

- 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 Askergrén:**
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.
11. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
20. Benzen.
12. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
21. Metylkloroform (1,1,1-trikloretan).
13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
22. Zink.
14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation:
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoxy-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. Oorganisk arsenik (utom arsenikväte).
23. **Bengt Sjögren, Marianne Håkansson, Ester Randma och Åke Swénsson:**
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 alfa₁-antitrypsin och IgE hos personer exponerade för pankreasenzym.
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

37

Formaldehyd

Birgitta Kolmodin-Hedman och Henrik Nordman

Umeå och Helsingfors, september 1982

ISBN 91-7464-146-8
ISSN 0346-7821

ARBETE OCH HÄLSA

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

Arbetsarkivstyrelsen, 171 84 Solna

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

John Erik Bjerk	Direktoratet för arbeidstilsynet Oslo
Børje Fallentin	Arbejds miljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Thorkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Ulf Ulfvarson	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/m³. 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.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av med dr Birgitta Kolmodin-Hedman och Henrik Nordman, MKD.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetats och vid expertgruppens möte 30 mars 1982 antagits som dess dokument. Detta reviderade dokument ersätter Formaldehyd Arbete och Hälsa 1978:21.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	Sida
BAKGRUND	7
FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER	8
TOXIKOLOGI	8
1. METABOLISK MODELL	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Andningsorganen	8
1.1.2. Mag-tarmkanal	9
1.1.3. Hud	9
1.2. Distribution	9
1.3. Biotransformation	9
1.4. Eliminering	10
1.4.1. Andningsorgan	10
1.4.2. Njurar	11
1.4.3. Mag-tarmkanal	11
1.5. Biologiska halveringstider	11
1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen	11
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	12
3. ORGANEFFEKTER	12
3.1. Hud och konjunktiva	12
3.2. Andningsorgan	13
3.2.1. Övre luftvägar	13
3.2.2. Bronker och lungor	14
3.3. Lever	15
3.4. Njurar	16
3.5. Blod och blodbildande organ	16
3.6. Mag-tarmkanal	16
3.7. Hjärta och blodkärl	16
3.8. Centrala nervsystemet	16
3.9. Perifera nervsystemet	17
3.10. Reproduktionsorgan och teratologiska effekter	17
4. ALLERGI	18
4.1. Hud	19
4.2. Andningsorgan	19
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	20

5.1.	Mutationer i modellsystem	20
5.2.	Kromosomskador	22
6.	CANCEROGENA EFFEKTER	23
6.1.	Djurförsök	23
6.2.	Epidemiologiska undersökningar	25
7.	EXPONERINGSINDIKATORER	26
7.1.	Lufthalter	26
7.2.	Biologiska indikatorer	26
8.	SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	27
8.1.	Effekter av höggradig, kortvarig exponering	27
8.1.1.	Akut övergående effekt	27
8.1.2.	Bestående skada	27
8.2.	Effekter av långvarig, låggradig exponering	27
8.2.1.	Övergående rubbning	27
8.2.2.	Bestående skada	28
9.	FORSKNINGSBEHOV	28
10.	DISKUSSION OCH VÄRDERING	29
11.	SAMMANFATTNING	31
12.	ENGLISH SUMMARY	32
13.	LITTERATURFÖRTECKNING	33
Appendix I. Hygieniska gränsvärden i olika länder		
Referenser till appendix I		
Appendix II		

BAKGRUND

Formaldehyd har vidsträckt industriell användning och exponeringsmöjligheterna är många. Formaldehyd användes som utgångsmaterial vid framställning av fenol- och karbamid-plaster, i färg- och limindustrin, fotografiskt, i gummi-, konstsilke- och explosivämnesindustri. Den användes vidare som biocid i bekämpningsmedel.

Exponeringsrisker förekommer dels i producerande industri och dels vid användningen av hel- och halvfabrikat, vid bearbetning av plasterna, som kan innehålla överskott av formaldehyd, vid användning av färger, lacker, klister etc som kan avge formaldehyd.

Vid framställningen av formaldehyd samt vid framställning av plasterna kan som regel luftföroreningarna hållas under kontroll, men plasterna kan långsamt avge överskottsformaldehyd och detta kan vara svårt att kontrollera. Vissa problem har t ex uppstått vid användningen i bostäder av spånplattor som limmats med ureaformaldehydlim. Sådana plattor avger överskottsformaldehyd. Därtill förorsakar fukt en kontinuerlig hydrolys av denna typ av lim. Formaldehydavgång från plattorna har i en del fall lett till irritationssymtom och klagomål (10b).

Formaldehyd förekommer normalt i biotransformationssteg hos människa (35b).

FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

CAS nr 50-00-0 Systemnamn: formaldehyd

Formel: HCHO

Formaldehyd är i rumstemperatur en färglös, irriterande gas med stickande lukt, löslig i vatten.

Molekylvikt 30

Kokpunkt: -20°C

Omvandlingsfaktor: $1 \text{ mg/m}^3 = 0,81 \text{ ppm}$

(vid 25°C) $1 \text{ ppm} = 1,23 \text{ mg/m}^3$

Formaldehyd i höga koncentrationer polymeriserar lätt.

Formalin är en mättad, 37%, vattenlösning av formaldehyd, vanligen stabiliserad med metanol upp till 15%.

Bis-klor-metyleter kan bildas vid höga halter klor och formaldehyd vid hög temperatur och vid rumstemperatur men då i betydelselösa mängder.

TOXIKOLOGI

1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag

1.1.1. Andningsorganen. I försök på hund har visats att formaldehyd i låga koncentrationer vid inhalation genom näsan till största delen resorberas redan i nässlemhinnan (23) och deponeras där (35b). Vid undersökningar i laboratoriemiljö och

i industrimiljö med exponering för formaldehyd i luften kunde formaldehyd påvisas i blod och urin hos människa (37).

Kvantitativa data saknas.

1.1.2. Mag-tarmkanalen. I försök på hund har visats att tillförsel till tarmen av 0,2 M formaldehydlösning snabbt gav påvisbar halt av formaldehyd i blodet (52). Vid peroral tillförsel till rått och mus av ^{14}C -märkt formaldehyd kunde aktivitet påvisas i hela kroppen inom 5 min (17). Vid höga koncentrationer uppstod etsskador på slemhinnan.

1.1.3. Hud. En viss absorption genom hud har konstaterats, men kvantitativa uppgifter saknas (28).

1.2. Distribution.

Formaldehyd fördelas efter intravenös infusion på hund på plasma och erythrocyter som 1:4 (52). Vid inhalation av ^{14}C -märkt formaldehyd hos råttor återfanns 40% i utandningsluften, 20% utsöndrades i urinen och 40% retinerades (35b).

