

1989:

12. **Katrin Karlsson och Per Malmberg:**  
Mikroorganismer i luftprov från lantbruksmiljö. Karakterisering med hjälp av svepelektromikroskopi, fluorescensmikroskopi och odling.
13. **Gunnar Aronsson och Matti Tönnés:**  
Förändringar i kvalifikationsstruktur 1977–1985 inom ett stort serviceföretag. En sociologisk studie av Televerkets BNT-register.
14. **Gunnela Westlander:**  
Graviditetsutfall. Granskning och analys ur arbetspsykologisk synvinkel.
15. **Ulla Stenius:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 84. Hydrokinon.
16. **Susanne Nautrup Olsen och Allan Astrup Jensen:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 85. Nitroliättiksyra (NTA) och salter.
17. **Lennart Lundgren, Lizbet Skare, Anita Persson och Staffan Krantz:**  
Analys av metallaerosoler med röntgenfluorescensspektroskopi.
18. **Sven Byström och Åsa Kilbom:**  
Lokalt fysiologiskt svar vid intermittert griparbete.
19. **Birgitta Anshelm Olson och Francesco Gamberale (Eds):**  
Ungdomars arbetsvillkor i dag och i morgon. Föredrag från ett seminarium.
20. **Bert Björkner:**  
Kontaktallergi för ultraviolett härdande akrylatprodukter i färger och lacker.
21. **Per Gustavsson:**  
Cancer and ischemic heart disease in occupational groups exposed to combustion products.
22. **Gunilla Heimbürger och Per Lundberg:**  
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 86. Acetonitril.
23. **Björn Gerdle, Curt Edlund, Sven-Eric Bylund, Elsy Jönsson och Gunnevi Sundelin:**  
Godkända arbetssjukdomar i Västerbotten under en 2-års period.
24. **Thomas Sandström:**  
Pulmonary Effects of Air Pollutants. Bronchoalveolar Lavage Studies on the Effects of NO<sub>2</sub> and SO<sub>2</sub> Exposure in Healthy Humans.
25. **Per Garberg, Johan Högberg, Ingvar Lundberg och Per Lundberg:**  
NIOSH and NIOSH basis for an occupational health standard: Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP).
26. **Roger Lindahl, Jan-Olof Levin och Kurt Andersson:**  
Utvärdering av en diffusionsprovtagare för reaktiva ämnen.
27. **John Widström och Lennart Friis:**  
Tetrahydrofuran. DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard.
28. **Lars Olander, Johan Johansson och Rolf Johansson:**  
Luftrenares effekt på tobaksrök. Del II. Långtidsprov och kompletterande mätningar.
29. **Håkan Westberg och Carl-Göran Ohlson:**  
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 87. Metylformiat.
30. **Kjell Thorén:**  
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 88. Pappersdamm.
31. **Ed. Per Lundberg:**  
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 10.
32. **Ed. Per Lundberg:**  
Scientific Basis for Swedish Occupational Standards X.
33. **Kristina Kemmlert, Birgitta Nilsson, Åsa Kilbom, Ragnar Andersson och Mats Bjurvald:**  
Ergonomiska förhållanden och arbetsskadehantering – en studie av 195 arbetsskadeanmälningar.
34. **Sven Alenius and Anders Jansson:**  
Air flow and particle transport into local exhaust hoods. A verified computer model.
35. **Erik Söderman:**  
Att sälja och köpa ordbehandlare. Effekter av datoriserad ord- och textbehandling på kontorsarbete.
36. **Erik Söderman:**  
Den arbetslivsrelaterade datoriseringsforskningen utomlands och i Sverige till och med 1986: Tre bibliografier.
37. **G. Heimbürger, B. Beije and P. Lundberg (Eds):**  
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1989.
38. **Åsa Kilbom, Kurt Jörgensen och Nils Fallentin:**  
Belastningsregistrering i yrkesarbete – en jämförelse mellan observationsmetoder, fysiologiska mätningar och subjektiv skattning.

1990:

1. **Rolf Nordlinder och Bengt Järholm:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Cyklohexylamin, Diisopropylamin och Isopropylamin.
2. **Anton A. E. Wibowo:**  
DEC and NEG Basis for an Occupational Health Standard. 7/8-Carbon Chain Aliphatic Monoketones. (2-Heptanone, 3-Heptanone, Ethylamylketone and Methylisoamylketone).

Arbete och Hälsa 1990:33

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

## 91. N-Nitrosoförbindelser og kreft

Åge Haugen

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand  
 Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom,  
 Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.  
 © Arbetsmiljöinstitutet och författarna.

*Vid Arbetsmiljöinstitutet arbetar drygt 300 forskare med arbetslivets miljö. Forskningen leds av 30 professorer. Institutet bedriver i stor utsträckning tillämpad forskning, men vissa problem-områden kräver också riktad grundforskning.*

*Institutets vetenskapliga kompetens finns inom sex olika ämnesområden: fysiologi, kemi, medicin, psykologi, teknik och toxikologi. Denna breda kompetens gör att olika problem kan angripas tvärvetenskapligt.*

*Institutet svarar för utbildning av företagsläkare, företagssköterskor, skyddsingenjörer, sjukgymnaster och beteendevetare.*

*Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.*

© Arbetsmiljöinstitutet och författarna 1990

ISBN 91-7045-084-6

ISSN 0346-7821

## FORORD

Innenfor Nordisk ministerråds prosjekt for dokumentasjon av yrkeshygieniske grenseverdier er det dannet en ekspertgruppe til å lede arbeidet. Den består for tiden av:

Helgi Gudbergsson	Heilsuverndarstødin, Reykjavik
Per Lundberg (ordf.)	Arbetsmiljöinstitutet, Solna
Petter Kristensen	Statens arbeidsmiljøinstitutt, Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Adolf Schaich Fries	Arbejdsmiljøinstituttet, København

Målsetningen med arbeidet er å gi vitenskapelig underlag for diskusjon om yrkeshygienisk grenseverdi. Underlaget er ment å komme frem til et doserespons-/dose-effekt-forhold på grunnlag av utgitt vitenskapelig litteratur, og en kritisk effekt, så langt dette er mulig. Det er derimot ikke ekspertgruppens oppgave å gi direkte forslag til grenseverdier.

Det innsamlede materialet vurderes og et dokumentforslag utarbeides av forfattere som foreslås av ekspertgruppen. Den nasjonale ekspertgruppelederen fungerer som referent. Forslaget bearbeides og diskuteres av ekspertgruppen før det blir antatt.

Redaksjonell granskning foregår ved gruppens sekretariat ved Arbetsmiljöinstitutet i Solna. Vitenskapelig sekretær er Brita Beije.

Kun artikler som anses som pålitelige og av betydning for nettopp denne diskusjonen, omtales i dette dokument.

Biologiske måleenheter er oppgitt i mol/l eller mg/kg, luftenheter i mg/m<sup>3</sup>. Dersom måleenhetene i de refererte arbeider ikke er oppgitt i disse angivelser, er de så langt

det er mulig omregnet med angivelse av den opprinnelige måleenhet i parentes.

Vurderingen av det innsamlede materiale og sammensetningen av dette dokument er utført av Åge Haugen.

Dokumentforslaget er ved ekspertgruppens møte 6.-7. november 1989 antatt som dennes dokument.

