

1987:

34. **Marianne Gerner Björkstén och Bengt Jonsson:**  
Besvär från rörelseorganen bland läkarsekreterare.
35. **Anita Nilsson Granström, Britt-Inger Wenngren, Bertil Rudell, Ulf Hammarström och Birgitta Kolmodin-Hedman:**  
Yrsel som subjektivt symtom och oculomotorisk störning vid svetsning.
36. **Lone Donbæk Jensen:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 77. Træstøv.
37. **Ingela Rystedt:**  
Handeksem hos atopiker.
38. **Per Lundberg:**  
Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 8.
39. **Per Lundberg:**  
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards VIII.
40. **G Heimbürger and P Lundberg (Eds):**  
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1987.
41. **Per Löfstedt och Ulf Landström:**  
Buller, vibrationer och vakenhet under lastbilkörning.

1988:

1. **Lars Hagmar:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Benzen.
2. **Gunnela Westlander:**  
Kontorsautomation i ett arbetsmiljöperspektiv.
3. **Gunnar Johanson:**  
Toxicokinetics of 2-butoxyethanol. Uptake, distribution, metabolism, and excretion in man and laboratory animals.
4. **Alf Askergren, Håkan Beving, Maud Hagman, Jan Kristensson, Klas Linroth, Olof Vesterberg och Arne Wennberg:**  
Biologiska effekter av exponering för vattenbaserade och lösningsmedelsbaserade färger hos målare.
5. **Per Gustavsson, Annika Gustavsson och Christer Hogstedt:**  
Canceröversjucklighet bland svenska skorstensfejare.
6. **Jan E Wahlberg:**  
Försäkringsmässig sambandsbedömning vid arbetsrelaterade hudsjukdomar.
7. **Per Gustavsson, Evy Fellenius och Christer Hogstedt:**  
Lungcancer bland slaktare och charkuterister. En fall-referent-studie.
8. **Eva Björkholm, Annika Hultman och Jan Rudling:**  
Bestämning av klor och kloridioxid i luft med provtagning i tvättflaska och jonkromatografisk analys.

9. **Roger Lindahl, Jan-Olof Levin och Kurt Andersson:**  
Mätning av låga halter formaldehyd med diffusionsprovtagare.
10. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Mats Hagberg, Elsy Jönsson, Mona Klevegård, Fridberg Lövgren, Gunnar Michaelsson, Bengt Ritzén, Bertil Rudell och Lissi Thomasson:**  
Besvärsförekomst och försök till intervention i Ångermanländsk skoindustri.  
I. Förekomst av lösningsmedelsbesvär i svensk skoindustri.  
**Mats Hagberg, Birgitta Kolmodin-Hedman, Elsy Jönsson, Gunnevi Sundelin och Lissi Thomasson:**  
II. Förekomst av och relativa risker för besvär i rörelseorganen hos arbetare i skoindustri.  
**Gunnevi Sundelin, Mats Hagberg och Birgitta Kolmodin-Hedman:**  
III. Ergonomiutbildning av nåtlare i skoindustri – ett försök till utvärdering.
11. **Gudrun Hedberg, Karl Anders Jacobsson och Stina Langendoen:**  
Faktorer som påverkar omsättningen bland yrkesförare. En retrospektiv kohortstudie.
12. **Francesco Gamberale, Birgitta Anshelm Olsson, Peter Eneroth, Thomas Lindh, Arne Wennberg, Lars-Inge Andersson, Maud Hagman, Lotta Johansson, Henry Ljungberg, Siv Törnqvist och Ulf Östman:**  
Akuta effekter av lågfrekventa elektromagnetiska fält. En fältstudie av linjearbetare i 400 kV ledningar.
13. **Juha Liira:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 78. Kreosot.
14. **Michael A. Brown:**  
NIOSH and NIOSH Basis for an Occupational Health Standard: Grain Dust. Health Hazards of Storing, Handling and Shipping Grain.
15. **Per Malmberg, Anna Rask-Andersen, Urban Palmgren, Göran Blomquist, Monica Lundholm och Katrin Karlsson:**  
Akut toxisk alveolit och allergisk alveolit hos lantbrukare. Exponering för mikroorganismer och endotoxin.
16. **Book of Abstracts. Sixth International Symposium Epidemiology in Occupational Health. Stockholm, Sweden, August 16-18, 1988.**
17. **Kristina Kemmlert och Åsa Kilbom:**  
Besvär i nacke/skuldra och samband med arbetsituation. En utvärdering med hjälp av frågeformulär och arbetsplatsbesök.
18. **Per Gustavsson och Annika Gustavsson:**  
Dödsorsaker bland arbetare vid en kommunal sopförbränningsanläggning.

NORDISK EKSPERTGRUPPE

FOR

GRÄNSEVÄRDEDOKUMENTATION

85

NITRILOTRIEDDIKESYRE (NTA) OG SALTE

Susanne Nautrup Olsen og Allan Astrup Jensen

København maj 1989

ISBN 91-7045-028-5

ISSN 0346-7821

FORORD

Nordisk Ministerråd har siden 1977 ydet bidrag til et projekt med det formål at skabe et dokumentationsgrundlag for fastsættelse af hygiejniske grænseværdier. Til styring af dette arbejde er der nedsat en ekspertgruppe med følgende sammensætning:

Helgi Gudbergsson	Heilsværndarstödin, Reykjavik
Per Lundberg (ordf)	Arbetsmiljöinstitutet, Solna
Gunnar Mowé	Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Adolf Schaich Fries	Arbejdsmiljøinstituttet, København

Målsætningen er, med støtte i en gennemgang og vurdering af den foreliggende litteratur, om muligt at opstille dosis-effekt og dosis-respons relationer, som kan lægges til grund for diskussionen om en hygiejnisk grænseværdi. Ekspertgruppen skal derimod ikke give direkte forslag til hygiejniske grænseværdier.

Litteratursøgning og indsamling af materiale foretages af et sekretariat ved dokumentalist G. Heimbürger. Sekretariatet er placeret ved arbetsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Vurderingen af det indsamlede materiale og udarbejdelse af præliminære dokumentudkast, som udgør grundlaget for ekspertgruppens stillingtagen, udføres i de enkelte lande af personer, der er udpeget af de respektive landes deltagere i ekspertgruppen.

I dokumentet er der kun medtaget litteratur, som er bedømt til at være pålideligt og af betydning for grænseværdidiskussionen.

Biologiske koncentrationer er angivet i mol/l eller mg/kg; luftkoncentrationer i mg/m<sup>3</sup>. Hvis koncentrationerne i de refererede arbejder ikke er udtrykt i disse enheder, er de regnet om med angivelse af oprindelig værdi og enhed i parentes.

Vurderingen af det indsamlede litteraturmateriale og sammenfatningen af arbejdsudkastet, som ligger til grund for det foreliggende dokument er udført af dyrlæge Susanne Nautrup Olsen og cand.scient. Allan Astrup Jensen, Arbejdsmiljøinstituttet, København.

Referent: A. Schaich Fries, Arbejdsmiljøinstituttet, København.

Dokumentforslaget blev diskuteret med ekspertgruppen og antaget ved mødet 1988.19.04.

INDHOLDSFORTEGNELSE	Side
1. FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	6
2. ANVENDELSE, FOREKOMST	7
2.1. Anvendelse	7
2.2. Luftkoncentrationer i arbejdsmiljø	7
2.3. Metoder til analyse af luftkoncentrationer	8
3. KINETIK	8
3.1. Optagelse	8
3.2. Distribution	9
3.3. Biotransformation	9
3.4. Eliminering	9
3.5. Biologiske eksponeringsindikatorer	10
4. ALMEN TOKSIKOLOGI	11
4.1. Virkningsmekanismer	11
4.2. Faktorer som påvirker toksiciteten	11
4.3. Almene fund	12
5. ORGANEFFEKTER	13
5.1. Effekter på hud og slimhinder	13
5.2. Effekter på luftvejene	14
5.3. Effekter på leveren	14
5.4. Effekter på nyrer	14
5.5. Effekter på mave-tarmkanal	15
5.6. Effekter på hjerte og kredsløb	15
5.7. Effekter på blod og bloddannende organer	16
5.8. Effekter på det centrale nervesystem	16
5.9. Effekter på det perifere nervesystem	16
5.10. Effekter på knoglesystemet	16
5.11. Effekter på øjne	16
6. IMMUNOTOKSICITET OG ALLERGI	16
7. MUTAGENICITET, GENOTOKSICITET	17

8. CARCINOGENICITET	17
8.1. Humanstudier	17
8.2. Dyrestudier	17
9. REPRODUKTIONSTOKSIKOLOGI	20
10. SAMMENHÆNG MELLEML EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	21
10.1. Effekter af korttidseksponering	21
10.2. Effekter af langtidseksponering	21
11. FORSKNINGSBEHOV	23
12. DISKUSSION OG VURDERING	24
13. SAMMENFATNING	25
14. SUMMARY	26
15. REFERENCER	27
Appendix I. GRÆNSEVÆRDIER FOR NTA	35

## 1. FYSISK-KEMISKE EGENSKABER

Nitrilotrieddikesyre (NTA) er en aminotricarboxylsyre, der blev fremstillet første gang i 1862. NTA og dets salte er chelatorer, der kan binde f.eks. calcium- og magnesiumioner i form af vandopløselige komplekser. Både NTA og natriumsaltene er farveløse krystallinske stoffer.  $\text{Na}_3\text{NTA}$ , der er den mest almindelige kommercielle form for "NTA", fremstilles teknisk udfra formaldehyd, hydrogencyanid og natriumhydroxid.