1.3. Biotransformation.

Biotransformationsförloppen varierar för olika djurarter. Så visades i ett försök på råttor med intraperitoneal injektion av ^{14}C -märkt formaldehyd att ca 82% av tillförd aktivitet exhalerades som CO_2 inom fyra timmar. I urinen utsöndrades 13-14 % inom 48 timmar (13). Hos t ex katt, hund och människa

anses huvuddelen av resorberad mängd formaldehyd biotransformeras till myrsyra och utsöndras i urinen (24, 52). Biotransformationen sker sannolikt i olika organ. I humanlever har ett formaldehyddehydrogenas påvisats, sannolikt i komplex med alkoholdehydrogenas (33). Formaldehyd biotransformeras hos råttor genom formaldehyddehydrogenas som behöver både ett oxiderat koenzym, NAD^+ och ett reducerat koenzym, glutation (GSH) för sin aktivitet. Genom den sistnämnda reaktionen bildas en hemi-thioacetaladdukt vilket är det egentliga substratet för enzymet (74b). Vävnadens innehåll av fri och bunden formaldehyd i råttförsök har bestämts med GC-MS-teknik (35a). Vid tillsats av formaldehyd till humanblod in vitro sker en snabb oxidering med hjälp av katalas, NAD och NADPH-beroende formaldehyddehydrogenas (52). Inmundigandet av 120 ml av en 37%:ig formaldehydlösning resulterade i höga koncentrationer av myrsyra i blodet ca 30 min efter intaget. Också formaldehyd uppmättes i blodet men koncentrationen var endast ca 1/50 av myrsyrakoncentrationen (22).

1.4. Eliminering.

1.4.1. Andningsorgan. Hos råttor biotransformeras formaldehyd huvudsakligen till CO_2 och vatten. Koldioxiden exhaleras (13). Några motsvarande undersökningar finns ej utförda för andra djurarter eller människa. Omfattningen av formaldehyd-eliminering på detta sätt hos människa kan därför ej bedömas.

1.4.2. Njurar. I laboratorieförsök och industrimiljö har för människa visats att exponering för formaldehyd i koncentrationerna 1-1,5 mg/m^3 medförde en liten utsöndring i urinen av formaldehyd och en betydligt större utsöndring av myrsyra (24). Författarna anser sina resultat tyda på en mycket snabb eliminering vilket emellertid knappast framgår av tabellredovisningen.

1.4.3. Mag-tarmkanal. I en undersökning anges att man efter oraltillförsel av formaldehyd till människa ej kunde påvisa någon formaldehyd i avföringen (72). Några undersökningar över eventuell utsöndring till feces föreligger icke, och inte heller några undersökningar av gallan.

1.5. Biologiska halveringstider

Vid intravenös infusion av 0,2 M formaldehydlösning på hund visades halveringstiden i blod vara 90 min (52). Human-data som skulle kunna läggas till grund för beräkning av halveringstider föreligger icke.

1.6. Faktorer som kan påverka den metaboliska modellen

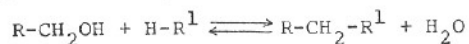
Inga undersökningar föreligger om enzymkompetition eller andra faktorer med sådan verkan.

2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Formaldehyd är mycket reaktiv, reagerar med protein och ger mer eller mindre irreversibel koagulering. Formaldehyd kan reagera med olika grupper i proteiner och bindas på varierande sätt. Vanligen reagerar formaldehyd med en aktiv hydrogenatom varvid en hydroxymetylförening bildas:



Hydroxylgruppen kan fortsätta att reagera med en ny hydrogenatom och ge en metylengrupp:



3. ORGANEFFEKTER

3.1. Hud och konjunktiva

Ögats bindehinna anses vara det känsligaste organet hos människa. Reaktion med irritationskänsla uppgavs uppkomma redan vid halter om $0,012 \text{ mg/m}^3$ (0,01 ppm). Dos-respons relation förelåg först vid exponeringar $\geq 0,36 \text{ mg/m}^3$ (0,3 ppm) (69). Det är oklart om formaldehyden verkar direkt på nervändsluten eller på andra vävnadselement (48). Vid exponering för formaldehyd framkallas smärta och skavningskänsla i ögonen som tilltar med stigande koncentration. Andra forskare har i laboratorieförsök konstaterat konjunktivalirritation först vid formaldehydkoncentrationer mellan 0,6 och 1,2 mg/m^3 (0,5 och 1 ppm). Vid 2,4 mg/m^3 (2 ppm) angavs 7% av

de exponerade ha upplevt kraftig och 10% måttlig ögonirritation. Blinkreflexen fördubblades vid denna koncentration hos 33% av försökspersonerna (77). I arbetsmiljö har rapporterats klagomål över sveda i ögonen hos personal där formaldehydhalten uppmättes till $0,16\text{-}0,54 \text{ mg/m}^3$ (0,13-0,45 ppm) (12). I en annan industri med uppmätta formaldehydhalter om 1,1-1,9 mg/m^3 (0,9-1,6 ppm) framfördes också klagomål över irritation i ögonen. Här var temperaturen tidvis hög, 38°C (56). Intet av dessa arbeten redovisar antalet undersökta eller frekvens av besvär.

Direktkontakt med formalin ger en garvning av hudens ytskikt. Primärtoxiska effekter är av underordnad betydelse i jämförelse med sensibilisering/eksem.

3.2. Andningsorgan

3.2.1. Övre luftvägar. På grund av sin vattenlöslighet påverkar formaldehyd framför allt de övre luftvägarna och ger irritation i näsa och svalg. För marsvin har visats att formaldehydirritationen i näsan ger en reflektorisk bronkokonstriktion (4, 5, 6). Liknande resultat på mus har erhållits vid exponering för 3,6 mg/m^3 (3 ppm) formaldehyd (44). Formaldehyddehydrogenasaktiviteten hos råttor exponerade för 15 ppm var normal tydande på att ingen skadlig effekt på cellnivå uppstått (35b). För människa har rapporterats en känsla av torrhet och sveda i halsen vid exponering för 1,1-1,9 mg/m^3 (0,9-1,6 ppm) (56), kraftiga irritationsbesvär förekommer

vanligen vid exponering för $4,8 \text{ mg/m}^3$ (4 ppm). Vissa personer kan dock tolerera upp till 24 mg/m^3 (20 ppm). Minskad slemsekretion i näsan konstaterades vid $0,4 \text{ mg/m}^3$ (0,3 ppm) i Andersens försök med människor i kammare exponerade för formaldehyd (7).

3.2.2. Bronker och lungor. För att ge en bakgrund till de relativt fåtaliga undersökningarna på människa ges här vissa data från djurförsök. Cilieaktiviteten i trachea hos marsvin avstannar vid exponering för 13 mg/m^3 (11 ppm) och däröver (20). Stoppet är reversibelt. Efter exponering av mus, marsvin och kanin för 20 mg/m^3 i 10 timmar påvisades vid sektion irritation i bronkialslemhinnan och utspända alveoler (67). Exponering av råttor för $9,6 \text{ mg/m}^3$ (8 ppm) formaldehyd upp till 3 månader gav irritation av bronkialslemhinnan, minskning av alveolarmakrofagerna och nedsättning av deras fagocyterande förmåga medan exponering för $5,4 \text{ mg/m}^3$ (4,55 ppm) ej hade denna effekt (21). I ett annat försök exponerades råttor, marsvin, kaniner och ekorråpa för $4,6 \text{ mg/m}^3$ formaldehyd kontinuerligt i 90 dagar. Histologisk undersökning av lungorna visade interstitiell inflammation av varierande grad (19). Exponering av marsvin för $0,4 \text{ mg/m}^3$ (0,3 ppm) formaldehyd eller mer under 60 min medförde ökning av luftvägsmotståndet (4).

