mag-tarmkanal. Vid parenteral administrering fann man  
90 % av dosen i avföring (17 %) och urin (74 %) inom sex dagar  
(9).

1.5. Halveringstid

Elimineringshastigheten för dihydrogensulfid har inte rapporte-  
rats i litteraturen. På basen av infusionsexperimenten med  
sulfid till mag-tarmkanalen (9) och tillfrisknandet av förgif-  
tade människor (8), torde den primära halveringstiden  $t_{1/2}$   
variera från 60 min till några timmar. Å andra sidan torde de  
sulfidanjoner vilka bundits vid hemokrommolekylerna i mitokond-  
rierna dissociera långsammare (33) vilket förlänger oxidations-  
förloppet. Detta kan vara en indikation på att avtagandet av  
sulfidhalten i blod inte återspeglar förändringar i vävnads-  
regionerna.

1.6. Faktorer som påverkar den metaboliska modellen

Förbehandling med etanol ökade i hög grad dihydrogensulfid-toxi-  
citet hos hanråttor (5). Man känner inte till någon mekanism för  
denna effekt och speciellt finns det ingen kännedom om etanol

inhiberar hydrogensulfidanjonens eliminering.

## 2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Den avgörande toxikologiska inverkan på cellnivå i hjärnan är hämmandet av cytokromoxidasaktivitet i slutet av mitokondriernas respirationskedja (33).  $K_i$  för det isolerade oxidaset är  $3 \times 10^{-7}$  M och oxygen konkurrerar inte vid bindningen till ferrihem i cytokrom  $a_3$  i oxidaskomplexet (12). Sulfidanjonen hämmar också cytokrom c's funktion genom att bindas till dess ferriform (12). Den reagerar inte med hemoglobinet hemin och sulfometylhämoglobin bildas inte i betydande mängder (50). Cytokrom  $aa_3$ -hydrogensulfidkomplexet dissocieras långsamt vilket visas av att dissociationen är av lägre storleksordning än associationsgraden (33). Hämmandet av energimetabolismen medför flera konsekvenser, av vilka en är hämningen av makromolekylsyntesen. Man bör notera, att en aktiv nedbrytning av protein kräver energi (37).

Till de hypoxiska konsekvenserna av störda mitokondriefunktioner hör även flera sekundära förändringar i celler med stort energi-behov. En av dessa sekundära mekanismer är paradoxalt nog peroxidation (för översikt se 14). Denna torde kunna öka på grund av det faktum att katalas, vilket är ett skyddsenzym mot hydro-genperoxid, också hämmas av dihydrogensulfid (39).

## 3. ORGANEFFEKTER

### 3.1. Hud och slemhinnor

Sulfidjonen och hydrogensulfidanjonen är starka baser, irritation av hud kan alltså väntas om saltlösningar av dessa appliceras på huden. Irritation i ögonens bindehinnor upplevs tidigt och blir mycket kraftigt vid exponeringen under 1 tim för 75 mg dihydrogensulfid/m<sup>3</sup> (31,48). Man har rapporterat, att detta uppkommer lättare i fuktig atmosfär. Dihydrogensulfid verkar bedövande på bindehinnans känselnerv, nedsätter därför smärtupplevelsen i ett tidigt skede av en exponering varigenom

skadorna kan bli större (35).

### 3.2. Andningsorgan

Dihydrogensulfidgas förorsakar lungödem vid en halt på 450 - 750 mg/m<sup>3</sup> (16) och andningstillstånd uppkommer vid halter högre än 750 mg/m<sup>3</sup> (16). Omedelbar andningsförlamande verkan via centrala nervsystemet förorsakas av halter högre än 1400 mg/m<sup>3</sup> (16).

### 3.3. Lever

Tymolturbiditeten ökade hos kaniner, som exponerats för 0,1 mg/m<sup>3</sup> 1 h dagligen under 14 på varandra följande dagar (22). Ingen morfologisk undersökning av levercellerna utfördes.

### 3.4. Njuror

Akut och kortvarig njurskada indikerad av förhöjd mängd av icke-proteint nitrogen i blodet har beskrivits i ett allvarligt förgiftningsfall med medvetlöshet (18). Inga morfologiska undersökningsresultat över njureffekter har rapporterats.