Brita Beije  
Sekretær

Per Lundberg  
Ordstyrer

## INNHOLDSFORTEGNELSE

1. FORKORTELSER
  2. INNLEDNING
  3. KJEMISKE OG FYSIKALSKE DATA
  4. FOREKOMST OG EKSPONERING
    - 4.1. Analyse av N-nitrosoforbindelser
    - 4.2. Miljøeksponering
      - 4.2.1 Luft
      - 4.2.2 Tobakksrøk og tobakksprodukter
      - 4.2.3 Matvarer
      - 4.2.4 Kosmetikk
      - 4.2.5 Pesticider og herbicider
      - 4.2.6 Vann
    - 4.3 Yrkesmessig eksponering
      - 4.3.1 Gummi-industrien
      - 4.3.2 Lærindustrien
      - 4.3.3 Metallindustrien
      - 4.3.4 Annen industri
  5. METABOLISME OG DNA-ADDUKTER
    - 5.1 Farmakokinetikk
    - 5.2 Biotransformasjon
    - 5.3 Endogen N-nitrosamindannelse
    - 5.4 DNA-adduktdannelse
  6. AKUTT TOKSISITET
  7. GENTOKSISITET
  8. KARSINOGENISITET
  9. N-NITROSOFORBINDELSER OG KREFT HOS MENNESKER
    - 9.1 Kreft i munn/svelg og åndedretsorganer
    - 9.2 Spiserør
    - 9.3 Urinblære
    - 9.4 Mavesekk
  10. TERATOGENE EFFEKTER
  11. FORHOLD MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS
  12. FORSKNINGSBEHOV
  13. SAMMENFATNING
  14. SUMMARY
  15. LITTERATURFORTEGNELSE
- Tillegg I: Yrkeshygieniske grenseverdier for N-nitrosoforbindelser
- Tillegg II: Tabeller

## 1. FORKORTELSER

ENU	N-nitrosoetylurea
HNEU	N-nitrosohydroxyetylurea
MNNG	N-metyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin
MNU	N-nitrosometylurea
NAB	N-nitrosoanabasin
NDBA	N-nitrosodibutylamin
NDCA	N-nitrosododecylamin
NDEA	N-nitrosodietylamin
NDELA	N-nitrosodietanolamin
NDMA	N-nitrosodimetylamin
NDPA	N-nitrosodipropylamin
NDPhA	N-nitrosodifenylamin
NEMA	N-nitrosoetylmetylnitrosamin
NG	N-nitrosoguvacolin
NHPYR	N-nitrosohydroxypyrrolidin
NMBA	N-nitroso-metylbenzylamin
NMDA	N-nitroso-N-metyldodecylamin
NMOR	N-nitrosomorfolin
NMPhA	N-nitrosometylfenylamin
NMTA	N-nitroso-N-metyltetradecylamin
NNK	4-(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon
NNN	N-nitrosornikotin
NOC	N-nitrosoforbindelser
NOCA	N-nitrosooxazolidin-4-karboksytsyre
NPIP	N-nitrosopiperidin
NPRO	N-nitrosoprolin
NPYR	N-nitrosopyrrolidin
NTCA	N-nitrosotiazolidin-4-karboksytsyre
NTHZ	N-nitrosotiazolidin
NVNA	Tungtflyktige nitrosaminer
TSNA	Tobakkspesifikke nitrosaminer
VNA	Flyktige nitrosaminer

## 2. INNLEDNING

I 1937 beskrev Freund hepatotoksisk effekt av N-nitrosodimetylamin (NDMA) hos 2 laboratorieteknikere forgiftet av NDMA (47). Magee og Barnes viste i 1956 at NDMA hadde hepatotoksiske og karsinogene egenskaper ved laboratorieforsøk på dyr (89). Leversykdom som ble observert på mink og drøvtyggere i Norge fra 1957-1962, ga støtet til videre forskning på dette området. Disse studiene viste at leversykdommen hadde sammenheng med natriumnitritt-behandlet sild som ble brukt til dyrefor. Stoffet ble isolert og identifisert som NDMA (32, 33). Metylaminer forekommer naturlig i fisk og kan reagere med nitritt og danne nitrosaminer. Schoental skrev også sentrale artikler om nitrosaminers karsinogenisitet (128, 130-132), og senere publiserte Druckrey et al en rapport hvor de beskrev de "organotropisk" karsinogene virkninger av 65 N-nitrosoforbindelser hos rotter (25).

De fleste nitrosoforbindelser er høy-potente stoffer som induserer svulster i flere arter. Nitrosoforbindelser har derfor vært gjenstand for omfattende studier i mange laboratorier. Det foreligger et stort antall vitenskapelige rapporter om studier av nitrosoforbindelser, og et stort antall oversiktsartikler har blitt publisert siden den første rapporten til Magee og Barnes. Bare de viktigste funnene vil bli oppsummert her. Spørsmål som tas opp i dette dokumentet, er problemer knyttet til sammenhengen mellom N-nitrosoforbindelser og kreft hos mennesker. Det mest relevante for emnet her er dannelsen av N-nitrosoforbindelser som man eksponeres for i arbeidsmiljøer, og den potensielle yrkesmessige kreft-risiko som disse kjemiske stoffer representerer.

### 3. KJEMISKE OG FYSIKALSKE DATA

N-nitrosoforbindelsenes kjemi har vært gjenstand for flere oversiktsartikler (se 38). De fysikalske-kjemiske data for flere N-nitrosoforbindelser er anført i tabell 1. Forbindelsene i denne klasse faller i to grupper - nitrosaminer og nitrosamider. Nitrosamidene virker direkte, mens nitrosaminer virker indirekte og krever metabolsk aktivering.

Tabell 1 Kjemiske formler, kokepunkt, smeltepunkt, molekylvekt og CAS nummer for endel N-nitrosoforbindelser

Forbindelse	Formel	Kokepunkt(°C)	Smeltepunkt(°C)	Molekylvekt	CAS nr.
ENU	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>		102-104	117.13	759-73-9
HNEU	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>		51-55	133.11	13743-07-2
MNNG	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>		118	147.12	70-25-7
MNU	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>		124	103.1	684-93-5
NAB	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	170-180		191.23	1133-64-8
NDBA	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	105		158.24	924-16-3
NDEA	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	177		102.1	55-18-5
NDELA	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	114 (1.5mmHg)		134.1	1116-54-7
NDMA	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	151		74.1	62-75-9
NDPA	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	81 (5mmHg)		130.2	621-64-7
NDPhA	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O		66.5	198.2	86-30-6
NEMA	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O	163		88.1	10595-95-6
NG	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	137		170.17	55557-02-3
NMOR	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	224-225		116.1	59-89-2
NMDA	C <sub>13</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O	136-138		228.38	55090-44-3
NMPhA	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O	225		136.15	614-00-6
NNK	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>		63-65	207.2	64091-91-4
NNK	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O	154		178	53759-22-1
NOBA	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	116		158.2	924-16-3
NPIP	C <sub>2</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	215		114.2	100-75-4
NPRO	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		100-101	144.0	7519-36-0
NPYR	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O	214		100.14	930-55-2

Nitrosaminer har følgende generelle struktur (Fig. 1):

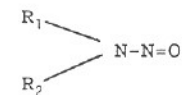


Fig. 1

R1 og R2 kan være mange forskjellige organiske grupper. R1 R2 N kan komme fra en primær, sekundær eller tertiær amin. Nitrosyl-gruppen, NO, kan komme fra nitrogenoksider (NO, NO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> eller N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) eller nitritt.