På grund af den større vandopløselighed er natriumsalte af NTA langt mere brugt end syren selv. Handelsvaren  $\text{Na}_3\text{NTA}$  er et monohydrat med en renhed på 98-99%. De vigtigste urenheder er uorganiske salte ( $\text{NaOH}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) og iminodiddikesyre (11). Der kan desuden være rester af formaldehyd i teknisk  $\text{Na}_3\text{NTA}$ , idet formaldehyd er et af synteseudgangsstofferne ved fremstillingen (29).

De fysisk-kemiske egenskaber iøvrigt fremgår af tabel 1 og 2.

Tabel 1. Fysisk-kemiske egenskaber af NTA og  $\text{Na}_3\text{NTA}$  (11,50,67,4)

Kemisk navn:	Nitrilotrieddikesyre (N,N-Bis(carboxymethyl)- glycin)	Natriumnitrilotriacetat, monohydrat
Forkortelser:	NTA, $\text{H}_3\text{NTA}$	$\text{Na}_3\text{NTA}$
CAS-nr.:	139-13-9	5064-31-3
Bruttoformel:	$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6$	$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_6\text{Na}_3$
Molekylformel:	$\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_3$	$\text{Na}_3[\text{N}(\text{CH}_2\text{COO})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$
Molekylvægt:	191,14	275,10
Smeltepunkt:	246°C	> 320°C
Syrekonstanter (20°C)	$\text{pK}_{\text{A}1}$ : 3,03 $\text{pK}_{\text{A}2}$ : 3,07 $\text{pK}_{\text{A}3}$ : 10,70	
Opløselighed i vand (25°C):	1,5 g/l	500 g/l

(\* "NTA" betyder i denne tekst en ikke-specificeret form for NTA.)

Tabel 2. Data for andre NTA salte (67)

Forkortelse:	$\text{NaNTA}$	$\text{Na}_2\text{NTA}$	$\text{K}_3\text{NTA}$	$\text{CaNaNTA}$	$\text{FeNTA}$
CAS-nr.:	10042-84-9	15467-20-6	2399-85-1	60034-45-9	16448-54-7
Bruttoformel:	$\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_6\text{Na}$	$\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_6\text{Na}_2$	$\text{C}_6\text{H}_6\text{NO}_6\text{K}_3$	$\text{C}_6\text{H}_6\text{NO}_6\text{CaNa}$	$\text{C}_6\text{H}_6\text{NO}_6\text{Fe}$
Molvægt:	213,12	235,12	305,43	251,18	243,98

## 2. ANVENDELSE OG FOREKOMST

## 2.1 Anvendelse

NTA i form af natriumsalte er meget anvendt som afkalkningsmiddel i rengøringsmidler og phosphaterstatning i vaskemidler. Herudover anvendes "NTA" for at hindre kalkaflejninger i fødevarerindustrien, hvor damp kommer i kontakt med fremstillede levnedsmidler. I tekstilindustrien anvendes "NTA" til at binde metaller, som forstyrrer farvningsprocesser, og i papirindustrien anvendes "NTA" til at binde metaller, der katalyserer nedbrydning af blegemiddel (11,57). I mindre omfang anvendes "NTA" til lædgerarvning, fotografisk fremkaldning, fremstilling af kunstgummi og lægemidler i pesticider og til adskillelse af sjældne jordart-metaller (57,59). I 1970 blev anvendelsen af "NTA" i vaskemidler stoppet i USA især pga. en mistanke om, at stoffet i vandmiljøet kunne omdannes til kræftfarlige eller fosterskadelige produkter bl.a. nitrosaminer (27). Denne mistanke blev siden tilbagevist, og siden 1980 har stoffets betydning været voksende i USA (71). (At NTA i sig selv kan indebære en kræftrisiko, diskuteres i afsnit 8).

Stoffet har været brugt i stort omfang til vaskemidler i mange år i andre lande, så som Canada (i konc. < 2,2%), Finland, Sverige og Schweiz (9,26). Omkring 1980 produceredes årligt omkring 30.000 tons "NTA" i USA, og det blev anslået, at produktionen ville vokse til måske 500.000 tons i forbindelse med den forventede øgede anvendelse af stoffet (65). I Danmark forekommer i Produktregistret 55 varer med indhold af "NTA" i koncentrationer på op til 52%. De vigtigste anvendelsesområder er i rengøringsmidler eller affedtningsmidler i husholdning, institutioner og industri, herunder til højtryksrensning, motorvask, maskinopvask, tøjvask, maling- og lakfjernelse, ovn- og grillrens og koncentrater til fremstilling af samme.

## 2.2 Luftkoncentrationer i arbejdsmiljø

Ingen oplysninger foreligger fra Norden, men i USA blev det i 1974 anslået, at 15.000 var erhvervsmæssigt eksponerede (71).

Ved produktion af NTA i USA er målt typiske luftkoncentrationer på 6,5 mg NTA/m<sup>3</sup>, og den erhvervsmæssige indtagelse blev anslået til 8 mg NTA pr. 8 timers arbejdsdag. Ved formulering af rengøringsmidler var luftkoncentrationerne typisk 1,4 mg NTA/m<sup>3</sup>, og de beregnede indtagelser var typisk på <4,8 mg NTA/kg bw/d - i ekstreme tilfælde 10 gange højere (26).

### 2.3 Metoder til analyse af luftkoncentrationer

Ingen oplysninger foreligger om analysemetoder til luftprøver - heller ikke i undersøgelsen refereret under 2.2. Det angives dog, at urinanalyser blev foretaget med GC/MS (gaschromatografi/massespektrofotometri), hvor NTA ikke kunne måles med 0,5 mg/l som detektionsgrænse (26). Der findes imidlertid mange forskellige analysemetoder til vandprøver, både polarografiske, potentiometriske, colorimetriske, ion-chromatografiske og gas-chromatografiske metoder (11,44).

## 3. KINETIK

### 3.1 Optagelse

#### Luftvejene

Ingen oplysninger.

#### Mave-tarm kanal

Optagelsen afhænger af mavesyrens pH, idet den udissocierede syre lettere vil optages. Ved mavens pH (i rotter) forekommer Na<sub>3</sub>NTA fortrinsvis som mono- og dinatriumsalt (54). Efter oral dosering af H<sub>3</sub>NTA var optagelsen omkring 12% af en indgiven dosis på 10 mg til mennesker (16). Den tilsvarende optagelse af en i forhold til kropsvægten mere end hundrede gange større Na<sub>2</sub>NTA dosis var den samme i aber, omkring 60% i hunde og omkring 90% i mus og rotter (21,54).

#### Hud og slimhinder

Ved hudkontakt med "NTA" optages mindre end 0,1% af en given dosis gennem huden (11). En enkelt applikation af <sup>14</sup>C-mærket "NTA" (0,2% opløsning) på barberet rottehud viste en maksimal 24-timers absorption på 0,25 µg/cm<sup>2</sup> (26).

### 3.2 Distribution

Efter oral indtagelse af H<sub>3</sub>NTA eller Na<sub>2</sub>NTA nås hos både dyr og mennesker en maksimal blodkoncentration i løbet af 1 til 2 timer. Derefter falder "NTA" koncentrationen i blodet hurtigt til under målegrænsen i løbet af cirka 12 timer (16,21,70,54).

En time efter indgift af enten 180 mg/kg oralt eller 45 mg/kg i.v. til mus findes de højeste vævskoncentrationer af "NTA" i blære, knogler og nyrer samt hos det drægtige dyr i uterusvæggen (21,70). Nogle døgn senere, hvor det meste er udskilt, findes det resterende overvejende i skelettet (54).

### 3.3 Biotransformation

H<sub>3</sub>NTA og dets natriumsalte undergår ingen væsentlig biotransformation, udover binding til diverse metaller (se 4.1). Den organiske del udskilles hovedsageligt uændret (16,54).

### 3.4 Eliminering

Udskillelse af "NTA" sker næsten udelukkende med urinen via nyrerne (tabel 3).

#### Lunger

Efter indtagelse gennem munden af <sup>14</sup>C-mærket H<sub>3</sub>NTA eller Na<sub>2</sub>NTA udskilles <0,1-1% som CO<sub>2</sub> med udåndingsluften hos dyr og mennesker (16,54).

#### Nyrer

Forsøg med <sup>14</sup>C-mærket H<sub>3</sub>NTA viste, at 87% af det optagne NTA fra en 10 mg oral dosis til rotter udskilles med urinen indenfor et døgn (16). Den absolute udskillelse med urinen i forsøgsdyr afhænger af dyrearten, idet rotter og mus udskiller >95% af en indgiven oral dosis med urinen indenfor 1-3 døgn, mens kaniner og aber kun udskiller 15-20% (21,54). Mængden i urinen øges med dosis; i rotter genfindes således 27-32% af dosis ved 0,1% Na<sub>3</sub>NTA i foderet, mens 32-40% genfindes ved 2% Na<sub>3</sub>NTA i foderet (7). Udskillelsen af "NTA" sker ved glomerulær filtration, der er således hverken tale om aktiv sekretion eller resorption (11).