Hos människa uppträder som regel dyspné vid exponering för $12-18 \text{ mg/m}^3$ (10-15 ppm) formaldehyd, 60 mg/m^3 (50 ppm) ger kraftig bronkialretning och 240 mg/m^3 (200 ppm) kan ge

allvarliga slemhinneskador i bronkerna (27). Några dödsfall efter inhalation av formaldehydångor har ej rapporterats.

Det finns mycket få undersökningar över verkan på lång sikt av exponering för formaldehyd i låga koncentrationer i luft. I allmänhet är det fråga om blandexponeringar och formaldehydens roll är svårbedömd.

En tendens till perifer luftvägsobstruktion och sänkt expiratorisk flödeskapacitet konstaterades över ett arbetsskift hos 47 formaldehydexponerade arbetstagare jämfört med oexponerade. Något tecken på kronisk lungfunktionsnedsättning noterades inte (3). Tecken på akut lungfunktionsstörning har även tidigare rapporterats (30, 35). Långtidseffekt på bronker och lungor kan inte värderas genom att i de få undersökningar som utförts inte exponeringen för formaldehyd kan skiljas från exponering för andra irriterande substanser (30, 68).

3.3. Lever

Histologiskt verifierad leverskada anges ha uppkommit i vissa djurförsök vid exponering av råttor för 3 mg/m^3 , $1,0 \text{ mg/m}^3$, $0,035 \text{ mg/m}^3$ och $0,012 \text{ mg/m}^3$ dygnet om under tre månader (29). Det finns inga uppgifter mellan dos och effekt/respons. Försök med exponering av råttor för 42 mg/m^3 (35 ppm) formaldehyd under 18 timmar gav inga transaminasstegringar i

blodet men ökning av alkalisk fosfatasaktivitet (58). En ökning av båda dessa enzymer tyder på cellläckage.

3.4. Njurar. Uppgifter saknas.

3.5. Blod och blodbildande organ. Information saknas.

3.6. Mag-tarmkanal

Symtom från mag-tarmkanalen uppkommer framför allt vid förtäring av formalin och har mindre intresse i arbetsmedicinska sammanhang. Vid yrkesmässig exponering för formaldehyd i halter om 6-12 mg/m³ (5-10 ppm) klagas ibland över aptitlöshet och illamående, som dock är av snabbt övergående natur (74).

3.7. Hjärta och blodkärl. Information saknas.

3.8. Centrala nervsystemet

Känsligaste indikator är lukten. Vid 0,06 mg/m³ (0,05 ppm) anger 50% av en grupp i laboratorieförsök luktupplevelse (35), enligt en annan undersökning vid 0,07 mg/m³ (29). Variationen i resultat är stor och halter så höga som 0,6 mg/m³ (0,5 ppm) anges också (77).

3.9. Perifera nervsystemet.

Inga uppgifter om skador har rapporterats.

3.10. Reproduktionsorgan och teratologiska effekter

Effekter på reproduktionsorgan och teratologisk inverkan av formaldehyd har undersökts i ett antal studier. Flere har utförts med hexametylentetramin, som nedbrytes till formaldehyd i matsmältningskanalen. I en kritisk bedömning av dessa ansågs att de flesta var behäftade med brister i metodologi och rapportering som försvårade en värdering (28).

Engångsdoser på mellan 16 och 40 mg/kg givna intraperitonealt åt möss hade ingen påvisbar effekt på spermatogenes eller fertilitet (26). I en välutförd och -beskriven studie tillfördes möss formaldehyd i doser på 0, 74, 148 och 185 mg/kg kroppsvikt genom en magslang under graviditetens 6-15 dag. Mössen dödades på dag 18. De två högsta doserna hade en fostertoxisk effekt, men missbildningar konstaterades inte (54).

I en reproduktionsstudie utfodrades hund med 3 resp 9 mg formaldehyd/kg föda från fjärde till 56 dagen efter parning. Kontrolldjur fick samma föda utan formaldehydtillsats. Behandlingen påverkade ej tikarnas viktökning, graviditetens längd, antalet valpar i kullen, valparnas (54 st) storlek eller perinatale dödlighet (41).

I ett djurförsök exponerades honråttor för formaldehyd i koncentrationen 1 mg/m^3 och för $0,012 \text{ mg/m}^3$ kontinuerligt 10-15 dagar före parning. Det anges att båda grupperna visade störning i graviditetsförloppet med en förlängning av graviditeten jämfört med 12 kontrolldjur. Man konstaterade hos avkomman i den exponerade gruppen viktökning av njure och thymus, däremot viktminskning av lever och lungor jämfört med kontrollgruppen. En förlängning av graviditeten synes vara en oväntad toxisk effekt (32). Materialen är små och resultaten så varierande att viktförändringarna ej kan tillmätas någon större betydelse.

I en undersökning jämfördes fertilitet och gynekologiska sjukdomar hos 116 formaldehydexponerade kvinnor i dosnivån $4,5 \text{ mg/m}^3$ med förhållandena hos 200 kontroller. Författaren anser sig ha konstaterat större frekvens av menstruationsrubbingar vid den exponerade gruppen. Redovisningen är ej sådan att det kan bedömas om grupperna är jämförbara. Författaren anger själv att andra faktorer kan ha varit av betydelse (70).

4. ALLERGI

Den allergiserande effekten av formaldehyd med allergiska eksem som följd har varit känd sedan länge. Allergiska eksem är en vanlig företeelse framför allt vid arbete med formalinlösningar men också vid exponering för formaldehyd.

Först på senare tid har också fall beskrivits som tyder på sensibiliseringsreaktioner i andningsorganen.

4.1. Hud

Vid Karolinska sjukhusets yrkesdermatologiska avdelning har visats att 2,8-5,4 % av eksempatienterna vid standardtestning reagerar positivt på en 2% formalinlösning. Bland kontaktallergenen i vår miljö är formaldehyd ett av de vanligaste (55a). Reaktionen anses vanligen vara cell-medierad.

I guinea pig maximization test sensibiliserades 80% av djuren och formaldehyd klassades som ett Grade IV-allergen ("strong") (51). Som jämförelse kan nämnas att kaliumbikromat sensibiliserade 75% av djuren (Grade IV-allergen), medan nickelsulfat sensibiliserade 55% av djuren och klassificerades som Grade III-antigen ("moderate").

En positiv testreaktion för formalin innebär inte att man med detta påvisat orsaken till patientens aktuella eksem. Sensibiliseringen kan ha skett långt tidigare i anamnesen (jfr en positiv tuberkulinreaktion).