Alkyl-N-nitrosamin har f.eks. R1 og R2 som alkyl-grupper, N-nitroso- aminosyre har R1 eller R2 som en carboxylsyre; nitrosoamidene har R1 som en alkyl-gruppe og R2 kan være en aminogruppe (N-nitrosoarea).

Når nitritt reagerer med aminer eller amider dannes henholdsvis nitrosaminer eller nitrosamider. Reaksjonen med nitritt kalles nitrering som vist på Fig. 2:



Fig. 2

N-nitrering kan oppstå ved sur, nøytral eller alkalisk PH avhengig av hvilke reaktanter og katalysatorer som er tilstede. Generelt blir N-alkyl- ureaer, N-arylureaer, N-alkyl-karbamater, sekundære aromatiske aminer, sekundære aminderivater av piperazin og morfoline lettere nitrert enn enkle alifatiske sekundære og tertiære aminer. Kinetikken blir imidlertid modifisert av katalysatorer (96). Videre skjer en fotolytisk nedbrytning av nitrosaminene. Ved utsettelse for ultrafiolett lys spaltes nitrosogruppen av og gir nitritt (16,129).

Noen N-nitrosoforbindelser er vist i Fig. 3.

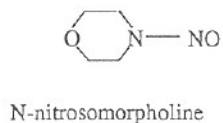
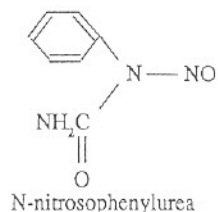
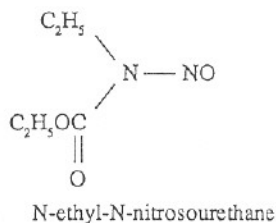
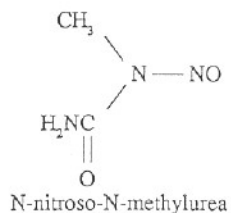
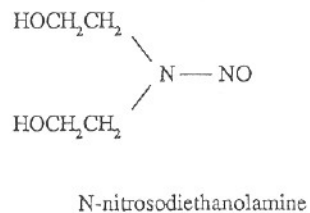
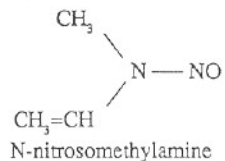
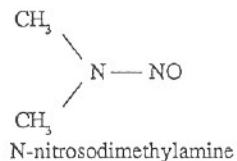


Fig. 3 Kjemiske strukturer til noen N-nitrosoforbindelser

#### 4. FOREKOMST OG EKSPONERING

På grunn av sin sterke karsinogene aktivitet, utbredte forekomst og mulige dannelse i levende organismer fra forstadium-aminer og nitrerende stoffer, er det gjort betydelige anstrengelser for å finne ut i hvor stor grad mennesker eksponeres for N-nitrosoforbindelser. Eksponering for N-nitrosoforbindelser kan inndeles i opptak av forhåndsformede N-nitrosoforbindelser i arbeidsmiljø og miljøkilder, og endogen eksponering (tabell 2). Nitrosaminer er påvist i foredlet kjøtt, tobakk og tobakksrøk, i enkelte alkoholholdige drikker, jordbruks-kjemikalier, kosmetikk, luften i byområder, i drikkevann og i visse arbeidsmiljøer. Denne type forbindelser representerer således en viktig gruppe kjemiske karsinogener.

Tabell 2 Menneskers totale eksponering for N-nitrosoforbindelser

Forhåndsformede NOC	Endogen nitrering
Arbeidsmiljø	Nitreringsstoffer
Lærindustrien	Nitritt
Metallindustrien	Nitrøse gasser
Gummiindustrien	Nitritt fra nitrat
Kjemisk industri	Forstadiaminer
Støperier	
Pesticidproduksjon	
Fiskeindustrien	
Vaskemiddelindustrien	
Miljøbestemt	
Mat	
Tobakk	
Kosmetikk	
Medikamenter	
Innendørs luftforurensning	
Husholdningsgjenstander	

#### 4.1 Analyse av N-nitrosoforbindelser

De fleste nitrosaminer kan uten vanskeligheter bestemmes på svært lavt nivå ved hjelp av gass-og væskechromatografi og termisk energianalyse (TEA) (41). Karakterisering av ukjente nitrosaminer kan utføres ved massespektroskopi, og en beskrevet laserteknikk kan påvise NO-inneholdende molekyler (93). Det er ikke utviklet følsomme analyseteknikker for tungtflyktige N-nitrosoforbindelser.

#### 4.2 Miljøeksponering

##### 4.2.1 Luft

Nitrosaminer kan påvises i luften. NDMA forekom i konsentrasjoner på 3-320 ngm<sup>-3</sup> i luftprøver fra Baltimore i Maryland og 5-170 ngm<sup>-3</sup> i luft fra Belle i Vest-Virginia. Dette er en relativt stor mengde. Til sammenligning forekommer benzo(a)pyren i konsentrasjoner på 2 ngm<sup>-3</sup> i luften i byområder. N-nitroso-forbindelser er også påvist i luftpartikler (41-44). Nitrosaminer er ikke påvist i prøver fra Boston, New Jersey og forskjellige steder i Storbritannia (156). I et forurenset område i Østerrike var konsentrasjonen av N-nitroso-forbindelser mellom 10 og 40 ngm<sup>-3</sup> (140-141). Et betydelig bidrag til nitrosaminansamlingen skjer via nitrogenoksid i luft.

##### 4.2.2 Tobakksrøk og tobakkprodukter

Rundt 50 forbindelser i tobakksrøk og -produkter har vist seg å være karsinogene ved dyreforsøk (inkl. tobakk-spesifikke (TSNA), flyktige (VNA) og tungtflyktige (NVNA) N-nitrosaminer). Tabell 3 viser noen av de viktigste nitrosaminer som finnes i begge faser.

Tabell 3

Nitrosaminer i tobakksrøk

N-Nitrosodimetylamin	N-Nitrosodietanolamin
N-Nitrosoetylmetylamin	N'-Nitrosonorcicotin
N-Nitrosodietylamin	4-(N-Nitrosometylamino-1-(3-pyridyl)-1-butanon)
N-Nitroso-di-n-propylamin	N'-Nitrosoanatabin
N-Nitroso-di-n-butylamin	N'-Nitroscanabasin
N-Nitrosopyrrolidin	
N-Nitrosopiperidin	

I skråtobakk, snus, tobakkholdig betelskrå og tobakksrøk (11,146) er det høyest forekomst av de sterke karsinogene stoffene TSNA (tabell 4-6) (11,146). N-nitrosonorcicotin (NNN) og 4-(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-(butanon) (NNK) er kvantitativt de mest kjente karsinogene stoffene i ubrent tobakk. NNK er det mest potente tobakk-spesifikke karsinogene nitrosamin man kjenner til, og det forårsaker lungesvulster hos alle testede arter.