### Mave-tarm kanal

I mus og rotter elimineres mindre end 1% af oralt administreret  $H_3NTA$  eller  $Na_2NTA$  med galden (21,54). Efter intravenøs injektion af  $Na_3NTA$  fandtes intet spor af "NTA" i fæces (12). Dette tyder på, at når der i visse undersøgelser (16,21,54) er fundet en ret betydelig radioaktivitet i fæces efter oral dosering, skyldes denne uoptaget "NTA" fra fordøjelseskanalen.

Tabel 3. Eliminering af oralt indgivet "NTA" ( $^{14}C$ -mærket)

Art	Dosis mg/kg	% af oral indgiven dosis		Målt efter timer	Ref
		urin	fæces		
menneske	0,107- 0,169	12 $\pm$ 7	77 $\pm$ 11	120	16
mus	180	96 $\pm$ 6	3,5 $\pm$ 1,3	24	21
rotte	10	95	3	72	54
hund	50	69	5	72	54
kanin	50	23	33	72	54
abe	50	14	65	72	54

### Biologiske halveringstider

Halveringstiden i blodet fra mennesker, der har indtaget 10 mg  $Na_3NTA$ , er omkring 6 timer og helkropshalveringstiden er kortere end et døgn (16).

I mus er halveringstiden i blodet omkring 2 timer efter administration af 180 mg  $Na_3NTA/kg$  bw. I knoglerne målttes ingen radioaktivitet efter 8 timer (21).

### 3.5 Biologiske eksponeringsindikatorer

Ingen oplysninger - bortset fra et enkelt dårligt dokumenteret tilfælde, hvor urinmålinger blev anvendt (26).

## 4. ALMEN TOKSIKOLOGI

### 4.1 Virkningsmekanismer

Baggrunden for  $H_3NTA$  og saltenes toksiske virkning menes at være evnen til at kompleksbinde ("chelater") visse essentielle divalente metalioner, heriblandt  $Zn^{2+}$ , så de gøres lettere opløselige (5), dvs. der kan f.eks. transporteres sporelementer fra et sted i organismen til et andet, hvor en anden effekt udøves. Dette betyder en større biologisk tilgængelighed, som kan resultere i en toksisk effekt. Desuden kan dette deplettere visse celler eller hele organismen for de vigtige spormetaller. Adskillige dyreforsøg har således vist, at indtagelse af nyretoksiske doser af "NTA" øger udskillelsen af zink i urinen (10,61,17,30). Skadevirkningen på nyrecortex skyldes muligvis den øgede zinkoptagelse i de proximale nyretubuli (11).

Med hensyn til skader på overgangsepitelet i urinblære, i den proximale del af urinleder og i nyrebækkenet, antages disse at hænge sammen med dannelse af krystaller af  $CaNaNTA$  (12,1,6,7,10).

Disse skader kan være reversible, hvis doseringen ikke er alt for langvarig. Nyreskaderne anses af nogle forskere for at være en forudsætning for, at tumorer kan opstå i nyrerne (se afsnit 7.8). Det er derfor foreslået at betegne "NTA" som en promotor af cancer (12).

### 4.2 Faktorer som påvirker toksiciteten

Zinktilskud i foderet øger de skader, der opstår i nyrecortex, og lavt zinkindhold i foderet nedsætter toksiciteten af  $Na_3NTA$  (10).

Generelt kan det siges, at "NTA" kan give en øget opløselighed og dermed tydeliggøre metallers toksicitet. Denne egenskab er benyttet ved opstilling af dyremodeller, hvor man vil undersøge metaldeponering.

Ved administration af  $Na_3NTA$  med mavesonde til rotter som forud var doseret med blyacetat (2 mg bly/ml drikkevand) fandtes lavere vævskoncentrationer af bly hos de "NTA"-doserede end hos kontroldyrerne (20). I en anden undersøgelse med samtidig administration af  $Na_3NTA$  og bly (200  $\mu g/ml$ ) i drikkevandet fandtes ikke ændret blydeponering (47).

I et forsøg med det formål at få klarlagt, hvorvidt Na<sub>3</sub>NTA indgift ville kunne øge cadmium-udskillelsen i tilfælde af forgiftning konstateres ikke ændret udskillelse eller fordeling af cadmium. Musene doseredes med 1 mg Cd/kg bw (i.v.) og efter 48 timer med 0,2 g "NTA"/kg bw (i.p.) dagligt i 5 dage (18).

I et andet forsøg, hvor drægtige rotter doseres med CdCl<sub>2</sub> (4 mg/kg bw) og Na<sub>3</sub>NTA (20 mg/kg bw) fandtes øget cadmiumakkumulering i leveren hos fostrene (63). Ved samtidig indgift af Na<sub>3</sub>NTA og CdCl<sub>2</sub> fandtes Na<sub>3</sub>NTA ikke at øge teratogeniciteten eller toksiciteten af cadmium (64).

Aluminium administreret som AlNTA kan give lever- og nyreskader hos rotter (24). Intraperitoneal injektion af AlNTA medførte levernekrose hos rotter, hvilket ikke fandtes hos kontroldyrene, som doseredes med andre aluminiumforbindelser eller med "NTA" alene.

"NTA" og lignende chelatorer menes at være ansvarlige for skader på centralnervesystemet, der er fundet efter samtidig indgift af aluminiumssalte (24).

FeNTA kan forårsage lipid peroxidation og diabetes i rotter (11,31).

Efter indgift af FeNTA er konstateret glukosuri hos rotter, og i leveren fandtes morfologiske forandringer, som lignede idiopatisk hæmocromatose hos mennesker (13).

"NTA" øger opløseligheden af chromater og blyforbindelser og dermed deres cytotoxicitet og mutagenicitet (19,55,46,22,66).

#### 4.3 Almene fund

NTA og de fleste af dets salte har en lav akut giftighed. I tabel 4 er angivet nogle LD<sub>50</sub> og LC<sub>50</sub> værdier:

Tabel 4. Akut giftighed af NTA og salte

Stof	Dyreart	Administration	LD <sub>50</sub> (g/kg)	Ref.
H <sub>3</sub> NTA	rotte	peroralt	5,34	11
	rotte	peroralt	1,470	67
	mus	peroralt	3,160	67
Na <sub>2</sub> NTA (30%opl)	rotte	peroralt	1,46	57,67
Na <sub>3</sub> NTA (20%opl)	rotte	peroralt	1,90	11
	rotte	peroralt	1,68	57
	rotte	peroralt	2,33	57
	rotte	peroralt	1,10	67
(50%opl)	mus	peroralt	0,681	67
	abe	peroralt	0,75	67
(80%opl)	hund	peroralt	>5	57
K <sub>3</sub> NTA (60%opl)	rotte	peroralt	1,22	57,67
CaNaNTA	rotte	peroralt	>20	11
CuNaNTA	rotte	peroralt	0,81	11
NiNaNTA	rotte	peroralt	>22,5	11
ZnNaNTA	rotte	peroralt	18,6	11

Vægttab blev fundet hos rotter udsat for 2% (1000 mg/kg bw./d) Na<sub>3</sub>NTA i foderet i 4 uger (39). Øget dødelighed kunne iagttages i forsøg, hvor (150 mg/kg bw./d) 0,1% Na<sub>3</sub>NTA administreredes i drikkevandet til rotter i 2 år (19,7% mod 11,2% i kontrolholdet) (32) og ved adm. af 0,5% (250 mg/kg bw./d) Na<sub>3</sub>NTA eller dets calcium chelat (CaNaNTA) til rotter i 2 år (61). Vægt og overlevelse påvirkedes ikke hos mus som doseredes med 5 g Na<sub>2</sub>NTA/l (200 mg/kg bw./d) drikkevand i 26 uger (33). 0,5% (250 mg/kg bw./d) Na<sub>3</sub>NTA i foderet i 90 dage medførte ikke forandringer hos hunde (16).

## 5. ORGANEFFEKTER

### 5.1 Hud og slimhinder

En neutraliseret 25% opløsning af H<sub>3</sub>NTA, men ikke en 5% opløsning, var hudirriterende på kaniner (57). En opløsning indeholdende 20% Na<sub>3</sub>NTA fandtes ikke irriterende eller sensibiliserende ved patch test på 66 forsøgspersoner (60).

## 5.2 Luftvejene

Der foreligger ikke veldokumenterede inhalationsforsøg. Anderson et al. (1985) refererer et ikke publiceret inhalationsforsøg med rotter, marsvin og aber, hvor inhalation af op til 342 mg "NTA"/m<sup>3</sup> luft i 6 timer/dag, 5 dage/uge i 4 uger ikke medførte organpåvirkninger i rotter og aber. Forsøgsdetaljer var ikke angivet, og resultat for forsøg med marsvin var ikke oplyst. Derfor er dette forsøg ikke medtaget under afsnit 10.

## 5.3 Lever

Hunrotter udsat for 0,5% (250 mg/kg bw./d) Na<sub>3</sub>NTA og 0,5% (265 mg/kg bw./d) CaNaNTA i foderet i 12 mdr. havde en relativt forøget levervægt (61). Intra-peritoneal injektion af 200 mg Na<sub>2</sub>NTA/kg bw./d i 54 dage resulterede imidlertid ikke i levereffekter i rotter (24). Derimod medførte i.p. administration af 1,5-2,0 mg AlNTA/kg bw./d i 54 dage levernekrose i rotter (24).