### 3.5. Blod och blodbildande organ

Blodskador till följd av exponeringen för dihydrogensulfid har inte rapporterats hos människa. Hos råttor exponerade för 42 mg dihydrogensulfid/m<sup>3</sup> under 90 dagar har man funnit en ökning i antalet retikulocyter och en ökning av blodkropparnas medelvolym (36). En minskning av leukocyter och en ökning av lymfocyter har konstaterats hos kaniner, som exponerats för 150 mg/m<sup>3</sup> i 4 månader, 0,5 h dagligen (44). Exponering *in vitro* av humant serum för dihydrogensulfid minskade halten av ceruloplasmin (22).

### 3.6. Mag-tarmkanal

Uppgifter saknas.

### 3.7. Hjärta och blodkärl

Vid injektion i öronven på kanin av en vattenlösning av dihydrogensulfid, 265 mg/l, förlängdes diastole och sjönk pulsfrekvensen (38). På EKG förstörades till en början T-vågen men minskade senare och försvann ibland helt (38) men återkom ofta efter 30 - 40 sekunder. Inverkan på pulsfrekvensen med förlångsamning har senare bekräftats vid intravenös tillförsel av 0,5 - 10 mg/kg till andra däggdjur (20). I fallbeskrivningar har vid allvarliga akuta förgiftningar beskrivits avfläckning av T-vågen (17,18,19). Effekterna synes vara reversibla (40).

### 3.8. Centrala nervsystemet

Inhalation av dihydrogensulfid i koncentrationer om 700 - 1400 mg/m<sup>3</sup> ger till en början stimulering av CNS som når ett stadium med allmänna konvulsioner. Detta stadium följes sedan av kollaps och andningsstillestånd (16). Vid lufthalter högre än 1400 mg/m<sup>3</sup> kommer kollaps och andningsförlamning mycket snabbt/momentant (16).

Vid sektion efter akut förgiftning kan en grönaktig missfärgning av CNS iaktas (6). Denna tvättas dock ur inom 90 tim om hjärnan hålles i formalinlösning (1a). Vid mikroskopisk undersökning har påvisats ödem, degeneration och nekroser i cortex och basala ganglier både vid akuta humanförgiftningar och i djurförsök (6, 24,27,46).

Även icke-dödliga förgiftningar kan ge skador på CNS. En rhesus-apa som exponerats för 750 mg/m<sup>3</sup> under 25 min och tre dagar senare under 17 min för samma koncentration, konstaterades vid sektion 5 dagar därefter ha nekroser i cortex occipitale, nekros och glios i basala ganglier och minskat antal Purkinjæceller i lillhjärnan (27). I ett försök med möss, som exponerades under 2 tim för 150 mg dihydrogensulfid/m<sup>3</sup>, hade under 48 tim efter exponeringen nedsatt proteinsyntes i hjärnan vilket hade normaliserats efter 72 tim (11). Upprepade exponeringar för 150 mg/m<sup>3</sup>

med 4 dagars intervall medförde progredierande sänkning av cyto-kromoxidasaktiviteten i hjärnan och hämning av proteinsyntesen (37).

I fall av akut förgiftning, även allvarlig sådan, är utsikterna för tillfrisknande goda om andningsfunktionen kan upprätthållas. Av 221 förgiftningsfall, som kom till sjukhus för behandling, avled 62 efter intagningen. Trots en mycket hög frekvens av olika neurologiska symtom vid intagningen konstaterades inga bestående skador (8). I flera fallbeskrivningar redovisas å andra sidan en rad bestående neurasteniska symtom efter genomgången allvarlig förgiftning: amnesi (19), permanent lätt yrsel (18) huvudvärk, trötthet, irritabilitet, försämrat minne och ångestkänslor (2). Dessa effekter har ansetts snarare vara en följd av histotoxisk hypoxi än av försämrad ventilation och därav följande hypoxi (50).

Luktgränsen anges med betydande variationer, 0,0007 - 0,2 mg/m<sup>3</sup>, i olika undersökningar (1,25,43,47,48). Dihydrogensulfid verkar hämmande på luktsinnet och luktförnimmelsen avtar under pågående exponering, snabbare ju högre exponeringen är. Vid lufthalter om 210 - 350 mg/m<sup>3</sup> anges luktförnimmelsen helt kunna försvinna (2).