4.2. Andningsorgan

På senare tid har i en rad kasuistiska meddelanden beskrivits symptom av typen astma/astmatisk bronkit hos formaldehydexponerade (1, 31, 37, 38, 62, 66). I dessa redovisningar har

man framför allt fäst sig vid att provokationsförsök utlöste attacker av andnöd med ronchi. Man har ej klarlagt om det rör sig om en astma med immunologisk bakgrund eller en reflektoriskt utlöst astmatisk reaktion till följd av verkan på receptorer i bronkslemhinnan. I undersökningar över detta problem redovisas t ex att i en grupp om 28 personer, som arbetade på en dialysavdelning där formaldehyd användes för sterilisering, 29% reagerade med luftvägsbesvär. Tre utsattes för ett provokationstest som utlöste besvär hos två. En av dessa hade negativ hudtest för vanliga allergen, den andre var allergisk för gräspollen och husdamm. Ingentenda var atopiker (37, 38). Ett fall beskrivs och diskuteras som kemisk pneumoni eller hyperreaktivitet hos atopiker (63). Att såväl tidiga som sena reaktioner av obstruktiv typ kan framkallas genom exponering för formaldehyd hos personer, som får astmasymtom vid exponering, har också visats (1, 31, 63). Av 180 personer, vilka alla i sitt arbete kom i kontakt med formalin och hade symtom av snuva eller bronkobstruktiva besvär, visade 12% positiv reaktion vid hudtest. I 7 fall genomfördes intranasal provokation som blev positiv endast i 3 fall (75).

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

5.1. Mutationer i modellsystem

I försök med jästsvampar påvisades en effekt på DNA reparation (50). Formaldehyd orsakade också DNA "cross-linking" i leukemi L 1210-celler av möss (65). Mutagen effekt har rapporterats

från studier med E.coli (11) och mutagen aktivitet har noterats i Pseudomonas fluorescens (25). Svag mutagen aktivitet noterades med Neurospora crassa och Aspergillus nidulans (9, 14). Mitotisk rekombination rapporterades i försök med Saccharomyces cerevisiae (18). Formaldehyd har visat mutagen aktivitet i Drosophila (9). Ingen mutagen effekt konstaterades i Salmonella typhimurium (16, 47).

En ökad frekvens av mutationer observerades i lymfoceller L5178Y av möss (34). Däremot konstaterades ingen mutagen aktivitet i ovarialceller från kinesisk hamster (40) (Tabell 1).

Tabell 1. Översikt av olika genetiska skador orsakade av formaldehyd

	DNA skada	Mutation	Kromosom- anomali	Annan
Prokaryocyter	+	+		
Svampar/				
Gröna växter	+	+	-	
Insekter		+	-	-
Mammaliaceller				
(in vitro)	+		+	T (?)
Mammalia				
(in vivo)			-	DL (?)
Människa				
(in vivo)				

T = transformation

DL = dominant letal mutation

5.2. Kromosomskador

En ökad frekvens av systerkromatidväxling i ovarialceller av kinesisk hamster och human lymfocytkultur har konstaterats (60). Kromosomskada rapporterades också i en av fem gräshoppsarter exponerade för formaldehyd (53). Kromosomala aberrationer

tioner har även rapporterats i tidigare undersökningar med Drosophila (45, 64).

6. KANCEROGENA EFFEKTER

6.1. Djurförsök

I en studie exponerades möss 1 tim/dag under 35 veckor för luft innehållande 50 mg/m³ - 150 mg/m³ (0,05 mg/l-0,15 mg/l) formaldehyd. Man kunde inte påvisa någon överfrekvens av lungkancer hos djur som exponerats för formaldehyd i jämförelse med kontroller, däremot vissa cellförändringar (basal-cellshyperplasi, skivepitel-metaplasi) vid koncentrationer 50 mg/m³ (39). Några dosrelationer förelåg dock ej.

I den hittills mest tillförlitliga undersökningen exponerades råttor och möss i grupper på 120 djur av vardera könet för formaldehyd i tre olika doser, 2,5, 7,4 och 18,5 mg/m³ (2, 6 och 15 ppm). Djuren exponerades 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, i 24 månader. Djuren observerades i ytterligare 6 månader och de sista avlivades efter 30 månader. Råttorna utvecklade en dosrelaterad cancer i näsan som i de flesta fall var av typen skivepitelkancer. Denna typ av cancer är ytterst sällsynt hos råttor (59b). Därtill hade två möss samma typ av cancer. Tre andra typer av cancer sågs därtill i råttgruppen som exponerades för 18,5 mg/m³ (15 ppm) (46, 60b, 73). Resultaten ses ur Tabell 2.

Tabell 2. Frekvensen skivepitelkancer i näsan på råttor och möss exponerade för 0, 2.5, 7.4 och 18.5 mg/m³ formaldehyd i 24 månader

Formaldehyd dos		Näskancer	
mg/m ³	(ppm)	råttor	möss
0	(0)	0/201	0/220
2,5	(2)	0/236	0/220
7,4	(6)	2/235	0/220
18,5	(15)	103/232	2/85

I en annan undersökning exponerades 100 råttor för en blandning av saltsyra (13 mg/m³) och formaldehyd (18 mg/m³). Tjugofem av råttorna utvecklade en skivepitelcellskancer i näsan efter exponeringsperioden på 814 dagar. Det etiologiska sambandet med formaldehyd kunde ej fastslås då små mängder av det karcinogena ämnet bis(klorometyl)eter bildades (2, 49). I en senare undersökning erhöill råttorna samma koncentrationer av saltsyra och formaldehyd i kombination och var för sig (2). Enligt preliminära resultat har 10 av 100 råttor exponerade för formaldehyd och 9 av 100 för blandningen saltsyra + formaldehyd utvecklat cancer medan inget kontrolldjur eller djur som fått enbart saltsyra fått näskancer (43).

6.2. Epidemiologiska undersökningar

I en undersökning av 1106 arbetare som i samband med balsamering exponerats för formaldehyd kunde ingen överdödlighet i lungkancer noteras. En högre frekvens av dödlighet till följd av hudkancer rapporterades (76). Balsameringsvätskan innehåller flera andra kemikalier, varför samband med formaldehyd inte kan anses påvisat.

En annan undersökning berörde 2490 arbetare exponerade i samband med formaldehydfremställning. Dessa hade exponerats minst ett år under perioden 1949-1966. Dödsfall till följd av cancer skilde sig inte signifikant från den amerikanska mansbefolkningen i övrigt (55). Undersökningsgruppen var som sådan liten, medelåldern låg och latenstiden kort, vilket gör en bedömning svår.

Lungkancerdödligheten skilde sig inte från den förväntade i en undersökning av 2026 arbetare exponerade vid framställning av formaldehyd. En viss överrepresentation av prostata- och hjärnkancer noterades (78). I ett tidigare epidemiologiskt arbete har noterats en ökad frekvens av munhåle- och näskancer (57) och i ett annat näs-, bukspottskörtel- samt magsäckskancer (15) hos textilarbetare. Formaldehyd är endast ett bland andra ämnen som arbetare exponeras för i sådant arbete.