## 5.4 Nyrer og urinveje

"NTA" udøver sin toksiske effekt på urinvejene, hvor der kan opnåes en urin-koncentration på op til 200 x plasmakoncentrationen (10).

Effekten på urinvejene udøves på de tubulære celler i nyrebark (cortex) og på overgangsepithellet i nyrebækken, i urinleder (urether) og i urinblære (vesica) og viser sig klinisk ved krystaluri, hæmaturi og hydronefrose samt væggtab og en øget nyre/krop vægtratio (bl.a. 60,39,6,1,52). Ved mikroskopi ses vacuoler (hulrum) i de proximale tubuliceller i nyrecortex. Disse vacuoler kan tiltage i størrelse og sluttelig fortrænge cytoplasmaet, hvilket giver cellen et tydeligt svuldent udseende (52). Vacuoledannelsen er reversibel, men kan på længere sigt medføre alvorlige forandringer i nyretubuli. På grundlag af et 30 dages forsøg med rotter klassificeredes de her fundne tubuliforandringer i 3 grupper på baggrund af tubulistørrelse og cytoplasmaudseende i tubulicellerne:

1. basofile tubuli
2. simpel hyperplasi (øget celleantal, uændret tubulusdiameter)
3. nodulær hyperplasi.

Merski (51,52) fandt, at "NTA" dosering resulterede i en øget incidens af hyperplastiske tubuli og i op til 90% af disse tubuli fandtes vacuoler i cellerne, hvilket tyder på en sammenhæng mellem vacuoledannelse og hyperplasi, en sammenhæng som er bekræftet ved andre undersøgelser. Vacuoledannelsen er set få timer efter indgift af en enkelt dosis på 2,0 g Na<sub>3</sub>NTA, H<sub>2</sub>O/kg bw. med sonde til rotter; forandringerne udvikledes fra 1 til 6 timer efter dosering og var svundet væsentligt efter 72 timer. Dosering med 20 mg Na<sub>3</sub>NTA/kg bw. medførte ikke vacuoledannelse eller andre forandringer i tubuliepithellet (51).

Tilførsel af 1,5 g Na<sub>3</sub>NTA/kg bw./dag i 13 dage med sonde til rotter medførte hyperplasi, erosioner, nekrose og fokale blødninger i nyrecortex og vacuoledannelse i tubulicellerne i de proximale tubuli (52). Dilatation af nyrebækken og den proximale del af urether med epithelhyperplasi og erosioner fandtes ved tilførsel af 2% (1000 mg/kg bw./d) Na<sub>3</sub>NTA i foderet til rotter i 28 dage (39). Efter 7 ugers indgift af 1,5% H<sub>3</sub>NTA (750 mg/kg bw./d) eller 2% (1000 mg/kg bw./d) Na<sub>3</sub>NTA i foder til rotter kunne iagttages vacuoledannelse og nodulær hyperplasi i tubuli og forandringer i nyrebækken. Disse forandringer forsvandt efter 5 uger uden "NTA" dosering; kun hvis der var tale om alvorlig grad af hydronefrose var tilstanden irreversibel. Dette kan pege på, at en kontinuerlig tilførsel af "NTA" er en forudsætning for opretholdelse af de lettere læsioner (58).

I et 2 års fodringsforsøg med rotter fandtes i dosisgrupperne 0,15% (75 mg/kg bw./d) og 0,5% (250 mg/kg bw./d) Na<sub>3</sub>NTA efter 6 mdr. de første tilfælde af hydronefrose, efter 12 mdr. var de degenerative forandringer mere udtalte og angik flere dyr, efter 19 og 24 mdr. var der tale om udtalte inflammatoriske forandringer; i den tredje dosisgruppe på 0,03% (10 mg/kg bw./d) fandtes der ingen effekt (61). I et andet forsøg blev 20 mg/kg bw./d angivet som no-effect niveau (51,52).

## 5.5 Mave-tarm kanalen

Indtagelser af mere end 1 g Na<sub>3</sub>NTA/kg bw. medførte opkastning hos hund, og det opkastede indeholdt blod, hvilket kan indicere forandringer i ventriklen (60) eller spiserør. Na<sub>3</sub>NTA havde en ED<sub>50</sub> på 6 mg/kg.

## 5.6 Hjerte og kredsløb

Der er ikke beskrevet effekter af "NTA" på hjerte og kredsløb.

## 5.7 Blod og bloddannende organer

I en 10 ugers undersøgelse, hvor rotter fik 1% (1500 mg/kg bw./d) Na<sub>3</sub>NTA i drikkevandet, kunne der konstateres hyperglykæmi (47), mens der i 90 dages forsøg med hunde (168 mg Na<sub>3</sub>NTA/kg bw./dag) og rotter (1% (500 mg/kg bw./d) Na<sub>3</sub>NTA i foderet) ikke kunne konstateres ændringer i blodbilledet (60,17). Det samme var tilfældet i et 2 års rotteforsøg med op til 0,5% (250 mg/kg bw./d) Na<sub>3</sub>NTA i foderet (61). Derimod forårsagede calcium chelatet (CaNa NTA) i samme forsøg en øgning af hæmoglobinkoncentrationen hos hunrotter doseret med 0,5% (61).

## 5.8 Det centrale nervesystem

Se under 4.2.

## 5.9 Det perifere nervesystem

Der er ikke beskrevet effekter af "NTA" på det perifere nervesystem.

## 5.10 Knogler

Ligesom andre stoffer, som danner stærke komplekser med divalente metalioner, akkumuleres "NTA" i meget høj grad i knoglevæv. Samtidigt øger "NTA" zinkindholdet i knoglevævet. Der er imidlertid ikke hos forsøgsdyr udsat for "NTA" registreret forandringer af knoglernes egenskaber (54,61).

## 5.11 Øjne

Instillation i kaninøje af 3 mg af detergent produkter med 11-35% Na<sub>3</sub>NTA forårsagede en svag øjenirritation, men ingen permanente skader (60).

## 6. IMMUNOTOKSICITET OG ALLERGI

Der er ikke beskrevet humane tilfælde af allergi overfor NTA eller dets salte; f.eks. fandtes Na<sub>3</sub>NTA ikke sensibiliserende i Draize testen udført på 66 personer (60).

## 7. MUTAGENICITET, GENOTOKSICITET

"NTA" er blevet undersøgt for mutagenicitet i en lang række *in vitro* tests med kulturer af bakterier, pattedyrceller og planteceller samt i *in vivo* tests med bananfluer (*Drosophila*) og pattedyr. Det overvejende antal undersøgelser tyder på en lav eller ingen genotoksicitet (se tabel 5).

Tilsyneladende forekommer en genotoksisk effekt først, hvis cellerne er "tømt" for divalente metalioner. F.eks. inducerede en koncentration på >2.5 mM Na<sub>3</sub>NTA chromosomændringer i humane lymphocytter (14), og en koncentration på >7,3 mM forøgede V-79 celle "rescue", der er en promotortest (48). Koncentrationer større end 10<sup>-5</sup> M forårsagede mutationer i den humane cellelinie EUE (34).

## 8. CARCINOGENICITET

### 8.1 Humanstudier

Foreligger ikke.

### 8.2 Dyrestudier

#### Administration via drikkevand

I en lidt ældre undersøgelse, hvor Swiss mus i 26 uger blev udsat for 0,5% (100 mg/kg bw./d) Na<sub>3</sub>NTA i drikkevandet, kunne der ikke konstateres forskel i svulsthyppighed mellem behandlede og ubehandlede dyr (33). Forsøget var imidlertid ikke tilstrækkeligt langvarigt. I en tilsvarende undersøgelse med rotter, der eksponeredes i 84 uger, fandtes heller ikke en forøget tumorhyppighed (45). Den totale dosis, som hvert dyr indtog, var 42 g NTA.

Anderledes i et senere forsøg med rotter, der blev udsat for 0,1% (150 mg/kg bw./d) Na<sub>3</sub>NTA i drikkevandet gennem 2 år. Der kunne konstateres en forøget dødelighed samt en signifikant øget forekomst af nyresvulster i de behandlede dyr (32). I den eksponerede gruppe havde 25 ud af 183 rotter nyreadenomer, og 5 rotter havde nyrecarcinomer. I kontrolgruppen var der nyreadenomer i 5 dyr ud af 192.

TD<sub>16</sub> for Na<sub>3</sub>NTA kan ud fra denne undersøgelse beregnes til omkring 150 mg/kg bw/d, hvad der svarer til et middelpotent carcinogen.