Odören, lukt av ruttna ägg, anges obehaglig vid koncentrationer om 4 - 7 mg/m<sup>3</sup> (48). Redan vid exponering för sådana låga halter i luften har olika neurasteniska symtom påvisats i större frekvens hos de exponerade än i en kontrollgrupp (2,35). Det är svårt att värdera obehagsupplevelsen av odören då värderingen är i hög grad beroende av kulturell och social tradition (26).

En arbetsgrupp, som nyligen tillsatts av WHO (1980) har kommit till slutsatsen att exponering för en genomsnittskoncentration om 0,007 mg/m<sup>3</sup> under 30 min i de flesta fall inte orsakar några obehag (51). Kvarstående överkänslighet för dihydrogensulfidlukter är en känd klinisk effekt av akut dihydrogensulfidförgiftning (2).

### 3.9. Perifera nervsystemet

Två av 320 patienter intagna på sjukhus på grund av akut dihydrogensulfidförgiftning av varierande svårighetsgrad i Poza Rica, Mexico, hade neuritis acustica (30). Kännedom om effekter på övriga perifera nerver saknas. Typen av neuritis acustica är inte känd.

### 3.10. Reproduktionsorgan

Uppgifter om effekter på reproduktionsorgan saknas.

### 3.11. Foster

Endast en undersökning har påträffats i litteraturen och i denna beskrivs dihydrogensulfid som en "svag teratogen" (3). Resultaten kan emellertid inte anses bevisande på grund av brister i uppläggning och resultatredovisning (49).

## 4. ALLERGI

### 4.1. Hud

Ingen dihydrogensulfidallergi har beskrivits i litteraturen.

### 4.2. Andningsorgan

Allergisk sensibilisering av andningsorgan har inte rapporterats.

## 5. GENOTOXISKA EFFEKTER

### 5.1. Mutationer i modellsystem

Uppgifter saknas.

### 5.2. Kromosomskador

Inga uppgifter förekommer i litteraturen.

## 6. KANCEROGENA EFFEKTER

Uppgifter saknas.

## 7. EXPONERINGSINDIKATORER

### 7.1. Halter i luft

Dihydrogensulfid i luft kan mätas med jodometrisk titrering, med den s.k. metylenblå- eller molybdenblåmetoden, med reaktion med blyacetatimpregnerade pappersremсор eller med galvanometriska eller coulometriska metoder eller genom att använda jonspecifika elektroder (50, Appendix II).

### 7.2. Biologiska indikatorer

Inga praktiska indikeringsmetoder finns för att mäta låggradig exponering. Hydrogensulfidanjonmängden i blod kan mätas i förgiftade patienter med jonspecifik elektrod (29). Jonmängdens relation till den inhaleda dosen är emellertid okänd.

## 8. SAMBAND MELLAN EXPONERING OCH EFFEKTER

Vid låga koncentrationer i luften är den obehagliga lukten den mest framträdande effekten, därefter kommer irritation i ögonens bindehinna, som med tilltagande koncentration blir allt besvärligare och vid halter omkring 70 - 140 mg/m<sup>3</sup> kan bli mycket besvärande, s.k. "gas eye". När halterna stiger kommer irritationen från andningsorganen och vid halter omkring 400 mg/m<sup>3</sup> kan risk för utveckling av lungödem föreligga, blir med ökande koncentration allt större och kan bli livshotande. När halterna stiger ytterligare kan konvulsioner, medvetslöshet, andningsstillestånd och mors inträda.



Det har diskuterats om upprepade exponeringar under lång tid för relativt låga halter av dihydrogensulfid, 70 - 140 mg/m<sup>3</sup>, kan ge upphov till en diffus sjukdomsbild med huvudsakligen subjektiva symtom (50). Epidemiologiska undersökningar har visat att neurasteniska symtom förekommer i större frekvens hos arbetare med exponering av denna storleksordning än i kontrollgrupper (2,35).

Tabell 1. Samband mellan exponering och effekt för dihydrogensulfid

Halt mg/m <sup>3</sup>	ppm	Effekt	Referens
2800-1400	2000-1000	Omedelbar kollaps med förlamning av andningen	16
1400-750	1000-530	Kraftig CNS stimulering, hyperné följt av andningsstillestånd	16
750-450	530-320	Lungödem med livsfara	16
350-210	250-150	Avtrubning av luktsinnet	2
140-70	100-50	Allvarlig ögonskada	2
30-15	20-10	Tröskelvärde för ögonirritation	10,32
0,2-0,0007	0,15-0,0005	Ungefärligt tröskelvärde för luktförnimmelse	1,25,43, 47,48

## 9. FORSKNINGSBEHOV

Utveckling av en biologisk exponeringsindikator är i hög grad önskvärd. En sådan kan möjligen baseras på bestämning med jon-specifik elektrod av dihydrogensulfidhalten i blodet eller på bestämning av oxidationsprodukter t.ex. tiosulfat (15).