Tabell 4 Karsinogenisitet og målorganer for TSNA i ulike arter

TSNA	Tilførselsveier	Forsøksdyr	Kreft målorgan	ref.
NNK	s.c.	rotte	nesehule, lunge, lever	74,11
NNK	i.p.	hamster	nesehule, luftrør, lunge	
NNN	oralt	rotte	nesehule, spiserør	
NNN	s.c.	hamster	nesehule	
NNN	s.c.	rotte	nesehule	
NNN	s.c.	hamster	luftrør	
NNN	i.p.	hamster	nesehule	
NNN	i.p.	mus	lunge	

Tabell 5 Kreftfremkallende N-nitrosaminer i tobakk og tobakksrøk

Forbindelser	Tobakk (pr. gram)	Hovedstrøm-røk (pr. sigarett)	IARC-evaluering av karsino- genisitet ved dyreforsøk	Ref.
NDMA	ND-215 ng	0.1-180 ng	tilstrekkelig	74
NEMA		3 - 13 ng	tilstrekkelig	
NDEA		ND-25 ng	tilstrekkelig	
NPYR	ND-260 ng	1.5-110 ng	tilstrekkelig	
NDELA	ND-6900 ng	ND-36 ng	tilstrekkelig	
NNN	0.3-89 µg	0.12-3.7 µg	tilstrekkelig	
NNK	0.2- 7 µg	0.08-0.77 µg	tilstrekkelig	
NAB	0.01-1.9 µg	0.14-4.6 µg	begrenset	
NMOR	ND-690 ng		tilstrekkelig	

Tabell 6 Konsentrasjoner av N-nitrosaminer i sidestrøm-røk fra sigaretter (ng/tobakkprodukt)<sup>A</sup>

Tobakkprodukt <sup>B</sup>	Flyktige N-nitrosaminer <sup>C</sup>			Tobakk-spesifikke nitrosaminer <sup>C</sup>		
	NDMA	NEMA	NPYR	NNN	NNK	NAT
US sigaretter u/filter (1)	680(52)	9.4(5)	300(27)	1700(7)	410(4)	270(0.8)
US filtersigaretter (1)	736(139)	10(8)	387(76)	150(0.5)	190(1.3)	150(0.4)
Franske sigaretter u/filter(1)	823(19)	30(25)	204(9)			
Franske filtersigaretter (1)	1040(160)	10(20)	213(25)			

<sup>A</sup> Tilpasset fra ref. 74

<sup>B</sup> Parentes angir antall sigaretter brukt

<sup>C</sup> Parentes angir forholdet mellom innhold i sidestrøm-røk (dannes mellom utblåsing/inntrekk) og hovedstrøm-røk (inhaleres av den aktive røker)



Disse resultatene antyder at NNK har en mulig betydning for dannelsen av lungekreft. Analyser har dokumentert nivåene i tobakk og tobakksrøk. Nivået av NNN og NNK i skråtobakk, snus og sigaretttrøk er minst to størrelsesordener høyere enn konsentrasjonene av N-nitrosaminer i andre forbruksvarer eller luftmiljø.

Nivået av flyktige N-nitrosaminer i sidestrøm-røk er høyere enn i hovedstrøm-røk (tabell 6). Blandinger av betelskrå og tobakk inneholder også NNN (0.025 - 0.1 ppm), NNK og NG (<0.014 ppm). Hovedstrøm-røken fra en amerikansk filtersigarette inneholder omtrent 310 ng NNN og 150 ng NNK (65, 69, 97, 154).

VNA i tobakksrøk dannes ved reaksjon mellom aminer og nitrogenoksid i forbrenningsprosessen. Bare en relativt liten mengde stammer fra VNA som finnes i ferdigprodusert tobakk. Den største forekomst av VNA i hovedstrømmen er NMDA og N-nitrosopyrrolidin (NPYR) (70). N-nitrosoprolin (NPRO) som finnes i ubrent tobakk, kan tjene som et forstadium til NPYR via dekarboksylering under forbrenningsprosessen (13). De tungtflyktige N-nitrosoamino-syrene som finnes i tobakk, kan dekarboksylere og gi de karsinogene nitrosaminene N-nitrosoetylmetyl-nitrosamin (NEMA) og N-nitrosopiperidin (NPIP) (105).

#### 4.2.3. Matvarer

Undersøkelser har vist et relativt høy innhold av nitritt, nitrat og sekundæraminer såvel som enkelte N-nitrosaminer i ulike typer matvarer (animalske produkter, grønnsaker og drikkevarer).

Kjøttprodukter som er konservert med nitritt og nitrat, inneholder  $\mu\text{g kg}^{-1}$  nivåer av N-nitrosoforbindelser (tabell 7 og 8, se tillegg II). Forbedret produksjonsteknologi, redusert nivå av nitrat og nitritt og tilsetningen av askorbinsyre og

tokoferol (nitreringshemmer) har imidlertid resultert i redusert nivå av flyktige nitrosaminer.

N-nitrosoforbindelser kan lett dannes i fisk, som inneholder rikelig med aminoforbindelser, hovedsakelig trimetylaminoksid, trimetylamin og dimetylamin. Analyser av nitrosaminer i fisk og fiskeprodukter (både ferske og foredlede) har vist at fisk inneholder nitrosaminer, vesentlig NDMA (151) (tabell 9, se tillegg II). Generelt sett kan det konkluderes med at konsentrasjonen av NDMA i fisk og fiskemat er lav, selv om det foreligger svært lite data om tungtflyktige nitrosaminer i fisk. Det er imidlertid noe uoverensstemmelse i den tilgjengelige litteratur. Således er det funnet relativt høye mengder NDMA i saltet fisk, som er vanlig brukt i Kina.

NDMA er også funnet i melkeprodukter (tabell 10, se tillegg II). Videre er det påvist flyktige N-nitrosoforbindelser i forskjellige gjærede grønnsaker, kornprodukter (tabell 11, se tillegg II) (151) og i prøver av drikkevarer, inklusiv brandy og whisky (tabell 12, se tillegg II).

#### 4.2.4 Kosmetikk

Fan et al rapporterte funn av N-nitrosodietanolamin (NDELA) i enkelte typer kosmetiske produkter som lotion og shampoo i mengder som varierte fra mindre enn 1 til 48.000  $\mu\text{g/kg}$  (tabell 13) (151).

Tabell 13 Nitrosaminer i kosmetikk ( $\mu\text{g/kg}$ ).

	NDELA	NMOR	NMDA	NMTA	Ref.
Kosmetikk					
Amerikansk	<48000				36
Fransk	20-4113				82
Hårpleieprodukter med lauraminoksid			11-873	8-254	66
Kosmetikk og toalettartikler	45-1400	80-640	1.5-24		139

#### 4.2.5 Pesticider og herbicider

Nitrosaminforurensning av pesticider kan forekomme. Det er hovedsakelig begrenset til dinitroanilin-herbicider, dimetylaminsalter i fenoksyalkalisyre-herbicider, dietanolamin- og trietanolaminsalter i syreholdige pesticider, kvartære ammoniumkomponenter og morfolinderivater (tabell 14).

Tabell 14 Nitrosaminer i pesticider (mg/kg)

	NDMA	Ref.
Fenoksyalkaliske syrepesticider	0.1-8.5	122
Ammoniumklorid-pesticider	4.8-168	122

#### 4.2.6 Vann

Brønnvann kan inneholde nitrater og spor av NDMA og NDEA (<0.01 µg/l) (98). Spillvann fra industrien og kloakkslam kan inneholde NDMA, NDEA og andre nitrosaminer i konsentrasjoner opp til 5 µg/l (59).