Testsystem/effekt	Dosis	Respons	Ref.
Mutation i svampe			
<u>Aspergillus nidulans</u>			
Fremad mutationer	3,6 mM	-	23
Malsegregation	45,5 mM	-	23
<u>Schizosaccharomyces pombe</u>			
Fremad mutationer	40 ug/ml	-	46
<u>Saccharomyces cerevisiae</u>			
Gen conversion	40 ug/ml	-	46
<u>Neurospora crassa</u>			
Fremad mutationer	1%	-	69
Mutation i insekter			
<u>Drosophila melanogaster</u>			
Kønsbundet recessiv	feeding 50 mM	-	43
Lethal test	injekt 10 mM	-	43
Kønsbundet recessiv	feeding 4,0 ppm	?	75
Lethal test	injekt 1,1 ppm	-	75
Kønsbundet recessiv	feeding 50 mM	-	22
Lethal test			
Mutationer i bakterier			
<u>Salmonella typhimurium</u> (TA1535,TA1537,TA1538, TA98,TA100)			
Gen reversion	40 ug/ml	-	46
Dominant lethal test i mus			
	50 mg/kg/d i 5 dage	-	38
Translocation test	0,1% i vand i 7 uger	-	37
	125 mg jp.	-	28
	1000 mg/kg po. i 5 dage	-	28
Søster chromatid ombytning (SCE)			
Hamster ovarieceller		-	15
Humane lymfocytter		-	15
Mutation i humane celler			
EUE linie	$> 10^{-5}M$	+	34
Humane lymfocytter	$> 2,5 nM$	+	14
Humane lymfocytter	$10^{-2}M$	-	56
Mutation i pattedyrceller			
Hamster celler (V79)	$1,5 \times 10^{-2}M$	-	19
Rotte kangaroo celler		+	41
Rotte embryo celler inficeret med RLV-virus celler	$5,2 \times 10^{-4}M$	+	70a
Mutation i planter			
Bønnerodspidser		-	41
DNA reparation			
Rotte hepatocytter	$5 \times 10^{-1} mg/ml$	-	74

## Administration i foder

Rotter blev i 2 år udsat for  $Na_3NTA$  i foderet (3 dosis niveauer: 0.03% (10 mg/kg bw./d), 0.15% (75 mg/kg bw./d) og 0.5% (250 mg/kg bw./d)). I rotter fra de 2 højeste dosisgrupper sås en øget forekomst af nefritis og nefrose, men ingen tumorer (61).

National Cancer Institute (59) i USA stod senere for en række mere omfattende foderforsøg med Fischer 344 rotter og B6C3F1 mus med både  $H_3NTA$  og  $Na_3NTA, H_2O$ . Den højeste anvendte dosis var i alle forsøgene "maximal tolerabel dosis (MTD)" bestemt ved 8-ugers toksicitetstests.

I den ene undersøgelse fik rotter henholdsvis 0.02% (10 mg/kg bw./d), 0.2% (100 mg/kg bw./d) og 2.0% (1000 mg/kg bw./d)  $Na_3NTA$  i foderet i 24 måneder. Ved højeste dosis af  $Na_3NTA, H_2O$  fandtes nyretumorer i 13 af 24 han- og 24 hundyr mod ingen i kontroldyrene, en statistisk signifikant overhyppighed. 12 af 48 dyr havde tumorer i urinleder, og 5 af 24 hunrotter havde blæretumorer. Desuden fandtes metastaser (mest i lunger) udgået fra urinvejstumorer i 10 ud af 48 han- og hunrotter. I den anden undersøgelse fik rotter 0.75% og 1.5% "NTA" i foderet i 18 måneder efterfulgt af 6 måneders pause inden aflivning. Ved den højeste dosis af  $H_3NTA$  fik 12 ud af 48 hunrotter blæretumorer. Incidensen var ikke statistisk signifikant i handyr, men en ud af 48 hanrotter havde en metastaserende urinvejstumor. Tumorincidensen ved den lave koncentration samt ved administration af natriumsaltet var ikke statistisk signifikant forøget.

I den tredje undersøgelse fik mus 0.75% (1125 mg/kg bw./d) eller 1.5% (2250 mg/kg bw./d)  $H_3NTA$ , 0.25% (375 mg/kg bw./d) eller 0.5% (750 mg/kg bw./d)  $Na_3NTA, H_2O$  i foderet i 18 måneder efterfulgt af 3 måneders pause inden aflivning. Ved den høje dosis  $H_3NTA$  var der nyretumorer i 22 af 44 hanmus. Tumorhyppigheden i hanmus, samt i hanmus ved de lavere koncentrationer, var ikke signifikant forhøjet.

I de behandlede dyr sås iøvrigt i højere grad betændelsesagtige forandringer i urinvejssystemet. Læsioner som almindeligvis forekommer i nyrer hos ældre dyr.

### Administration ved injektion

En ugentlig subcutan indsprøjtning i 75 uger af 3,5 mg NTA opløst i 0,05 ml tricapylin til 8 uger gamle Swiss hunmus resulterede i lokale adenosarcomer (72).

Daglig ip injektion i 3 mdr. af 5-7 mg FeNTA til Wistar hanrotter resulterede efter 2 år i nyreskader og ondartede nyrecarcinomer med metastaser til andre organer i 14 ud af 18 dyr; andre dyr doseret på tilsvarende måde med AlNTA fik tilsvarende nyreskader, men ikke nyretumorer (25).

### Interaktion med andre stoffer

I flere dyreforsøg har efterfølgende udsættelse for  $\text{Na}_3\text{NTA}$  (>0,5% i foderet) vist sig at kunne forstærke virkningen af nogle modelstoffer for initiering af urinvejskræft og dermed virke som promotor (30,42,35,36). Det drejer sig om blærecarcinogenet BBN (N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamin) eller nyre tubuli carcinogenet EHEN (N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamin). Modsat er der også dyreforsøg, hvor "NTA" enten ikke påvirkede eller nedsatte tumorraten. Det drejer sig om stofferne NBBN (formentlig BBN) (blærecarcinogen), DPN (Dipropylnitrosamin, levercarcinogen) og MNNG (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin, mavecarcinogen) (11).

### 9. REPRODUKTIONSTOKSIKOLOGI

Da "NTA" som nævnt kan binde essentielle metalioner som f.eks.  $\text{Zn}^{2+}$ , har der været formodninger om, at stoffet skulle være fosterskadende og påvirke fertilitet, men  $\text{Na}_3\text{NTA}$  var hverken embryotoksisk eller teratogent i rotter udsat for 0,5% (750 mg/kg bw./d) eller i mus udsat for 0,2% (400 mg/kg bw./d) af stoffet i drikkevandet dag 6-18 i drægtighedsperioden (70,62). Samme resultat fandtes i kaniner udsat for indtil 250 mg  $\text{Na}_3\text{NTA}$ /kg bw/dag (62).

Der er ikke beskrevet effekter af "NTA" på kønsorganerne, men effekt på  $\text{Zn}^{2+}$  metabolismen indebærer en mulig påvirkning af fertiliteten.

### 10. SAMMENHÆNG MELLEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

#### 10.1 Effekter af korttidseksponering

Vacuole-dannelsen i tubulicellerne i nyrebarken er hos rotter fundet dosisafhængig (51) ligeså graden af tubuliforandringer (52). Der er fundet en direkte proportionalitet mellem nedsat foderudnyttelse, vægttab og de til nyrene knyttede forandringer (1).

#### 10.2 Effekter af langtidseksponering

Det kritiske organ i både korttids- og langtidsundersøgelser er nyrene.

Der er i flere langtids-dyreforsøg med NTA og dets salte set en øgning i antallet af tumorer i nyrecortex hos rotter og mus samt en øgning af overgangsepitheltumorer i nyrebækken, urinleder og urinblære hos rotter. Se data i tabel 7.

Ud fra de foreliggende undersøgelser må NTA i form af syren selv og trinatriumsaltet vurderes som kræftfremkaldende i flere uafhængige forsøg med flere dyrearter. En statistisk signifikant overhyppighed af tumorer forekom i urinvejsystemet, fortrinsvis i nyrer og blære. Der var få eller ingen urinvejstumorer i kontroldyr. Den tumorfremkaldende dosis var fra 0,1% (150 mg/kg bw./d)  $\text{Na}_3\text{NTA}$  i drikkevandet og 0,75% (375 mg/kg bw./d)  $\text{H}_3\text{NTA}$  i foderet med en dosis-respons sammenhæng.

De dosisniveauer, som resulterer i signifikant flere urinvejstumorer, giver samtidig degenerative og inflammatoriske forandringer i nyrene. Et meget udbredt synspunkt er, at sådanne forandringer er en forudsætning for opståen af tumorer, og at kun dosisstørrelser, som er nyretoksiske, giver anledning til tumordannelse, samt at tumorudviklingen - ihvertfald indtil et vist punkt - er reversibel (2,3,11).

Tabel 6. Dosis-respons ved sub-kroniske dyreforsøg med "NTA"

Dosis	Adm.rute	Tid	Klinisk	Mikroskopisk prox.tubuli	Andre urin- vejsfund	Ref.
<b>ROTTER</b>						
2%	foder	4 uger	hydronefrose nefromegali 45% vægttab nedsat foder- udnyttelse	vacuoler degeneration- nekrose simpel-nodulær hyperplasi	erosioner (ulcerationer)	1
2%	foder	4 uger	hæmaturi	intet fund	hydronefrose	6
1,5%	foder	4 uger	crystaluri	intet fund		
2%	foder	4 uger	vægttab	intet fund	hydroureter +	39
3,5%	foder	4 uger	vægttab	intet fund	hydronefrose	
0,1%	sonde	30 dage	intet fund	vacuoler hyperplasi	focale blødninger erosioner hyperplasi nekrose	52
0,2%	foder	90 dage	intet fund			60
0,75%	foder	90 dage	nyre/krop vægtratio øget	let degeneration		
1%	foder	90 dage	nyre/krop vægtratio øget	alvorlig degeneration		
2%	foder	90 dage	hydronefrose nefromegali vægttab organ/krop vægtratio øget			
2%	foder	90 dage	vægttab	vacuoler nodulær hyperplasi	erosion ulceration hydronefrose	58
<b>HUNDE</b>						
0,03%	foder	90 dage	intet fund			17
0,15%	foder	90 dage	intet fund			
0,5%	foder	90 dage	intet fund			