Det är också möjligt att man kan utgå från iakttagelsen att långvarig exponering av råttor för en relativt låg lufthalt av dihyd-

rogensulfid, 42 mg/m<sup>3</sup>, ger hematologiska förändringar.

## 10. DISKUSSION

Den kritiska toxikologiska effekten på cytokromoxidas i mitokondriernas respirationskedja är klart reversibel fastän dissociationen av hydrogensulfidanjonen från cytokrom a<sub>3</sub>-hemin synes vara en långsam reaktion. Detta kan få två olika kliniska konsekvenser. För det första sker återhämtningen efter förgiftning långsamt och detta kan kräva långvarigt understöd av andningsfunktionen. Med adekvat behandling är dock möjligheterna för fullständigt tillfrisknande goda. För det andra föreligger risk för kumulering vid upprepade, även låggradiga exponeringar.

Detta ger biologiskt underlag för uppkomsten av ett förgiftningstillstånd även vid upprepade rel. låggradig exponering.

Den irriterande verkan på ögon och andningsorgan kan utvecklas oberoende av symtom från CNS eller med subkliniska CNS-effekter.

Neurologiska komplikationer hos patienter, vilka överlevt en akut förgiftning, är sällsynta vid adekvat medicinsk vård. Det anses allmänt att dessa inte orsakas av en hypoxemi till följd av andningsinsufficiens innan lämplig terapi kunnat sättas in (50). Till restsymtomen hör trötthet, försämrat minne, yrselkänsla, ökad huvudvärksfrekvens, och överkänslighet för lukten av dihydrogensulfid. Mekanismen för den senare är okänd.

Slemhinneirritationen bör läggas till grund för fastställandet av ett gränsvärde för dihydrogensulfid.

## 11. SAMMANFATTNING

Dihydrogensulfid: Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbeta och Hälsa 1982:31

Dihydrogensulfids toxiska effekt är förorsakad av en hämning av mitokondriernas cytokromoxidasaktivitet. Detta ger sig först

tillkänna fr.o. i symtom från nervsystemet med irritations/förlamnings-symtom. Substansen är vidare kraftigt irriterande på ögats bindehinnor och på andningsorganens slemhinnor, och kan ge lungödem. Slemhinneirritationen kommer före de neurologiska symtomen och är därigenom varnande. Som bas för diskussionen om ett hygieniskt gränsvärde bör den irriterande effekten på slemhinnor användas. Den obehagliga lukten kan ej användas som varningssignal då luktsinnet snabbt förlamas vid fortsatt exponering.

52 referenser

Nyckelord: dihydrogensulfid, svavelväte, gasöga, lungödem, hämning av cytokromoxidas, histotoxisk hypoxi, neurologiska sviter, hygieniskt gränsvärde, exponering.

## 12. SUMMARY

Hydrogen sulfide: Nordic expert group for documentation of occupational exposure limits. *Arbete och Hälsa* 1982:31

Based on a survey of literature on hydrogen sulfide toxicity it is concluded that the significant toxic effect on the nervous system is the inhibition of the mitochondrial terminal oxidase of the respiratory chain. Hydrogen sulfide gas is also irritating: pulmonary edema and conjunctival damage are seen already at vapour levels without symptoms indicative of acute nervous system toxicity. As the mucous membrane irritation is a forewarning effect it should be taken into the consideration in the establishment of the standard for an occupational limit.

In Swedish, 52 references

Keywords: hydrogen sulfide, gas eye, pulmonary edema, cytochrome oxidase inhibition, histotoxic hypoxia, neurological sequelae, exposure.