#### 4.3. Yrkesmessig eksponering for N-nitrosoforbindelser

Eksponering for N-nitrosoforbindelser er høyest i industrien. I industri-grener som gummiproduksjon og -bearbeiding, fremstilling og bruk av skjæreværker, samt garving av lær, er det funnet relativt høyt innhold av N-nitrosoforbindelser.

##### 4.3.1 Gummi-industrien

Undersøkelser har vist at det er en betydelig økning i antall krefttilfeller (mavesekk, tarm, lunger, urinblære, hjerne, lymfesystem og blodsystem) (73) blant arbeidere i gummi-industrien. Eksponering for N-nitrosoforbindelser antas å være en av de mulige årsaker til miljøforårsaket kreft på disse arbeidsplassene. Luftundersøkelser ved gummifabriker viste et betydelig innhold av karsinogene nitrosaminer. (Tabell 15) (151).

Tabell 15 Gummi-industri (µg/m<sup>3</sup>)

	NDMA	NMOR	NPYR	NDEA	NDPhA	Ref.
Luft i arbeidshall	<1	<250	<1	<1	<1230	123
Produksjonsprøver dekk-industrien	<1050	<4700		<210		100
Varmeprosessområde	0.05-2	0.1-17				138
Slangeproduksjon luft i arbeidshall	130 <sup>1</sup> 40 <sup>2</sup>					138
Sprøytestøping og pass av samlebånd	1600 <sup>3</sup> 90 <sup>4</sup>	4700 <sup>3</sup> 380 <sup>4</sup>				138

- <sup>1</sup> Bruk av NDPhA som hemmer og tetrametyltiuram disulfid som akselerator.  
<sup>2</sup> Vulkaniseringsprosess som bruker tetrametyltiuram disulfid som akselerator  
<sup>3</sup> Produksjonsprøver  
<sup>4</sup> Personlig monitorering

Nitrosaminene NDMA, NDEA, NDBA, NPIP, NPYR, NMOR og NDPhA er påvist i luften på arbeidsteder. Det høyeste innhold av N-nitrosoforbindelser målt i atmosfæren er funnet i gummi-industrien.

#### 4.3.2 Garverier

Dimetylamin, et forstadium til NDMA, brukes som hårfjerningsmiddel i enkelte garverier. NDMA-eksponeringen er høyest i lærindustrien. I et garveri ble det målt opp til 47 µg/m<sup>3</sup> NDMA (tabell 16). Etter rengjøring av arbeidstedet sank nivået til 0.1-3.4 µg/m<sup>3</sup>. Det høyeste innholdet ble funnet i omgarvings- og fettemulsjonshallen (151).

Tabell 16 Garverier (µg/m<sup>3</sup>)

	NDMA	NMOR	Ref.
9 forskjellige garverier	0.05-47 (mdl 3.4)	0.05-2.0 (mdl 0.2)	35
1 garveri	<47		124

#### 4.3.3 Metallindustrien

Syntetiske væsker som brukes til metallbearbeidelse inneholder ofte nitrosaminer. Analyser har vist at NDELA forekommer som en urenhet i skjærevæsker som brukes i metallindustrien (tabell 17) (151). NDELA dannes av etanolaminer og nitritt i skjærevæskene. Det er oppdaget opp til 3% NDELA (37, 142, 160). Det er funnet NDELA i frostvæske av flere merker (22). NDELA kan lett dannes ved nitrering av di- eller trietanolamin. NDELA kan trenge gjennom huden og derved øke risikoen for eksponering for dette karsinogenet (28, 119).

#### 4.3.4 Annen industri

Undersøkelser har vist små mengder NDMA og NDEA i fabrikker som fremstiller aminer og farmasøytiske produkter. NDMA ble også funnet i støperier og fiskeindustrien (tabell 17).

Tabell 17 Annen industri

Industri	NDMA µg/m <sup>3</sup>	NDELA mg/g	NDEA µg/m <sup>3</sup>	Ref.
Skjærevæsker (di- og trietanolamin- basert)		0.2-29.9 0.4-4.2		37 160
Frostvæske		0.1		22
1 støperi	0.1		0.02-1.4	35
8 støperier	<0.35			21
Fiskeindustri	0.01-0.06			35
1,1-dimetylhydrazin- produksjon	6-36			43
Metylaminproduksjon	0.01-1			39
Overflatekjemiske stoffer/vaskepulver- produksjon	0.03-0.8			35
Fargemiddel- produksjon	0.03-0.1		0.03-0.06	35

#### 4.3.5 Passiv røking

Mange kjente karsinogener er identifisert i tobakksrøk (se 4.2.2). Sidestrømrøk, som dannes mellom utblåsning/inntrekk, er kvantitativt forskjellig fra hovedstrømrøk som bare inhaleres av den aktive røker. Enkelt forbindelser forekommer i høyere konsentrasjoner i sidestrømrøk. Selv om denne røken fortynnes av luften omkring, kan den passive røker inhalere røk som kvalitativt har større konsentrasjon av visse forbindelser enn hovedstrømrøken. Det er påvist 6-100 ganger høyere konsentrasjon av karsinogene flyktige N-nitrosaminer i sidestrømrøk enn i hovedstrømrøk (10). Slike forskjeller gjør det vanskelig å forutsi den biologiske virkningen av eksponering for sidestrømrøk. Generelt overstiger konsentrasjoner i inneluft av N-nitrosaminer og PAH maksimumskonsentrasjoner som er rapportert for byområder med en til tre størrelsesordener (tabell 18) (12).

Tabell 18 Konsentrasjoner av nitrogenoksider og N-nitrosaminer i ulike innendørsrom ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

Forurensere	Lokalitet	Konsentrasjon	Ref.
Nitrogenoksid	Arbeidshaller	39-345	157
Nitrogendioksid	Arbeidshaller	50	157
NDMA	Offentlige steder	0.001-0.24	12, 143
NDEA	Offentlige steder	<0.01-0.2	143

## 5. METABOLISME OG DNA-ADDUKTER

### 5.1 Farmakokinetikk

Dyreundersøkelser viser at tilførselsveien synes å spille en rolle når det gjelder fordelingen av N-nitrosaminer i organismen. I mennesker skjer trolig opptak av N-nitrosaminer i hovedsak ved inhalering. Studier av rotter viser liten absorpsjon av NDMA fra maven og en hurtig absorpsjon fra tynntarmen (60). NDMA transporteres deretter til leveren. På den annen side kan det observeres en mer ensartet distribusjon etter intravenøs eksponering for NDMA (77). Undersøkelser indikerer at lave doser NDMA (<1 mg/kg) i stor utstrekning metaboliseres av leveren (107). I rotter skilles NDELA i stor grad uforandret ut i urinen (120).