Tabel 7. Urinvejstumorer i rotter og mus efter langtidsudsættelse for "NTA" (modificeret efter (11))

NTA form	Dosis (%)	Dosis (mmol/ kg bw./ d)	Dosis (mg/kg bw./d)	Eksp.tid /varighed (uger)	Tumorhyppighed (tubulus- epitel)	(overgangs- epitel)	Ref.
<b>ROTTER</b>							
Kontrol dyr		0			5/391	0/391	11
Na <sub>3</sub> NTA, H <sub>2</sub> O	0,02	0,04	10	104	0/48	0/48	59
i foderet	0,03	0,05	15	104	0/37	0/37	61
	0,15	0,27	75	104	0/31	0/31	61
	0,2	0,36	100	104	0/48	1/48*	59
Na <sub>3</sub> NTA, H <sub>2</sub> O	0,1	0,52	150	101	29/183	0/183	32
i drikkevand							
Na <sub>2</sub> NTA i vand	0,5	0,85	200	84/104	3/60	0/60	45
Na <sub>3</sub> NTA, H <sub>2</sub> O	0,5	0,91	250	104	3/69	0/69	61
i foder	0,75	1,36	375	72/104	1/100	1/100	59
H <sub>3</sub> NTA i foder	0,75	1,96	375	72/104	1/100	2/100	59
Na <sub>3</sub> NTA, H <sub>2</sub> O	1,5	2,73	750	72/104	2/100	2/100	59
i foder	2,0	3,64	1000	104	8/48	6/48	59
H <sub>3</sub> NTA i foder	1,5	3,93	750	72/104	7/100	12/100	59
<b>MUS</b>							
Kontrol dyr		0		85	0/80	0/100	59
Kontrol dyr		0		26	1/77	0/77	33
Na <sub>3</sub> NTA, H <sub>2</sub> O	0,5	0,38	100	26	1/74	0/74	33
i vand							
+ NaNO <sub>2</sub>	0,5	0,38	100	26	0/76	0/76	33
Na <sub>3</sub> NTA, H <sub>2</sub> O	0,25	1,36	375	72/85	0/100	0/100	59
i foder	0,5	2,73	750	72/85	0/100	0/100	59
H <sub>3</sub> NTA	0,75	5,89	1125	72/85	5/98	0/98	59
i foder	1,5	11,78	2250	72/85	28/83	0/83	59

\* papilom

Forudsætninger: 1) Rotter æder 50 g foder/kg bw/d og drikker 145 ml vand/kg bw/d. 2) Mus æder 150 g foder/kg bw/d.

## 11. FORSKNINGSBEHOV

Der mangler undersøgelser af eksponeringsforholdene for NTA på arbejdspladser. Udvikling af kemiske analysemetoder for luftprøver er nødvendig. Der savnes epidemiologiske undersøgelser af "NTA" eksponering. Ligeledes savnes inhalationsundersøgelser med forsøgsdyr, specielt reproduktions-, embryo- og fostertoksicitetsforsøg. Endelig er der behov for flere undersøgelser af NTA's virkning på den voksende knogle samt interaktioner med andre stoffer.

## 12. DISKUSSION OG VURDERING

NTA syren og dens natriumsalte har kommerciel betydning og er omfattet af denne afsluttende vurdering. H<sub>3</sub>NTA og saltene optages kun i ringe grad fra mave-tarmkanalen. Natriumsaltet optages ligeledes kun i ringe grad gennem huden. H<sub>3</sub>NTA selv er ikke undersøgt, men burde være mere optageligt end saltet. Optagelsen efter indånding er ikke undersøgt.

Der foreligger ikke oplysninger om sundhedseffekter af "NTA" på mennesker. De fleste dyreforsøg er foretaget med oral administration af stoffer, som er mindre relevant ved en arbejds-hygienisk vurdering.

Høje doser H<sub>3</sub>NTA og salte ( $\geq 2$  g/kg bw/d) kan efter en engangseksponering eller ved en længerevarende udsættelse af forsøgsdyr resultere i toksiske virkninger, især på nyrerne. Virkningerne skyldes formentlig NTA's evne til at kompleksbinde divalente metalioner som Zn<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> og Ca<sup>2+</sup>. No-effect niveau i langtidsdyreforsøg er anslået til  $> 20$  mg/kg bw/d.

H<sub>3</sub>NTA og Na<sub>3</sub>NTA fremkalder i en daglig dosis på fra 0,1 (0,15 g/kg bw/d) i drikkevandet eller 2% (1 g/kg bw/d) i foderet i løbet af 2 år svulster i urinvejene, hovedsagelig i nyretubuli og urinblære, i rotter. I mus var samme dosis H<sub>3</sub>NTA svulstfremkaldende i fodringsforsøg, mens denne dosis ikke kunne opnås med natriumsaltet pga. dets toksicitet. H<sub>3</sub>NTA og dets natriumsalt er dermed klart kræftfremkaldende i flere uafhængige dyreforsøg med dosis-respons sammenhæng.

TD<sub>x</sub> (tumordosisindeks) er omkring 150 mg/kg bw/d i drikkevandsundersøgelsen, hvor optagelsen af stoffet må påregnes højere end via foderet, dvs. NTA må betegnes som et middelpotent carcinogen (lavpotente har en TD<sub>x</sub> på  $> 600$  mg/kg bw/d) (76).

Samtidig foreligger der nu resultater fra mutagentestning, som tyder på, at "NTA" i visse tilfælde kan være genotoksisk (de fleste mutagentestresultater er imidlertid negative). Videre er det fundet i flere forskellige undersøgelser, at "NTA" har en betydelig evne til at forøge andre mutagensers virkning, f.eks. chromaters.

Den kritiske effekt af "NTA" ved arbejdsmæssig udsættelse er effekter på nyrerne, herunder kræft. Kræftsvulsterne i dyr forekommer imidlertid ved doser, hvor der sker en unormal påvirkning af nyrerne - skader svarende til, hvad man normalt kan se hos ældre dyr. Denne påvirkning vurderes af visse forskere som en forudsætning for og forklaringen på, at svulsterne opstår.

## 13. SAMMENFATNING

Olsen SN, Jensen AA. Nitrilotrieddiksyre (NTA) og salte. 85. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1989:16, side 1-36.

Litteraturen vedrørende NTA syren og dens saltes - specielt det kommercielt vigtige trinatriumsalts - sundhedsmæssige egenskaber er gennemgået.

NTA og natriumsaltet har en lav akut giftighed. Den toksiske effekt skyldes formentlig NTA's evne til at kompleksbinde divalente metalioner som zink, calcium og magnesium. No-effect niveau i forsøgsdyr ved langtidsudsættelse er blevet anslået til  $>20$  mg NTA/kg bw/d. Toksiske effekter manifesterer sig fortrinsvis i nyrerne. Daglig udsættelse for  $> 140$  mg NTA/kg bw/d i 2 år giver hos mus og rotter anledning til dannelse af tumorer (adenomer og carcinomer) i urinvejssystemet. Man kan ikke for nærværende med sikkerhed udtale sig om risikoen for mennesker. Der savnes relevante data vedrørende inhalation af NTA og effekter af NTA på mennesker.

Der er ikke fastsat en arbejds-hygienisk grænseværdi for NTA.

Nøgleord: Grænseværdi, NTA, nitrilotrieddiksyre, trinatriumnitrioltriace-tat, nyreskader, kræft.

#### 14. SUMMARY

Olsen SN, Jensen AA. Nitrilotriacetic acid (NTA) and salts. 85. Nordic expert group for documentation of exposure limit values.

Arbete och Hälsa 1989:16, pp. 1-36.

The literature concerning health effects relevant to a hygienic standard for nitrilotriacetic acid (NTA) and its salts has been reviewed.

NTA is used as a replacement for phosphates in detergents. It is absorbed in the gastro-intestinal tract and through the skin. Absorption by inhalation has not been investigated.

There are no relevant data concerning effects of NTA in humans. The acute toxicity of NTA and its salts in animals is low. Long-term exposure to rather high concentrations, however, exerts toxic effects on the renal cortex. The mechanism of the toxic effect is supposed to be a chelating of essential divalent metal ions such as calcium-, magnesium- and zinc-ions.

High NTA doses induce urinary tract tumors in mice and rats.

NTA has been investigated in a large number of different tests for genotoxicity but only found mutagenic in some cell culture tests. Furthermore, NTA increases considerably the mutagenicity of chromates in bacterial systems.

The critical effect of NTA and its salts is the toxic and tumorigenic effect on the kidneys. No specific occupational health limit has been enforced in any country.

Key words: Occupational exposure limit, NTA, nitrilotriacetic acid, sodium nitrilotriacetate, renal effects, cancer.

In Danish; 76 references.