## 13. LITTERATURFÖRTECKNING

1. ADAMS, D.F., YOUNG, F.A., LUHR, R.A. Evaluation of an odour perception threshold test facility. *Tappi*, 51(1968), 62A-67A.
- 1a. ADELSON, L., SUNSHINE, I. Fatal hydrogen sulfide intoxication. Report of three cases occurring in a sewer. *Arch. Pathol.*, 81(1966), 375-380.
2. AHLBORG, G. Hydrogen sulfide poisoning in shale oil industry. *A.M.A. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 3(1951), 247-266.
3. BARILYAK, I.R., VASILEVA, I.A., KALINOVSKAYA, L.I. Effect of small concentrations of carbon disulfide and hydrogen sulfide on intrauterine development in rats. (På ryska, engelsk sammanfattning). *Arkh. Anat. Gistol. Embriol.*, 68(1975), 77-81.
4. BARTHELMEY, H.L. Ten years' experience with industrial hygiene in connection with the manufacture of viscose rayon. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 21(1939), 141-151.
5. BECK., J.F., CORMIER, F., DONINI, J.C. The combined toxicity of ethanol and hydrogen sulfide. *Toxicol. Lett.*, 3(1979), 311-313.
6. BREYSSE, P.A. Hydrogen sulfide fatality in a poultry feather fertilizer plant. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 22(1961), 220-222.
7. BULATOVA, F.D., GELLER, L.I., GENADINNIK, I.S., SUKHANOVA, V.A. Influence of products from the conversion of high-sulfur petroleum on the extent and clinical manifestations of chronic bile duct disease. (På ryska, engelsk sammanfattning). *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 3(1968), 22-26.
8. BURNETT, W.W., KING, E.G., GRACE, M., HALL, W.F. Hydrogen sulfide poisoning: Review of 5 years' experience. *Can. Med. Assoc. J.*, 117(1977), 1277-1280.
9. DZIEWIATKOWSKI, D.D. Fate of ingested sulfide sulfur labeled with radioactive sulfur in the rat. *J. Biol. Chem.*, 161(1945), 723-729.

10. ELKINS, H.B. Toxic fumes. *Ind. Med.*, 8(1939), 426-432.
11. ELOVAARA, E., TOSSAVAINEN, A., SAVOLAINEN, H. Effects of subclinical hydrogen sulfide intoxication on mouse brain protein synthesis. *Exp. Neurol.*, 62(1978), 93-98.
12. ERECINSKA, M., WILSON, D.F. Inhibitors of cytochrome c oxidase. *Pharmac. Ther.*, 8(1980), 1-20.
13. EVANS, C.L. The toxicity of hydrogen sulfide and other sulfides. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 52(1967), 231-248.
14. FRIDOVICH, I. Hypoxia and oxygen toxicity. In: FAHN, S., DAVIS, J.N. and ROWLAND, L.P. (Eds), *Cerebral Hypoxia and Its Consequences. Advances in Neurology*, vol 26, pp. 255-266. Raven Press, New York 1979.
15. GUNNISON, A.F., FARRUGGELLA, T.J., CHIANG, G., DULAK, L., ZACCARDI, J., BIRKNER, J. A sulphite-oxidase-deficient rat model: Metabolic characterization. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 19(1981), 209-220.
16. HAGGARD, H.W. The toxicology of hydrogen sulphide. *J. Ind. Hyg.*, 7(1925), 113-121.
17. HURWITZ, L.J., TAYLOR, G.I. Poisoning by sewer gas with unusual sequelae. *Lancet*, i(1954), 1110-1112.
18. KAIPAINEN, W.J. Hydrogen sulfide intoxication. Rapidly transient changes in the electrocardiogram suggestive of myocardial infarction. *Ann. Med. Intern. Fenn.*, 43(1954), 97-101.
19. KEMPER, F.D. A near-fatal case of hydrogen sulfide poisoning. *Can. Med. Assoc. J.*, 94(1966), 1130-1131.
20. KOPPANYI, T., LINEGAR, C.R. Contribution to the pharmacology of sulfides. *Fed. Proc.*, 1(1942), 155-156.
21. KOSMIDER, S., ROGALA, E., PACHOLEK, A. Electrocardiographic and histochemical studies of the heart muscle in acute experimental hydrogen sulfide poisoning. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 15(1967), 731-740.