### 5.2 Biotransformering

Forbindelsenes fordeling i organismen, organenes metaboliske kapasitet, den spesifikke DNA-skade og omfang og presisjon av DNA-reparasjonen er av betydning for en eventuell kreftutvikling. De kjemisk reaktive N-nitrosaminene (dvs. N-nitroso-N-alkylurea forbindelser) brytes ned ved hydrolyse. Nedbrytningsraten økes i stor grad av tilstedeværelsen av SH-forbindelser som cystein. De kjemisk stabile N-nitrosaminer, som f.eks. NDMA, krever metabolisk aktivering for å danne de samme alkylende elektrofiler. Hovedaktiveringsveien antas å være oksyderingen av  $\alpha$ -karbonet (en reaksjon generelt kjent som  $\alpha$ -hydroksylering) og påfølgende dealkylering av disse reaktive intermediærer til diazohydroksider og alkylende stoffer, som deretter reagerer med cellulære makromolekyler (nukleofile område), inklusiv DNA, og danner stabile DNA-addukter (23, 90, se kapittel 5.4). Ved siden av alkylidiazoniumioner er også alkylidiazohydroksider reaktive stoffer som kan reagere med DNA. Etter metabolisk aktivering vil N-nitrosoforbindelser i tillegg til alkylkarboniumioner også gi nitrogen og aldehyder (Fig. 4). Formaldehyd er mutagen i noen bakterier, sopper, Drosophila

og dyrkede menneskeceller (3,52). Formaldehyd fremkaller karsinomer i nesen hos rotter (145). Mye av opplysningene om N-nitrosamin-metabolismen *in vivo* er basert på studier med flyktige alkylnitrosaminer, spesielt NDMA og NDEA.

Det er vist at cytokrom P450 er involvert i metabolismen av N-nitrosoforbindelsene, men det er stilt spørsmål om viktighetsgraden av det P450-avhengige monooksygenase-enzymet. Det foreligger også sterk evidens som impliserer andre enzymer i aktiveringsprosessen. De lengre dialkylnitrosamin-kjedene kan gjennomgå  $\beta$ -hydroksylering til metylalkylnitrosaminer forut for  $\alpha$ -hydroksyleringen (84, 106). Metabolismen til sykliske nitrosaminer som N-nitrosopyrrolidin synes også å foregå på flere måter (64). Sammenlignet med annet vev viser leveren større evne til metabolisme av N-nitrosoforbindelser. Men det foreligger mange rapporter om at ekstrahepatisk vev kan metabolisere en lang rekke N-nitrosaminer og derved omdanne dem til metabolitter som kan binde seg til DNA (tabell 19) (8).

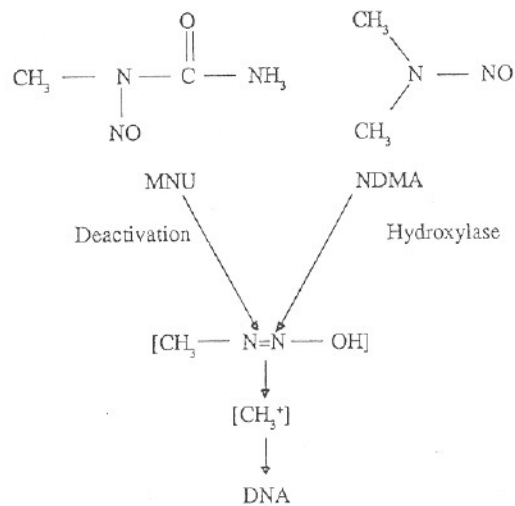


Fig. 4 Biotransformasjon av MNU og NDMA

Tabell 19 N-nitrosaminer som reagerer med DNA under dyrkning av vev og celler fra mennesker

N-nitrosoforbindelser	Luftrør	Tykkarm	Spiserør	Urinblære	Ref.
Dimetylamin	+ <sup>A</sup>	+	+	+	4, 5, 56, 58
Dietylamin	+	±	+		4, 6, 57
Pyrrolidin	+	+	-	+	4, 5, 6, 57, 58
Piperazin	+	±	-		4, 57
Metylbenzylamin			-		6

<sup>A</sup> (+) positiv; (-) upåviselig; (±) metabolisert i liten utstrekning eller ikke i det hele tatt.

### 5.3 Endogen N-nitrosamin-dannelse

Mennesker eksponeres også for karsinogene N-nitrosoforbindelser som dannes endogent. Dette kan representere en betydelig eksponeringskilde for mennesker. *In vivo*-dannelser av karsinogene N-nitrosoforbindelser ble først antydnet av Sander og Bürkle (125). Oshima og Bartsch ga den første avgjørende demonstrasjon av at nitrosaminer kan dannes endogent i mennesket (101). Endogen nitrering i mennesker er anslått ved måling av N-nitrosoprolin (NPRO)- utskillelse i urinen etter inntak av nitrat eller prolin: En forsøksperson som faster natten over, gis nitrat. Etter 30 minutter inntar forsøkspersonen aminosyren L-prolin. Urinen samles opp og analyseres ved hjelp av gasskromatografi for å finne NPRO. Dannelsen av NPRO er proporsjonal med L-prolin-dosen og kvadratrotten av nitratdosen.

Mat inneholder en rekke aminoforstadier som kan nitreres. Det er imidlertid flere faktorer som påvirker den endogene dannelsen av N-nitrosoforbindelser (tabell 20).

Tabell 20 Faktorer som påvirker den endogene N-nitrering

---

Type og mengde av amin/amid-forstadier i kostholdet
Nivå av nitratinnhold i kosten
NO <sub>x</sub> -eksponering fra luften
Nitrat reduktaseaktivitet i spytt
pH i maven
Bakterier i maven
Forekomst av nitreringskatalysatorer/hemmere i kosten

---

Det foreligger bevis for at noe nitritt kan omdannes til nitrosaminer *in vivo*. Bakterie- og syrekatalysert nitrering er klart demonstrert (55, 68, 95, 111). Hos en lang rekke pattedyrarter, men ikke hos mennesket, er det vist at betydelige mengder mikroorganismer kan eksistere i mavesekken, og det synes klart at mikroflora kan spille en rolle i utviklingen av mavekreft. 80% av den nitritt som kommer ned i mavesekken blir produsert av bakteriell reduksjon av nitritt fra maten. De resterende 20% nitritt som kommer ned i mavesekken, kommer fra nitritt konsumert gjennom maten. De fleste *in vivo*-nitreringer oppstår trolig i mavesekken, hvor syre katalyserer reaksjonen. Videre har undersøkelser vist at nitrogenoksid kan nitrere aminer i lungene. Siden nitrogenoksider og andre nitrerende stoffer er tilstede i tobakksrøk, kan røkere bli eksponert for større mengder endogent dannede N-nitrosoforbindelser enn ikke-røkere. Nitrogenoksider oppstår også i forurenset luft.

### 5.4 DNA-adduktdannelse

DNA-karsinogenaddukter i målceller anses mest sannsynlig å initiere genetiske forandringer som med tiden kan føre til svulstutvikling. Et stort antall alkyl DNA-addukter er omtalt i litteraturen, f.eks. O<sup>6</sup>-alkyl-guanin, O<sup>2</sup>- og O<sup>4</sup>-alkyl-tymidin, 1-, 3- og 7-metyladenin, 7-metylguanin, og O<sup>2</sup>-etylcytosin (fig. 5). O<sup>6</sup>-alkylguanin og O<sup>4</sup>-alkyltymidin antas å være årsaken til den mutagene og karsinogene aktiviteten til disse stoffene (51, 83, 144). Feilkoblinger som O<sup>6</sup>-alkyl-guanin:tymin og O<sup>4</sup>-alkyltymin:guanin er blitt vist både *in vivo* og *in vitro* å gi henholdsvis G:C A:T og A:T G:C. Swenbergs og andres resultater indikerer at O<sup>4</sup>-etyltymidin er av stor betydning for etyldannende stoffer (144).