#### 15. REFERENCER

1. Alden CL, Kanerva RL, Anderson RL, Adkins AG. Short-term effects of dietary nitrilotriacetic acid in the male Charles River rat kidney. *Vet Pathol* 18(1981), 549-559.
2. Alden CL, Kanerva RL. The pathogenesis of renal corticac tumours in rats fed 2% trisodium nitrilotriacetate monohydrate. *Fd Chem Toxic* 20(1982), 441-450.
3. Alden CL, Kanerva RL. Reversibility of renal cortical lesions induced in rats by high doses of nitrilotriacetate in chronic feeding studies. *Fd Chem Toxic* 20(1982), 935-937.
4. Aldrich Catalog Handbook of Fine Chemicals, 1986-87. Aldrich-Chemie: Steinheim, 1986.
5. Anderson RL, Kanerva RL. Effect of Nitrilotriacetate (NTA) on cation balance in the Rat. *Food Cosmet Toxicol* 16(1978), 563-568.
6. Anderson RL, Kanerva RL. Comparisons of response of Fisher-344 and Charles River rats to 1.5% nitrilotriacetic acid and 2% trisodium nitrilotriacetate, monohydrate. *Food Cosmet Toxicol* 17(1979), 137-140.
7. Anderson RL. The relationship of insoluble nitrilotriacetate (NTA) in the urine of female rats to the dietary level of NTA. *Food Cosmet Toxicol* 18(1980), 59-64.
8. Anderson RL. The role of zinc in nitrilotriacetate (NTA) associated renal tubular cell toxicity. *Food Cosmet Toxicol* 19(1981), 639-650.
9. Anderson RL, Alden CL, Merski JA. The effects of nitrilotriacetate on cation disposition and urinary tract toxicity. *Food Chem Toxicol* 20(1982), 105-122.
10. Anderson RL. Artifacts due to secondary pathology: case study examples. *J Am Coll Toxicol* 2(1983), 127-145.

11. Anderson RL, Bishop WE, Campbell RL. A review of the environmental and mammalian toxicology of nitrilotriacetic acid. *CRC Crit Rev Toxicol* 15 (1985), 1-102.
12. Anderson RL, Kanerva RL, Lefever FR, Francis WR. Effect of N-Nitroso-n-Butyl-(4-hydroxybutyl) amine exposure on the changes in mineral disposition caused by trisodium nitrilotriacetate. *Fd Chem Toxic* 24 (1986), 229-235.
13. Awai M, Narasaki M, Yamanoi Y, Seno S. Induction of diabetes in animals by parenteral administration of ferric nitrilotriacetate. *Am J Pathol* 95(1979), 663-673.
14. Bora KC. Effects of nitrilotriacetic acid (NTA) on chromosome replication and structure in human cells. 6th Ann Meeting Am Environ Mut Soc, Miami. *Mutat Res* 31(1975) 325.
15. Brat SV, Williams GM. Nitrilotriacetic acid does not induce sister chromatid exchange in hamster or human cells. *Food Chem Toxicol* 22 (1984), 211-215.
16. Budny JA, Arnold JD. NTA: Human metabolism and its importance in the total safety evaluation program. *Toxicol Appl Pharmacol* 25(1973), 48-55.
17. Budny A, Niewenhuis RJ, Buehler EV, Goldenthal EI. Subacute Oral toxicity of trisodium nitrilotriacetate (Na<sub>3</sub>NTA) in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 26(1973), 148-153.
18. Cantilena LR, Klaassen CD. The effect of repeated administration of several chelators on the distribution and excretion of cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol* 66(1982), 361-367.
19. Celotti L, Furlan D, Seccati L, Levis AG. Interactions of nitrilotriacetic acid (NTA) with Cr(VI) compounds in the induction of gene mutations in cultured mammalian cells. *Mutat Res* 190(1987), 35-39.
20. Chu I, Secours V, Toft P, Villeneuve D. Effect of lead on tissue disposition of nitrilotriacetic acid (NTA) in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 18(1977), 462-465.

21. Chu I, Becking GC, Villeneuve DC, Viau A. Metabolism of nitrilotriacetic acid (NTA) in the mouse. *Bull Environ Contam Toxicol* 19(1978), 417-422.
22. Costa R, Strolego G, Levis AG. Mutagenicity of lead chromate in *Drosophila melanogaster* in the presence of nitrilotriacetic acid (NTA). *Mutat Res* 204(1988), 257-261.
23. Crebelli R, Bellincampi D, Conti G, Conti L, Morpurgo G, Carere A. A comparative study on selected chemical carcinogens for chromosome mal-segregation, mitotic crossingover and forward mutation induction in *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res* 172(1986), 139-149.
24. Ebina Y, Okada S, Hamazaki S, Midorikawa O. Liver, kidney, and central nervous system toxicity of aluminium given intraperitoneally to rats: A multiple-dose subchronic study using aluminium nitrilotriacetate. *Toxicol Appl Pharmacol* 75(1984), 211-218.
25. Ebina Y, Okada S, Hamazaki S, Ogino F, Ii J, Midonikawa O. Nephrotoxicity and renal cell carcinoma after use of iron-and aluminium-nitrilotriacetate complexes in rats. *J Natl Cancer Inst* 76(1986), 107-110.
26. Meiners AF, Lap TW, Mumma CE, Podrebarac EG, Reisdorf RP, Owens HP, Gadberry H. Potential worker and consumer exposure to nitrilotriacetic acid (NTA) in detergents, 1979. EPA 560/11-79-008.
27. Epstein SS. NTA. *Environment* 12(1970), 3-11.
28. Epstein SS, Arnold E, Andrea JH, Bass W, Bishop Y. Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 23(1972), 288-325.
29. Fregert S, Gruvberger B. Formaldehyde in technical EDTA and NTA. *Contact Dermatitis* 6(1980), 366.
30. Fukushima S, Kurata Y, Tamano S, Inoue K, Ito N. Promoting effect of trisodium nitrilotriacetate monohydrate on urinary bladder carcinogenesis in rats. *Japan J Cancer Res* 76(1985), 823-827.

31. Goddard JG, Sweeney GD. Ferric nitrilotriacetate: A potent stimulant of in vivo lipid peroxidation in mice. *Biochem Pharmacol* 32(1983), 3879-3882.
32. Goyer RA, Falk LH, Hogan M, Feldmann DD, Richter W. Renal tumours in rats given trisodium nitrilotriacetate in drinking water for 2 years. *J Natl Cancer Inst.* 66(1981), 869-874.
33. Greenblatt M, Lijinsky W. Carcinogenesis and chronic toxicity of nitrilotriacetate in Swiss mice. *J Natl Cancer Inst* 52(1974), 1123-1126.
34. Grilli MP, Capucci A. Mutagenic effect of nitrilotriacetate on cultured human cells. *Toxicol Lett* 25(1985), 137-141.
35. Hiasa Y, Kitahori Y, Konishi N, Enoki N, Shimoyama T, Miyashiro A. Trisodium nitrilotriacetate monohydrate: Promoting effects on the development of renal tubular cell tumors in rats treated with N-ethyl-N-hydroxyethyl nitrosamine. *J Natl Cancer Inst* 72(1984), 483-489.
36. Hiasa Y, Kitahori Y, Konishi N, Shimoyama T, Miyashiro A. Trisodium nitrilotriacetate monohydrate: Promoting effect in urinary bladder carcinogenesis in rats treated with N-Butyl-N-(4-hydroxy-butyl)nitrosamine. *J Natl Cancer Inst* 74(1986), 235-237.
37. Jorgensen TA, Newell GW, Scharpf LG, Gribling P, O'Brien M, Chu D. Study of the mutagenic potential of nitrilotriacetate (NaCaNTA) in mice by the translocation test. *Mutat Res* 31(1975), 337-338.
38. Jorgensen TA, Newell GW, Gribling P, O'Brien M, Chu D. Study of the mutagenic potential of the monocalcium salt of nitrilotriacetate (NaCaNTA) by the dominant lethal test in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 33(1975), 173.
39. Kanerva RL, Francis WR, Lefever FR, Dorr T, Alden CL, Anderson RL. Renal pelvic and ureteral dilatation in male rats ingesting trisodium nitrilotriacetate. *Food Chem Toxicol* 22(1984), 749-753.

40. Keen CL, Lönnerdal B, Sloan MV, Hurley LS. Effect of dietary iron, copper and zinc chelates of nitrilotriacetic acid (NTA) on trace metal concentrations in rat milk and maternal and pup tissue. *J Nutr* 110(1980), 897-906.
41. Kihlman BA. Root tips for studying the effects of chemicals on chromosomes, in Hollaender A (Ed): *Chemical mutagens, principles and methods for their detection*. Plenum Press, New York, 1971, 489-514.
42. Kitahori Y, Konishi N, Shimoyama T, Hiasa Y. Dose-dependent promoting effect of trisodium nitrilotriacetate monohydrate on urinary bladder carcinogenesis in Wistar rats pretreated with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Japan J Cancer Res* 76(1985), 818-822.
43. Kramers PGN. Mutagenicity studies with nitrilotriacetic acid (NTA) and acitrex S-5 in *Drosophila*. *Mutat Res* 40(1976), 277-280.
44. Larson RA, Weston JC, Howell SM. Quantitative gas chromatographic determination of nitrilotriacetic acid in the presence of other carboxylic acids. *Journal of Chromatography* 111(1975), 43-49.
45. Lijinsky W, Greenblatt M, Komminer C. Feeding studies of nitrilotriacetic acid and derivatives in rats. *J Natl Cancer Inst* 50(1973), 1061-1063.
46. Loprieno N, Boncristiani G, Venier P, Montaldi, Majone F, Bianchi V, Pagliarunga S, Levis AG. Increased mutagenicity of chromium compounds by nitrilotriacetic acid. *Environ Mutagen* 7(1985), 185-200.
47. Mahaffey KR, Goyer RA. Trisodium nitrilotriacetate in drinking water. Metabolic and renal effects in rats. *Arch Environ Health* 25(1972), 271-275.
48. Malcolm AR, Mills LJ and McKenna EJ. Inhibition of metabolic cooperation between Chinese hamster V79 cells by tumor promoters and other chemicals in cellular systems for toxicity testing. Williams GM, Dunkel, VC and Kay VA. Eds. *National Academy of Sciences, New York, 1981, 448.*