22. KOSMIDER, S., ROGALA, E., DWORNICKI, J., SZULIK, Z. The influence of Vitaral on some mineral and enzyme disturbances in subacute poisoning with hydrogen sulfide. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 29(1971), 64-84.
23. LARSEN, V. Une endémie d' affections oculaires provoquées par l' hydrogène sulfuré chez des ouvriers travaillant à un tunnel. *Acta Ophthalmol.*, 41(1944), 271-286.
24. LARSON, C.P., REBERGER, C.C., WICKS, M.J. The purple brain death. *Med. Sci. Law.*, 4(1964), 200-202.
25. LEONARDIS, G., KENDALL, D., BARNARD, N. Odour threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J. Air Pollut. Control. Assoc.*, 19(1969), 91-95.
26. LINDVALL, T., SVENSSON, L.T. Equal unpleasantness matching of malodorous substances in the community. *J. Appl. Psychol.*, 59(1974), 264-269.
27. LUND, O.E., WIELAND, H. Pathologisch-anatomische Befunde bei experimenteller Schwefelwasserstoff-Vergiftung (H<sub>2</sub>S). Eine Untersuchung an Rhesusaffen. *Int. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*, 22(1966), 46-54.
28. MASURE, R. La kérato-conjonctivite des filatures de viscose: étude clinique et expérimentale. *Rev. Belge Pathol.*, 20(1950), 297-341.
29. McANALLEY, B.H., LOWRY, W.T., OLIVER, R.D., GARRIOTT, J.C. Determination of inorganic sulfide and cyanide in blood using specific ion electrodes: Application to the investigation of hydrogen sulfide and cyanide poisoning. *J. Analyt. Toxicol.*, 3(1979), 111-114.
30. McCABE, L.C., CLAYTON, G.D. Air pollution by hydrogen sulfide in Poza Rica, Mexico. An evaluation of the incident of Nov. 24, 1950. *A.M.A. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 6(1952), 199-213.
31. MITCHELL, C.W., DAVENPORT, S.J. Hydrogen sulphide literature. *Pbl. Hlth. Rep.*, 39(1924), 1-13.

32. NESSWETHA, W. Augenschädigungen bei Schwefelverbindungen. *Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg.*, 4(1969), 288-290.
33. NICHOLLS, P. The effect of sulphide on cytochrome  $\alpha_3$ . Isosteric and allosteric shifts of the reduced  $\alpha$ -peak. *Biochim. Biophys. Acta*, 396(1975), 24-35.
34. NYMAN, H.T. Hydrogen sulfide eye inflammation-treatment with cortisone. *Ind. Med. Surg.*, 23(1954), 161-162.
35. RUBIN, H.H., ARIEFF, A.J. Carbon disulfide and hydrogen sulfide clinical study of chronic low-grade exposures. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 27(1945), 123-129.
36. SANDAGE, C., BACK, K.C. Effects of animals of 90-day continuous inhalation exposure to toxic compounds. *Fed. Proc.*, 21(1962), 451.
37. SAVOLAINEN, H., TENHUNEN, R., ELOVAARA, E., TOSSAVAINEN, A. Cumulative biochemical effects of repeated subclinical hydrogen sulfide intoxication in mouse brain. *Int. Arch. Occup. Envir. Hlth.*, 46(1980), 87-92.
38. SOROKIN, G.E., OLSHANSKAYA, N.M. Electrocardiographic studies on changes in cardiac activity induced by hydrogen sulfide. (På ryska, engelsk sammanfattning). *Fiziol Zh.*, 30(1941), 530-532.
39. STERN, K.G. Über die Hemmungstypen und den Mechanismus der katalatischen Reaktion. 3. Mitteilung über Katalase. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 209(1932), 176-206.
40. STINE, R.J., SLOSBERG, B., BEACHAM, B.E. Hydrogen sulfide intoxication: A case report and discussion of treatment. *Ann. Intern. Med.*, 85(1976), 756-758.
41. SUSMAN, J.L., HORNIG, J.F., THOMAE, S.C., SMITH, R.P. Pulmonary excretion of hydrogen sulfide, methanethiol, dimethyl sulfide and dimethyl disulfide in mice. *Drug Chem. Toxicol.*, 1(1978), 327-338.
42. SÖRBO, B. On the formation of thiosulfate from inorganic sulfide by liver tissues and heme compounds. *Biochim. Biophys. Acta*, 27(1958), 324-329.