Ingen av ovannämnda undersökningar tillåter en bedömning av kancerrisk hos människa.

7. EXPONERINGSINDIKATORER

7.1. Lufthalter

I allmänhet användes halten av formaldehyd i luft som exponeringsmått.

7.2. Biologiska indikatorer

Vid exponering för formaldehyd har ett upptag visats ge påvisbart ökad halt av formaldehyd i blodet (22, 24, 52) och i urinen (16). Halterna var relativt låga och bestämning av formaldehyd i blod och urin torde ej lämpa sig för biologisk monitorering.

Exponering för formaldehyd medför utsöndring i urinen av biotransformationsprodukten myrsyra (24). Detta kan vara en möjlig väg för biologisk monitorering men den är ej tillräckligt studerad för praktiskt bruk.

Att registrera lukt (29, 61), irritationseffekt i konjunktiva (69) eller irritation i näsa, svalg (69) eller ögon (12, 56, 69, 77) är knappast lämpliga som dosindikatorer på grund av den stora inter- individuella spridningen.

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

8.1. Effekter av kortvarig exponering

8.1.1. Akut övergående effekt. Konjunktivalirritation uppvisar ett dos-respons samband från $0,36 \text{ mg/m}^3$ (0,3 ppm) och känsliga individer kan erfara detta symptom vid betydligt lägre koncentrationer (69). Vid halter om $0,6-1,2 \text{ mg/m}^3$ (0,5-1 ppm) är irritationen påtaglig, ej angivet hos hur många, och vid $2,4 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm) upplever 7% kraftig och 10% måttlig irritation (77).

Torrhet och sveda i halsen rapporteras uppkomma vid $1,08-1,9 \text{ mg/m}^3$ (0,9-1,6 ppm) (56). Andersen angav att 3 av 15 kände irritation i ögon och hals redan vid $0,3 \text{ mg/m}^3$ (0,24 ppm) och 15 av 15 vid 1 mg/m^3 (7). Halter om $12-18 \text{ mg/m}^3$ (10-15 ppm) anges orsaka dyspné och hosta hos de flesta exponerade medan enstaka personer kan tolerera upp till 24 mg/m^3 (20 ppm) utan alltför svåra besvär (27).

8.1.2. Bestående skada. Etsskada i matstrupe och magsäck efter avsiktlig förtäring av formalin finns beskrivna (72).

8.2. Effekter av långvarig, låggradig exponering

8.2.1. Övergående rubbning. De akuta reteffekterna förefaller gå tillbaka snabbt då exponeringen upphör. Några undersök-

ningar som ger vid handen att effekter på lång sikt skulle uppkomma föreligger inte.

8.2.2. Bestående skada. Formaldehyd är allergiserande. Den framkallar framför allt hudallergier som hör till de vanligare hudallergierna. Astmatiska manifestationer från andningsorganen har beskrivits men är betydligt mindre vanliga.

9. FORSKNINGSBEHOV

I skenet av resultat från undersökningar beträffande formaldehydens cancerogena effekt föreligger ett behov att genomföra epidemiologiska undersökningar av exponerade yrkeskategorier med avseende på en eventuell cancerogen effekt. Mutagen effekt har påvisats i laboratorieorganismer men mera uppgifter om dylik effekt i däggdjursceller är önskvärda. Undersökningar beträffande teratogen effekt har inte kvalitetsmässigt varit tillfredsställande och effekt på reproduktionsorgan kräver epidemiologiska utredningar innan en värdering kan göras.

Formaldehydens olika verkningsmekanismer är relativt okända, likaså betydelsen av dess metaboliter. Ytterligare studier att utreda formaldehyds metabolism i höga respektive låga halter till myrsyra och metanol hos människor behöver utföras. Thiazolidinhalter vid känd exponering bör studeras på människa för att bedöma möjligheten av biologisk monitoring. Det vore

önskvärt att utreda mekanismen vid sensibilisering av andningsvägarna.

Det är bekant att den individuella känsligheten för formaldehyd varierar i hög grad. En identifiering av känsliga individer och faktorer som påverkar känsligheten vore värdefull.

Dosrelaterade effekter har undersökts närmast experimentellt. Hälsoeffekter relaterade till dos borde undersökas i grupper exponerade för formaldehyd under långa perioder. Effekter på kroppens försvarsmekanismer har inte studerats. Det vore av vikt att undersöka huruvida formaldehyd ökar känsligheten för andra luftföroreningar eller påverkar mottagligheten för infektionssjukdomar. Eventuella interaktioner med andra luftföroreningar har inte ägnats någon uppmärksamhet.

10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Lätt irritation i näsa och konjunktiva torde inträda hos många människor vid exponering för halter om 0,4-1,2 mg/m³ (0,3-1,0 ppm). Speciellt känsliga individer kan erfara retsymtom vid koncentrationer under 0,4 mg/m³ (0,3 ppm). Irritationen blir påtaglig vid halter om 2,4 mg/m³ (2 ppm) då 7% av en grupp exponerade angav kraftig och 10% en måttlig ögonirritation.

Vid 1,1-1,9 mg/m³ uppkommer sveda i halsen och vid 4,8 mg/m³ (4 ppm) blir irritationen kraftig. Obehagen går snabbt tillbaka då exponeringen upphör. Bestående effekt på lungfunktionen vid långvarig exponering har ej påvisats. Med tilltagande exponeringsgrad ökar irritationen och känsla av andfåddhet och hosta tillkommer, som upplevs av de flesta vid 12-18 mg/m³ (10-15 ppm).

Formaldehyd är allergiserande och ger framför allt hudallergier. Sensibilisering av andningsorganen är betydligt mindre vanligt.

Teratogena effekter har inte rapporterats, men undersökningarnas kvalitet tillåter ej en slutlig värdering. Det samma gäller den enda undersökning som gjorts beträffande effekter på reproduktionsorgan. Formaldehyd har mutagena egenskaper som påvisats i laboratorieorganismer och insekter. Formaldehyd-inhalation har förorsakat näskancer hos råtta och mus. Epidemiologiska undersökningar av kancerogen effekt på människa tillåter ej en värdering.

Vid ställningstagande till formaldehyden bör beaktas att man påvisat mutagen effekt på bakterier, jäst och insekter samt kancerogen effekt på djur. Vid diskussion om ett hygieniskt gränsvärde bör beaktas akut irriterande effekt, att formaldehyd framkallar cancer i djurförsök och att kancerrisk för människa kan föreligga.

11. SAMMANFATTNING

Formaldehyd. Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1982:27

Kritisk genomgång och värdering av den litteratur som är relevant som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde för formaldehyd samt rekommendation av de effekter som kan läggas till grund för ett sådant ställningstagande. Den irriterande effekten läggs till grund för detta. Formaldehyd har visats vara kancerogen på djur.

84 referenser.

Nyckelord: Formaldehyd, hygieniskt gränsvärde, exponering, irritation, cancer.

12. ENGLISH SUMMARY

Formaldehyde. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1982:27

Critical review of the literature as basis for an evaluation in setting hygienic threshold limit values on formaldehyde. A recommendation of the effects important for such a consideration is given. The irritative effect is of major importance. Formaldehyde has been reported to be cancerogenic in animals. 84 references.