Hvor mutagene skadene i DNA er, moduleres av en rekke faktorer, som f.eks. DNA-reparasjon. O<sup>6</sup>-alkylguanin repareres av O<sup>6</sup>-metylguanin-DNA metyltransferase, og det opprinnelige guanin i DNA gjenopprettes ved dealkylering (9). Metyltransferasen binder alkylgruppen til cystein. Dette resulterer i inaktive-

ring av enzymet. Et nytt protein må produseres før et annet  $O^6$ -addukt fjernes. Resyntese-hastigheten til dette proteinet kan derfor være en kritisk faktor i vevets evne til å reparere promutagene skader forut for celledeling.

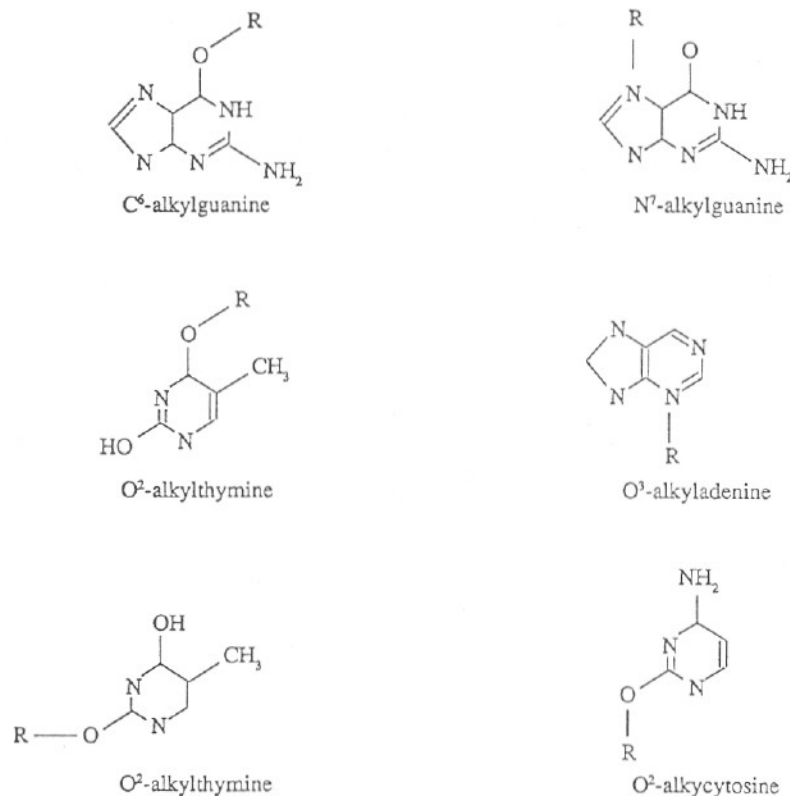


Fig. 5

Eksempel på DNA-addukter (struktur)

Alkyltransferase viser en langt større affinitet til korte enn til lange alkyl-adduktkjeder (metyl > etyl > butyl), og den viser kun mindre aktivitet mot  $O^4$ -alkyl-tymidiner. Metyl DNA-addukter fjernes 100 ganger raskere enn  $n$ -propyl DNA-addukter, og følgelig er det større sannsynlighet for at de mutagene addukter som dannes ved større alkyleringsstoffer, viser en større avhengighet av eksisjonsreparasjon-systemet. For-skjellig akkumulering av DNA-skader i enkelte vevstyper kan reflektere en karakteristisk reparasjon av alkyl-addukter som kan bidra til den vevs-spesifisitet som karakteriserer N-nitrosamin karsinogenesen.

Forekomst av  $O^6$ -metylguanin i spiserør er tidligere rapportert hos pasienter fra Linxiang med kreft i spiserøret (153).

Høyere konsentrasjoner av  $O^6$ -metylguanin ble funnet hos kinesiske kreftpasienter enn i kontrollgrupper. Linxiang har en høyere rate av spiserørs- og mavekreft enn andre områder i Kina (Linxiang er et jord-bruksområde omgitt av Tai Hang-fjellene) (161). En lang rekke undersøkelser har vist at det er en høyere grad av miljø-bestemt eksponering for nitrosaminer, aminer og nitritt i denne regionen i Kina i forhold til andre regioner i provinsen (88). Disse data antyder en assosiasjon mellom miljøbestemt nitrosamineksponering, dannelse av  $O^6$ -metylguanin og utvikling av kreft. En annen rapport viser forekomst av  $O^6$ -metylguanin i DNA fra placenta (45).

Det finnes nå en rekke antistoffer mot DNA-addukter, og disse er blitt brukt i følsomme immuntester for å oppdage små mengder addukter i DNA, dvs.  $1/10^7$ - $10^8$  addukt/normal nukleosid (158,159).

## 6. AKUTT TOKSISITET

N-nitrosoforbindelsene viser forskjellig akutt toksisitet (vevskade og død). Generelt viser disse kjemikalier relativt lav toksisitet, men mange er akutt toksiske og fører ofte til omfattende leverskade. LD<sub>50</sub> verdier i rotter er fra 18 mg/kg for N-nitrosometylbenzylamin til mer enn 7.5 g/kg for N-nitroso-metyl-2-hydroksyetylamin (tabell 21). Akutt toksisitet synes å avta med økt kjedelengde for dialkylnitrosaminer. Noen sykliske nitrosaminer er også akutt toksiske.

Tabell 21 Akutt toksisitet for noen N-nitrosoforbindelser i rotter (mg/kg)

N-nitrosoforbindelse	LD <sub>50</sub>	Ref.
<u>Nitrosaminer</u>		
Dimetylamin	27-41	63
Dietylamin	216	63
Di-n-propylamin	>400	113
Di-n-butylamin	1200	26
Di-n-amylamin	1750	27
Metyl-n-butylamin	130	63
Metyl-t-butylamin	700	63
Etyl-n-butylamin	380	24
Etyl-t-butylamin	1600	24
Etyl-2-hydroksyetylamin	>7500	24
Di-2-hydroksyetylamin	>5000	127
Metylfenylamin	200	63
Metylbenzylamin	18	24
<u>Nitrosamider</u>		
Metylurea	180	24

## 7. GENTOKSISITET

Mange N-nitrosoforbindelser er sterke mutagener (54). Den mutagene aktivitet er betinget av metabolisme. *In vitro*-bakterietestsystemer krever derfor mikrosomer og NADPH. Så godt som alle nitrosaminer har vist seg å være mutagener. En liten gruppe ikke-karsinogene nitrosaminer er imidlertid mutagener (54). Undersøkelser har vist at ofte meget små forandringer i den kjemiske struktur fører til store forandringer i de biologiske virkninger av nitrosaminer. De høyere homologe di-n-alkyl-nitrosaminer har en tendens til å bevirke mutagenitet ved lavere doser enn de lavere homologer (54).

Høyere homologe N-nitrosometylaminer er spesielt potente over store doseringsområder fordi de raskt metaboliseres til metyldiazonium-ion. Høyere homologe sykliske nitrosaminer er forholdsvis potente og ser ut til å være mer potente enn lavere homologer. Den mutagene aktivitet til de fleste nitrosaminer faller kraftig når antall karboner i forbindelsene overstiger 12-14. Videre reduserer hydroksyl- og keto-grupper generelt mutagen aktivitet.

## 8. KARSINOGENISITET

N-nitrosoforbindelser er i høyeste grad sterkt karsinogene, fordi de danner metabolitter som alkylterer DNA (se kapittel 5). Tabell 22 angir noen N-nitrosaminer og hvor de forårsaker svulster.