43. THIELE, V. Experimentelle Untersuchungen zur Ermittlung eines Geruchsschwellenwertes für Schwefelwasserstoff. *Staub-Reinhalt. Luft*, 39(1979), 159-161.
44. WAKATSUKI, I. Experimental study on the poisoning by carbon disulphide and hydrogen sulphide. (På japanska, sammanfattning, tabell- och figurtexter på engelska). *Shikoku Igaku Zasshi*, 15(1959), 671-700.
45. WEISIGER, R.A., PINKUS, L.M., JAKOBY, W.B. Thiol  $S$ -methyltransferase: Suggested role in detoxication of intestinal hydrogen sulfide. *Biochem. Pharmacol.*, 29(1980), 2885-2887.
46. WINEK, C.L., COLLOM, W.D., WECHT, C.H. Death from hydrogen sulphide fumes. *Lancet*, i(1968), 1096.
47. WINNEKE, G., KOTALIK, J., KELDENICH, H.-O., KASTKA, J. Zur Wahrnehmung von Schwefelwasserstoff unter Labor- und Feldbedingungen. *Staub-Reinhalt. Luft*, 39(1979), 156-159.
48. YANT, W.P. Hydrogen sulphide in industry. Occurrence, effects and treatment. *Am. J. Pbl. Hlth.*, 20(1930), 598-608.
49. NATIONAL INSTITUTE OF OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH: Occupational exposure to hydrogen sulfide. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, 1977.
50. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.A.), Subcommittee on Hydrogen Sulfide: Hydrogen Sulfide. University Park Press, Baltimore 1979.
51. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Hydrogen Sulfide. *Environmental Health Criteria* 19, Genève 1981.

Appendix I. Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av dihydrogensulfid i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	år	anm	ref
Australien	15	10	1978		10
Belgien	15	10	1978		15
BRD	15	10	1981		5
Bulgarien	10		1971		10
Danmark	15	10	1981		3
DDR	15		1979	T	6
Finland	15	10	1981	H	14
Island	15	10	1978		12
Italien	10	7	1978		10
Japan	15	10	1963		11
Jugoslavien	10	7	1971		10
Nederländerna	15	10	1981		8
Norge	15	10	1981	T	1
Polen	10		1976		10
Rumänien	10		1975		10
	15			T	
Schweiz	15	10	1980		9
Sovjetunionen	10		1976	H	7
Sverige	14	10	1982		4
Tjeckoslovakien	10		1976		10
	20			T	
Ungern	10		1980	H	2
	20			T	
USA (ACGIH)	14	10	1981		13
(NIOSH/OSHA)	20		1978	T	10

H = upptas genom huden

T = takvärde

REFERENSER TILL APPENDIX I

- Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1981).
- A munkavédelemlről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest, 1980.
- Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænsevaerdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænsevaerdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
- Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1981:8, Liber Tryck, Stockholm (1981).
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1981. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1981).
- Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5 (1978) Beilage zu Heft 3, 1-18.
- Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalte. Luft 39(1979) 56-62.
- Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
- Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1980.
- Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980).
- Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and others in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980. (Translated by T Ozawa).

12. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit rísikins. Reykjavík 1978.
13. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1981. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1981).
14. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
15. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.

## APPENDIX II.

## Analytiska metoder

Det finns flera metoder för bestämning av dihydrogensulfid. Med metylenblåttmetoden absorberas luftburet dihydrogensulfid i en alkalisk kadmiumhydroxidsuspension. Den uppsamlade dihydrogensulfiden bestäms spektrofotometriskt efter reaktion med N,N-dimetyl-p-fenylendiamin och ferriklorid. Metoden är lämplig inom koncentrationsområdet 0,001 - 0,1 mg/m<sup>3</sup> (1).

Metoden med molybdenblått innebär en liknande absorptionsteknik som ovan och det molybdenblå komplexet bildas i sur miljö för spektrofotometrisk analys (1). Metodens detektionsgräns är 20 µg/m<sup>3</sup>. Metoden störs ej av organiska svavelföreningar.

I den gaskromatografiska metoden uppsamlas luftprovet i en uppsamlings slinga av Teflon<sup>R</sup> och spolas alternativt med referensämnen i en gaskromatograf (1). Med denna teknik erhålles även halterna av svaveldioxid, metylmerkaptan och dimetylsulfid, som samtidigt är närvarande i luften. Detta dynamiska systems känslighet är  $1,6 \times 10^{-4}$  µg/s (1). Metoden är lämplig inom koncentrationsområdet 130 - 500 µg/m<sup>3</sup>.

## REFERENS TILL APPENDIX II.

1. NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.A.), Subcommittee on Hydrogen Sulfide: Hydrogen Sulfide. University Park Press, Baltimore 1979.