Keywords: formaldehyde, TLV, occupational exposure, irritation, cancer.

13. LITTERATURFÖRTECKNING

1. Alanko K., Keskinen H. & Saarinen L.
Yrkesastma (Ammattiastma)
Duodecim 1977, 93, 306-318.
2. Albert RE, Sellakumar, AR, Laskin S, Kushner M, Nelson M, Snyder CA.
Nasal cancer in the rat induced by gaseous formaldehyde and hydrogen chloride.
J Nat Cancer Inst (i tryck)
3. Alexandersson R., Hedenstierna G. & Kolmodin-Hedman B.
Lungfunktionsstudier på formalinexponerad personal
Abstrakt 8/Arbetsmedicin. Riksstämman 1981, Stockholm..
4. Amdur M.O.
The physiological response of guinea pigs to atmospheric pollutants
Int. J. Air Poll. 1959, 1, 170-183
5. Amdur M.O.
The response of guinea pigs to inhalation of formaldehyde and formic acid alone and with a sodium chloride aerosol
Int. J. Air Poll. 1960, 3:4, 201-220
6. Amdur M.O. & Mead J.
Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pigs
Am. J. Physiol. 1958, 192:2, 364-368
7. Andersen I.
Formaldehyde in the indoor environment health implications and the setting and standards
Proc. 1. Int. Indoor Climate Symp. SBl, Copenhagen 1979
8. Arbetarskyddsstyrelsen
Bestämning av formaldehyd i luft
Metodserien 1977, 1003, 1-9
9. Auerbach C., Moutschen-Dahmen M. & Moutschen J.
Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds
Mutation Res. 1977, 39, 317-362

10. Auerbach C.
The mutagenic mode of action of formalin
Science 1949, 110, 419-420
- ~~10b.~~ ~~Von~~ Burdach S, & Weschselberg K.
Gesundheitsschäden in der Schule. Beschwerden durch
Verwendung Formaldehyd-emittierender Werkstoffe in
Schulbauten
Fortschritte der Medizin 1980, 11:20, 377-412
- ~~11.~~ Bilimoria M.H.
The detection of mutagenic activity of chemicals and
tobacco smoke in a bacterial system
Mutat.Res. 1975, 31, 328. Abstract 39.
12. Bourne, Jr. H.G. & Seferian S.
Insufficiently polymerized resins, used for
wrinkleproofing clothing, may liberate toxic quantities
of formaldehyde
Ind. Med. Surg. 1959, 28, 232-233
13. Brock Neely W.
The metabolic fate of formaldehyde-¹⁴C
intraperitoneally administered to the rat
Biochem. Pharmacol. 1964, 13, 1137-1142
- ~~14.~~ Brockman H.E., de Serres F.J. & Hung C.Y.
Mutagenicity of formaldehyde
NIH Contract Report, 1980.
- ~~15.~~ Bross I.D.J., Viadama E. & Houten L.
Occupational cancer in men exposed to dust and other
environmental hazards
Arch. Env. Hlth 1978, 33, 300-307.
- ~~16.~~ Brusick D.J., Jagannath D., Myhr B. & Stetka D.
The genetic activity of paraformaldehyde in the Ames
assay, the L5178Y mouse lymphoma assay, the CHO SCE
assay and an *in vitro* CHO chromosome analysis
Abstract of paper presented at the 11th Annual Meeting
of the Environmental Mutagen Society, Nashville, Tenn.,
March 1980.

- ~~17.~~ Buss J., Kuschinsky K., Kewitz H. & Koransky W.
Enterale Resorption von Formaldehyd
Arch.exper. Pathol. & Pharmakol. 1964, 247, 380-381
18. Chanet R., Izard C. & Moustacchi E.
Genetic effects of formaldehyde in yeast. II. Influence
of ploidy and of mutations affecting radiosensitivity of
its lethal effect
Mutation Research 1976, 35, 29-38.
19. Coon R.A., Jones R.A., Jenkins Jr. L.J. & Siegel J.
Animal inhalation studies on ammonia, ethylene glycol,
formaldehyd, dimethylamine and ethanol
Toxicol.appl. Pharmacol. 1970, 16, 646-655
20. Dalhamn T. & Rosengren Å.
Effect of different aldehydes on tracheal mucosa
Arch. Otolaryng. 1971, 93, 496-500
21. Dubreuil A., Bouley G., Godin J. & Boudène Cl.
Inhalation, en continu, de faibles doses de
formaldéhyde: Etude expérimentale chez le Rat
Eur. J. Toxicol. 1976, 9:4, 245-250
22. Eells J.T., McMartin K.E., Black K., Virayotha V.,
Tisdell R.H. & Tephly T.R.
Formaldehyde poisoning. Rapid metabolism to formic acid.
JAMA 1981, 246(11), 1237-1238.
23. Egle J.L., Jr.
Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde, and
acrolein in the dog
Arch. Environ. Health 1972, 25, 119-124
24. Einbrodt H.J., Prajsnar D. & Erpenbeck J.
Der Formaldehyd- und Ameisensäurespiegel im Blut und
Urin beim Menschen nach Formaldehydexposition
Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz, Prophylaxe 1976, 26:8,
154-158
25. Englesberg E.
The mutagenic action of formaldehyde on bacteria
J. Bacteriol. 1952, 63, 1-11.

- ~~26.~~ Epstein S.S., Arnold E., Andrea J., Bass W. & Bishop Y.
Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1972, 23, 288-325.
- ~~27.~~ Fasett D.W.
Formaldehyd
Industrial Hygiene and Toxicology II. F.A. Patty (ed)
Interscience Publishers, New York, London, Sydney, 1967, 1970-1972
- ~~28.~~ Federal Panel on Formaldehyde
Washington, D.C. 1980, 64 s.
29. Feldman Y.G. & Bonashevskaya T.I.
On the effects of low concentrations of formaldehyde.
Hyg. Sanit 1971, 36:4-6, 174-180.
30. Gamble J.F., McMichael A.J., Williams T. & Battigelli M.
Respiratory function and symptoms: an environmental-epidemiological study of rubber workers exposed to a phenolformaldehyde type resin
Am. Ind. Hyg. Ass. J. 1976, 37:9, 499-513
31. Gandevia B.
Occupational asthma, part I
Med. J. Australia Suppl. 1970, 57:2, 332-335
- ~~32.~~ Gofmekler V.A.
Effect of embryonic development of benzene and formaldehyde in inhalation experiments
Hyg. Sanit. 1968, 33, 327-331
- ~~33.~~ Goodman J.I. & Tephly T.R.
A comparison of rat and human liver formaldehyde dehydrogenase
Biochim. Biophys. Acta 1971, 252, 489-505
34. Gosser L.B. & Butterworth B.E.
Mutagenicity evaluation of formaldehyde in the L5178Y mouse lymphoma assay
E.I. DuPont de Nemours and Co., Haskell Laboratory Report No. 581-80, 1977.