49. McClain R, Siekierka JJ. The effects of various chelating agents on the teratogenicity of lead nitrate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 31(1975), 434-442.
50. Merck Index, 9.ed. Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1970.
51. Merski JA. Acute structural changes in renal tubular epithelium following administration of nitrilotriacetate. *Food Cosmet Toxicol* 19(1981), 463-470.
52. Merski JA. Alterations of renal tissue structure during a 30-day gavage study with nitrilotriacetate. *Food Chem Toxicol* 20(1982), 433-440.
53. Merski JA, Meyers MC. Light and electron-microscopic evaluation of renal tubular cell vacuolation induced by administration of nitrilotriacetate of sucrose. *Food Chem Toxicol* 23(1985), 923-930.
54. Michael WR, Wakim JM. Metabolism of nitrilotriacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 18(1971), 407-416.
55. Montaldi A, Zentilin L, Pagliarunga S, Levis AG. Solubilization by nitrilotriacetic acid (NTA) of genetically active Cr(VI) and Pb(II) from insoluble metal compounds. *J Toxicol Environ Health* 21(1987), 387-394.
56. Montaldi A, Mariot R, Zordan M, Paleologo M, Levis AG. Nitrilotriacetic acid (NTA) does not induce chromosomal damage in mammalian cells either in vitro or in vivo. *Mutat Res* 208(1988), 95-100.
57. Mottala HA. Nitrilotriacetic acid as a chelating agent: Applications, toxicology, and bio-environmental impact. *Toxicol Environ Chem Rev* 2(1974), 99-161.
58. Myers MC, Kanerva RL, Alden CL, Anderson RL. Reversibility of nephrotoxicity induced in rats by nitrilotriacetate in subchronic feeding studies. *Food Chem Toxicol* 20(1982), 925-934.
59. NCI. Bioassay of nitrilotriacetic acid and nitrilotriacetic acid, trisodium salt, monohydrate for possible carcinogenicity. DHEW Publ NIH-77-806, Bethesda, 1977.

60. Nixon GA. Toxicity evaluation of trisodium nitrilotriacetate. *Toxicol Appl Pharmacol* 18(1971), 398-406.
61. Nixon GA, Buehler EV, Niewenhuis RJ. Two-year rat feeding study with nitrilotriacetate and its calcium chelate. *Toxicol Appl Pharmacol* 21(1972), 244-252.
62. Nolen GA, Klusman LW, Back DL, Buehler EV. Reproduction and teratology studies of trisodium nitrilotriacetate in rats and rabbits. *Food Cosmet Toxicol* 9(1971), 509-518.
63. Nolen GA, Bohne RL, Buehler EV. Effects of trisodium nitrilotriacetate, trisodium citrate and a trisodium nitrilotriacetate-ferric-chloride mixture on cadmium and methyl mercury toxicity and teratogenesis in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 23(1972a), 238-250.
64. Nolen GA, Buehler EV, Geil RG, Goldenthal EI. Effects of trisodium nitrilotriacetate on cadmium and methyl mercury toxicity and teratogenicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 23(1972b), 222-237.
65. NTP. Fourth annual report on carcinogens, summary 1985. US Department of Health and Human Services, 1985. 140-142.
66. Nunziata A, Monaco M, Loprieno N, Boncristiani G, Vernier P, Montaldi A. Mutagenic activity of nitriloacetic acid. *Arch Toxicol Suppl* 7(1984), 407.
67. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). Søgning 1987.
68. Scharpf LG, Hill D, Wright PL, Keplinger MI. Teratology studies on methylmercury hydroxide and nitrilotriacetate sodium in rats. *Nature* 24 (1973), 461-463.
69. Stine GE, Adams PE. The effects of nitrilotriacetic acid on development of *Neurospora crassa*. *Microbiol Gent Bull* 36(1974), 8-10.
70. Tjälve H. A study of the distribution and teratogenicity of nitrilotriacetic acid (NTA) in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 23(1972), 216-221.

- 70a. Traul KA, Takayama K, Kachevsky V, Hink RJ, Wolff JS. A Rapid in vitro Assays for carcinogenicity of chemical substances in mammalian cells utilizing an attachment - independence endpoint. J Appl Toxicol 1 (1981), 190-195.
71. U.S. Department of Health and Human Services. Fourth Annual Report on Carcinogens. Summary. Washington DC, 1985.
72. van Duuren BL, Goldschmidt EM, Katz C, Seidman I, Paul JS. Carcinogenic activity of alkylating agents. J Natl Cancer Inst 53(1974), 695-700.
73. Venier P, Montaldi A, Gava C, Zentilin L, Tecchio G, Bianchi V, Pagliangunga S, Levis AG. Effects of nitrilotriacetic acid on the induction of gene mutations and sister-chromatid exchanges by insoluble chromium compounds. Mutat Res 156(1985), 219-228.
74. Williams CM, Laspia MF, Dunkel VC. Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing of coded carcinogens and non-carcinogens. Mutat Res 97(1982), 359-370.
75. Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in Drosophila. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. Environ Mutagen 7(1985), 677-702.
76. Nordisk ministerråd. Potensgradering av kreftframkallende stoffer. - Rapport fra en nordisk arbeidsgruppe. Statens forurensningstilsyn, Oslo. Miljørapport 1985:4.

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

Land	mg/m <sup>3</sup>	år	ref.
BRD	-	1988	5
Danmark	-	1988	2
Finland	-	1987	11
Frankrike	-	1987	12
Island	-	1978	9
Nederländerna	-	1986	7
Norge	-	1984	1
Sovjetunionen	-	1978	6
Storbritannien	-	1988	4
Sverige	-	1988	3
USA (ACGIH)	-	1988	10
(NIOSH/OSHA)	-	1977	8

REFERENCER till Appendix I

- 1 Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfære. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo (1984).
- 2 Grønseværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet-anvisning Nr. 3.1.0.2. København 1988.
3. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1987:12, Liber Tryck, Stockholm (1987), ISBN 91-7930-046-4.
4. Guidance Note EH 40/88 from the Health and Safety Executive, Occupational Exposure Limits 1988. ISBN 0-11-885404-6.

5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1988. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1988). ISBN 3-527-27365-4.
6. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft, 39 (1979), 56-62.
7. De nationale MAC-lijst 1986, Arbeidsinspectie P 145, Voorburg. ISSN: 0166-8935.
8. 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).
9. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk) fyrir eiturfni og haettuleg efni i andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
10. Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1988-89. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1988). ISBN 0-936712-78-3.
11. HTP-ARVOT 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhallitus. Tampere (1988). ISBN 951-860-861-X.
12. Valeurs limites pour les concentrations des substances dangereuses dans l'air des lieux de travail. ND 1653-129-87, Cah Notes Doc No 129, 1987.

Insänt för publicering 1989 05 23.

## INSTRUKTION FÖR FÖRFATTARE

### INNEHÅLL

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

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

### MANUSKRIFT

Manuskripten maskinskrivs på A4-papper med ca 2 cm vänster- och 2½ cm högermarginaler, lämpligen med 1½ kuggs radavstånd. Observera att manuskriptet kommer att återges i samma skick som det utskrivits. Manuskriptet inleds med ett titelblad, som på mitten upptar titeln (med versaler) och därunder författarnamnen. I övre vänstra hörnet skrivs Arbete och Hälsa, följt av årtal och löpnummer, t ex 1987:22. Detta nummer utsätts efter uppgift från informationsenheten (II), arbetsmiljöinstitutet, tel 08-730 92 55.

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

### SAMMANFATTNING

Sammanfattningar på svenska och engelska (Summary) skrivs efter texten. De bör omfatta högst ca 100 ord och inledas med arbetets titel och författare samt löpnummer och uppgifter om sidantal, t ex Arbete och Hälsa 1980:5, sid 1-34. Efter texten utsätts nyckelord på svenska resp engelska (högst 10 per artikel). Språkgranskning av Summary kommer att ske i samband med att arbetet utsänds till referenter.

### LITTERATURREFERENSER

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

- 1 Axelson N O, Sundell L. Mining, lung cancer and smoking. Scand J Work Environ. Health, 4(1978), 45-52.
- 2 Birmingham D J. Occupational dermatoses. In Clayton G D and Clayton F E (Eds), Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Ed, Vol 1, pp 203-235. John Wiley Sons, New York 1978.

Referenslistan uppställs alfabetiskt med nummer i ordningsföljd.

Referenser anges i texten genom referenssiffran inom parentes.

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

Förkortningar av tidskrifter anges enligt Index Medicus.

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

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

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

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

### FIGURER

Figurer sätts in i texten. Figurerna numreras i följd och förses med text, som förklarar innehållet i figurerna oberoende av texten i övrigt.

### TABELLER

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

På sista sidan längst ned skall anges dagen då manuskriptet inlämnas till redaktionen "Insänt för publicering 1984-00-00".

REDAKTÖR: Irma Åstrand. Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 SOLNA, tel 08-730 93 05.

REDAKTIONSKOMMITTÉ: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz, Olof Vesterberg.