35. Harris D.K.
Health problems in the manufacture and use of plastics
Br. J. ind. Med. 1953, 10, 255-268.
- ~~35a.~~ Heck H d'A., Chin T.Y. & Schmitz M.C.
Distribution of ¹⁴C formaldehyde in rats after inhalation exposure.
Proceedings of The Third CIIT Conference on Toxicology; Formaldehyde Toxicity. November 20-21.1980, Raleigh, North Carolina, USA. J.E.Gibson, ed., Hemisphere Publ. Corp., Washington, D.C. 1982, (i tryck)
- ~~35b.~~ Heck H d'A.
Biochemical Toxicology of Inhaled Formaldehyde
CIIT Activities, 1982, 2:3, 3-7
36. Helwig H.
Wie ungefährlich ist Formaldehyd?
Deutsche Med.Wochensch. 1977, 44:4, 1612-1613
37. Hendrick D.J. & Lane D.J.
Formalin asthma in hospital staff
Brit. Med. J. 1975, 1, 607-608
38. Hendrick D.J. & Lane D.J.
Occupational formalin asthma
Brit. J. Ind. Med. 1977, 34, 11-18
39. Horton A.W., Tye R. & Stemmer K.L.
Experimental carcinogenesis of the lung. Inhalation of gaseous formaldehyde or an aerosol of coal tar by C3H mice
J. Nat'l. Cancer Inst. 1963, 30, 31-40
- ~~40.~~ Hsie A.W., O'Neill J.P., San Sebastian J.R., Couch D.B., Fuscoe J.C., Sun W.N.C., Brimer P.A., Machanoff R., Riddle J.C., Forbes N.L. & Hsie M.H.
Mutagenicity of carcinogens: Study of 101 agents in a quantitative mammalian cell mutation system, CHO/HGPRT.
Fed.Proc.Fed.Am.Soc.Exp.Biol. 1978, 37, 1384. Abstract 633.
41. Hurni H. & Ohder H.
Reproduction study with formaldehyde and hexamethylene-tetramine in beagle dogs
Fd. Cosmet. Toxicol. 1973, 11, 459-462

- ~~42.~~ IARC
Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Wood, leather and some associated industries.
1981, Vol. 25, 1-412.
43. Infante P.F., Ulsamer A.G., Groth D., Chu K.C. & Ward J.
Health hazards of formaldehyde
Lancet, 1981, Oct. 31, 980-981.
44. Kane L.E. & Alarie Y.
Sensory irritation to formaldehyde and acrolein during single and repeated exposures in mice
Am. Ind. Hyg. Ass. J. 1977, 38:10, 509-522
- ~~45.~~ Kaplan W.D.
Formaldehyde as a mutagen in *Drosophila*
Science 1948, 108, 3.
- ~~46.~~ Kerns W.D.
Long-term inhalation toxicity and carcinogenicity studies of formaldehyde in rats and mice
Proceedings of The Third CIIT Conference on Toxicology; Formaldehyde Toxicity. November 20-21.1980, Raleigh, North Carolina, USA. J.E.Gibson, ed., Hemisphere Publ. Corp., Washington, D.C. 1982 (i tryck)
- ~~47.~~ Koops A. & Butterworth B.E.
In vitro microbiol mutagenicity studies of formaldehyde
E.I.duPont de Nemours & Co. Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine, Wilmington, Del. 1976.
48. Kulle T.J. & Cooper G.P.
Effects of formaldehyde and ozone on the trigeminal nasal sensory system
Arch. Environ. Health 1975, 30, 237-243
49. Laskin S, Kuschner M, Drew RP, Capiello VP, Nelson N.
Tumors of respiratory tract induced by inhalation of bis(chloro-methyl)ether
Arch Envir Health 1971; 23: 135-136.

50. Magana-Schwencke N., Ekert B. & Moustacchi E.
Biochemical analysis of damage induced in yeast by formaldehyde. I. Induction of single-strand breaks in DNA and their repair
Mutation Research 1978, 50, 181-193
- ~~51.~~ Magnusson B. & Kligman A.M.
Allergic contact dermatitis in the guinea pig
C.C. Thomas 1970
52. Malorny G., Rietbrock N. & Schneider M.
Die Oxydation des Formaldehyds zu Ameisensäure im Blut, ein Beitrag zum Stoffwechsel des Formaldehyds
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 1965, 250, 419-436
- ~~53.~~ Manna G.K. & Parida B.B.
Formalin-induced sex chromosome breakage in the spermatocyte cells of the grasshopper *Tristria pulvinata*
J. Cytol. Genet. 1967, 1, 88-91.
54. Marks T.A., Worthy W.C. & Staples R.E.
Influence of formaldehyde and Sonacide (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice
Teratology 1980, 22 (in press). 51-58
- ~~55.~~ Marsch G.M.
Proportional mortality among chemical workers exposed to formaldehyde
Proceedings of The Third CIIT Conference on Toxicology; Formaldehyde Toxicity. November 20-21.1980, Raleigh, North Carolina, USA. J.E.Gibson, Ed., Hemisphere Publ. Corp., Washington, D.C. 1982 (i tryck) *ff. Brit J Industrial 39(1982)382-2*
- of 55a.* 55a. Marzulli F.N. & Maibach H.I.
Contact Allergy: Predictive Testing in Humans.
In: F.N.Marzulli & H.I.Maibach eds. Dermatotoxicology and Pharmacology. Hemisphere Publ. Corp., Washington, D.C., 1977, 353-372
56. Morrill Jr., E.E.
Formaldehyde exposure from paper process solved by air sampling and current studies
Air Conditioning, Heating and Ventilating 1961, 53, 94-95

- ~~57.~~ Moss E. & Lee W.R.
Occurrence of oral and pharyngeal cancer in textile workers
Brit. J. Industr. Med. 1974, 31, 224.
58. Murphy S.D., Davis H.N. & Zaratzian V.I.
Biochemical effects in rats from irritating air contaminants
Toxicol. appl. Pharmacol. 1964, 6, 520-528
59. National Academy of Sciences, Committee on Toxicology
Formaldehyde - An assessment of its health effects
Washington, D.C. March 1980, 38 s.
- ~~59.~~ NIOSH
Criteria for a recommended standard...
Occupational exposure to formaldehyde
U.S. Dept. of Health, Education and Welfare 1976
- ~~60.~~ Obe G. & Beek B.
Mutagenic activity of aldehydes
Drug and Alcohol Dependence 1979, 4, 91-94.
- ~~60.~~ Pavkov K.L., Kerns W.D., Mitchell R.I., Connell M.M.,
Donofrio D.J., Harroff H.H., Barker A.D., Fischer G.D.,
Joiner R.L. & Ihake D.C.
Final Report on a Chronic Inhalation Toxicology Study in
Rats and Mice Exposed to Formaldehyde to Chemical
Industry Institute of Technology. BATTELLE Columbus
Laboratories, Columbus, Ohio. Vol. 1 and 2, 1982, 173 p.
61. Pettersson S. & Rehn T.
Lukttröskelbestämning av formaldehyd
Hygien & miljö 1977, 66:10, 35-36
- ~~62.~~ Popa V., Teculescu D., Stanescu D. & Gavrilesco N.
Bronchial asthma and asthmatic bronchitis, determined by
simple chemicals
Dis. Chest. 1965, 56:5, 395-404
63. Porter J.A.H.
Acute respiratory distress following formalin inhalation
Lancet 1975, 603-604

- ~~64.~~ Rapaport I.A.
Mutations under the influence of unsaturated aldehydes
Dokl.Akad.Nauk SSSR 61:713-715 (Chem.Abs. 43:1115i,
1949).
65. Ross W.E., McMillan D.R. & Ross C.F.
Comparison of DNA damage by methylmelamines and
formaldehyde
J. nat. Cancer Inst. 1981, 67(1), 217-221.
66. Sakula A.
Formalin asthma in hospital laboratory staff
Lancet 1975, 816
67. Salem H. & Cullumbine H.
Inhalation toxicities of some aldehydes
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1960, 2, 183-187
68. Schoenberg J.B. & Mitchell Ch.A.
Airway disease caused by phenolic (phenol-formaldehyde)
resin exposure
Arch. Environ. Health 1975, 30, 574-577
69. Schuck E.A., Stephens E.R. & Middleton J.T.
Eye irritation response at low concentrations of
irritants
Arch. Environ. Health 1966, 13, 570-575
70. Shumilina A.V.
Menstruations- och fertilitetsfunktioner hos kvinnor
exponerade för formaldehyd
Gig. Tr. Prof. Zabol. 1975, 12, 18-21 (svensk
översättning)
- ~~71.~~ Skare I. & Dahlner B.
Bestämning av aldehyd i luft
Arbete och Hälsa 1973, 6
- ~~72.~~ Sollman T.
Miscellaneous Antiseptics. Formaldehyde. A manual of
pharmacology and its applications to therapeutics and
toxicology
W.B. Saunders Company, Philadelphia, London 1957, 837-842

73. Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, Gralla EJ, Pavkov KL.
Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. Cancer Res 1980; 40: 3398-3401
74. Swensson Å., Holmquist C.-E. & Dalhamn T.
Effects on the respiratory tract of formaldehyde and solvents in connection with application of plastics on floors. A clinical, physiological and technical investigation. Atti XI Congr. Internat. Med. del Lavoro 6, 1954
- ~~74b~~ Uotila L. & Koivusalo M.
Formaldehyde dehydrogenase from human liver J. Biol. Chem., 1974, 249, 7654-7663
75. Wallenstein G. von, & Rebole E.
Sensibilisierungen durch Formaldehyd bei beruflicher inhalativer Exposition. Allergie und Immunologie 1976, 22, 287-295
- ~~76~~ Walrath J. & Fraumeni J.F. Jr.
Proportional mortality among New York morticians Proceedings of The Third CIIT Conference on Toxicology; Formaldehyde Toxicity. November 20-21.1980, Raleigh, North Carolina, USA. J.E.Gibson, ed., Hemisphere Publ. Corp., Washington, D.C. 1982 (i tryck)
77. Weber-Tschopp A., Fischer T. & Grandjean E.
Reizwirkungen des Formaldehyds (HCHO) auf den Menschen Int. Arch. Occup. Environ. Health 1977, 39, 207-218
- ~~78~~ Wong O.
Historical-prospective mortality experience of chemical workers exposed to formaldehyde Proceedings of The Third CIIT Conference on Toxicology; Formaldehyde Toxicity. November 20-21.1980, Raleigh, North Carolina, USA. J.E.Gibson, Ed., Hemisphere Publ.Corp. Washington, D.C. 1982 (i tryck)
- ~~79~~ MAK-Werten Formaldehyd, Ed Henschler D. Verlag Chemie 1972.

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

Land	mg/m ³	ppm	år	anm	ref
Australien	3	2	1978	T	10
Belgien	3	2	1978	T	16
BRD	1,2	1	1980	S	5
Bulgarien	1,0		1971		10
Danmark ¹⁾	0,4	0,3	1982	T	3
DDR	0,5		1978	T	6
Finland		6	1981	15 min	15
Island	1,2	1	1978	T	12
Italien	1,2	1	1978		10
Japan	2,5	2	1975	T	11
Jugoslavien	1	0,8	1971		10
Nederländerna	3	2	1978	T	8
Norge	1,2	1	1981	T	1
Polen	2		1976		10
Rumänien	4		1975	T	10
Schweiz	1,2	1	1980	S	9
Sovjetunionen	0,5		1978		7
Sverige	1	1	1982	S,T	4
Tjeckoslovakien	2		1976		10
Ungern	1		1980	S	2
USA (ACGIH)	-		1981	K	14
(NIOSH/OSHA)		3	1978		
		5		T (30 min)	10
(NIOSH)	1,2	1	1978	T	13

K = cancerframkallande
S = sensibiliserande
T = takvärde

1) för nya anläggningar,
etablerade efter 1982.04.01

REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1981).
2. A munkavédelemlről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest, 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænsevaerdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænsevaerdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
4. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1981:8, Liber Tryck, Stockholm (1981).
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1981. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1981).
6. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizininformation 5 (1978) Beilage zu Heft 3, 1-18.
7. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft 39(1979) 56-62.
8. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
9. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1980.
10. 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).
11. 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. Summary of NIOSH recommendations for occupational health standard. (1978).
14. 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).
15. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
16. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.

APPENDIX II

Provtagning och analys av formaldehyd i luft på arbetsplatser.

Formaldehyd kan bestämmas ungefärligt med reagensrör (analys-ampuller) av vilka finns flera fabrikat. För noggrannare bestämning finns en kolorimetrisk metod, kromotropsyrametoden. Metoden användes i koncentrationsområdet 0,5 - 5 mg/m³

(0,4 - 4,05 ppm) eller efter spädning för högre halter med en precision i analyssteget ca 2% (standardfel) (1, 2).

Kemosorption erbjuder stora fördelar vid provtagningen.

Formaldehyd kan provtas på en porös polymer (Amberlite XAD-2) belagd med 2,4-dinitrofenylhydrazin. Aldehyden reagerar till 2,4-dinitrofenylhydrazin på sorbenten och analyseras med gaskromatografi (3) eller högupplösande vätskekromatografi (HPL) (4).

Referenser till appendix II

1. Bestämning av formaldehyd i luft. Arbetarskyddsstyrelsen, metod nr 1003, 1977.
2. Provtagning av gasformiga luftföroreningar med gastvättflaska. Arbetarskyddsstyrelsen, metod nr 1007, 1978.
3. ANDERSSON, G., ANDERSSON, K.: Chemosorption of formaldehyde on amberlite XAD-2 coated with 2,4-dinitrophenylhydrazine. Chemosphere, 10:823-827, 1979.
4. ANDERSSON, K., HALLGREN, C., LEVIN, J-O., NILSSON, C-A.: Chemosorption sampling and analysis of formaldehyde in air. Scand j work environ health, 7:282-289, 1981.