Mer enn 300 nitrosoforbindelser er blitt testet med hensyn til karsinogen aktivitet, og ca 90% av disse har vært aktive (115).

Noen N-nitrosoforbindelser har vist seg å være karsinogene i alle de 40 dyrearter som er testet, f.eks. NDEA. Andre N-nitrosoforbindelser har blitt testet i flere arter,



vanligvis med positiv virkning hos alle. Målorganene for svulstutvikling ved nitrosamin-eksponering er artsspesifikke (86). Som vist i tabell 22, kan organer hvor svulster oppstår variere i stor grad fra en art til en annen. Det er et kjent faktum at de organotropiske virkninger av N-nitrosoforbindelser kan være betinget av tilførselsveien.

Den kjemiske struktur påvirker både den karsinogene aktivitet og organotropi i forsøksdyr (tabell 23). Dette spesifikke forhold ble tydelig demonstrert ved tidlige undersøkelser av Druckrey *et al* med i alt 65 forbindelser (25).

Både nitrosamider og nitrosaminer synes å forårsake svulster ved transplacental overgang. N-nitrosoforbindelser forårsaker svulster hos avkom av en rekke arter (F1 generasjon), innbefattet rotter, mus, hamstere og kaniner. Ivankovic og Druckrey rapporterte transplacental karsinogen effekt av ENU etter bare én injeksjon på gravide rotter, også ved laveste dose (5 mg/kg) (75). Fosterets følsomhet var ca 10-30 ganger større enn de voksne og følsomheten var størst under siste del av svangerskapet og etter fødselen. ENU forårsaker også svulster transplacentalt i aper. Hos aper er imidlertid følsomheten størst tidlig i svangerskapet (121). Forsøksrapporter antyder også en økt kreftrisiko hos etterkommere (F2-generasjon) av MNU-behandlede gravide rotter, hvilket indikerer at svulstene var en følge av en arvelig dominant betingelse (148). NDEAL er et transplacentalt karsinogen i hamstere, rotter og mus. Undersøkelser antyder også at tobakksrøk kan virke som transplacentalt karsinogen (1). Nicolov og Chernozemsky observerte økt hyppighet av benigne og maligne svulster i avkom av syriske gyldne hamstere som var injisert i.p. med sigaretttrøk-kondensat under graviditeten (99). Undersøkelser hos mennesker viser at fostere til foreldre som røker, også eksponeres for forbindelser i sigaretttrøk (78, 92).

Tabell 22 Karsinogen aktivitet og målorganer for N-nitrosoforbindelser hos ulike arter

Målorgan	Kjemikalier
Lever	
rotte	NDMA, NDEA, NDPA, NDBA, NPYR, NPIP, NDELA, HNEU
mus	NDMA, NDEA, NDBA, NPIP, MNNG
hamster	NDMA, NDEA, NPYR, HNEU
marsvin	NDMA, NDEA, NDBA
Lunger	
rotte	NDPA, NDBA, NPIP, HNEU
mus	NDMA, NDEA, NPYR, NPIP, MNNG, NNK, NNN
hamster	NDEA, NPYR, NDELA, NDBA, NNK
Spiserør	
rotte	NDEA, NDPA, NPIP, NMBA, NNN, NAB
mus	NDEA, NDBA, NMBA
Mavesekk	
rotte	MNU, ENU, HNEU, MNNG
mus	NDEA, NDBA, NPIP, NMBA, MNNG
hamster	HNEU, MNNG
Nyrer	
rotte	NDMA, NDEA
mus	NDMA
Tarm	
rotte	MNNG, HNEU, ENU
mus	MNNG
hamster	MNU
Blodsystem	
rotte	ENU, HNEAU
Nesehule	
rotte	NDELA, NNK, NNN
hamster	NDELA, NDPA, NNK, NNN
Nervesystem	
rotte	MNU, ENU, HNEU

Tabell 23 Virkning av kjemisk struktur på karsinogen aktivitet og organotropi hos rotte

Klasse av forbindelser	Styrke	Eksempel på organotropi forbindelse	Organ
Symmetriske dialkylaminer	Omvendt forhold til kjedelengde	NDMA NDEA NDBA NDCA	lever lever, spiserør lever, urinblære inaktiv
Asymmetriske dialkyl-nitrosaminer		Avledninger av NMA: n-etyl n-propyl n-pentyl n-hektyl n-oktyl	lever spiserør spiserør spiserør urinblære
Sykliske nitrosaminer	forhold til ringstørrelse	N-nitrosoazetidin (svak) -pyrrolidin (svak) -pyrrolin (svak) N-nitrosopiperidin  N-nitrosomorfolin N-nitrosavledninger av heksa- og heptametyl- enimine	lunger, spiserør

## 9. NITROSOFORBINDELSER OG KREFT HOS MENNESKER

### 9.1 Kreft i munn/svelg og åndedrettsorganer

Det foreligger overbevisende epidemiologiske evidens for sammenheng mellom N-nitrosoforbindelser og kreft i munn/svelg hos mennesker. Det er også sammenheng mellom tygging av betelskrå, bruk av snus og munnhule kreft. Videre synes det sannsynlig at NNK og NNN i tobakkprodukter forårsaker kreft i munn/svelg og åndedrettsorganene (8). Ved eksperimentell forskning forårsaker disse forbindelser kreft i luftrør, lunger og nesehule.

### 9.2 Spiserør

N-nitrosoforbindelser kan ha betydning for kreft i spiserøret hos mennesker. Det er påvist høyt inntak av N-nitrosoforbindelser i områder med stor utbredelse av spiserørskreft. Matvarer i Linxiang inneholder større mengder N-nitrosaminer enn i Fanxiang (et område med få tilfeller av spiserørskreft) (135). Forbindelsen mellom spiserørskreft og nitrosamin-eksponering er imidlertid likevel svært usikker.

### 9.3 Urinblære

Epidemiologiske undersøkelser har indikert at bakteriell infeksjon i blæren kan utgjøre en risikofaktor for blærekreft (72,79). Det høye nivået av N-nitrosoforbindelser i urinen til egyptiske pasienter med *schistosomiasis* kan for eksempel ha en sammenheng med forekomst av blærekreft hos dem (31). Oshima *et al* har vist at konsentrasjonen av N-nitrosoforbindelser blir høyere i urinen til pasienter med bakterielle infeksjoner i urinveiene (104). Undersøkelser viser at flere av de impliserte bakterietyper kan formidle nitreringsreaksjoner mellom nitrat og sekundære aminer under fysiologisk pH.

#### 9.4 Mavesekk

Forekomst av mavekreft varierer fra land til land (49), men avtar nå over hele verden. Denne krefttypens etiologi viser en mulig forbindelse til N-nitroso-forbindelser (15). Et usedvanlig stort antall tilfeller av mavekreftdødsfall er rapportert blant gummiarbeidere (94). Inntak av visse etniske matvarer kan ha betydning. Videre kan mavekatarr øke nitratdannelsen, kronisk atrofisk mavekatarr øker f.eks. pH og skaper bakteriell vekst (18,19). Det er imidlertid ingen klar sammenheng mellom det totale inntak av nitrat og mavekreft. Eksperimentelt forårsaker tilsetning av nitrat og aminer kreft hos dyr. Den endogene nitreringsprosessen i maven er kompleks. Prosessen påvirkes av mange faktorer som f.eks. sammensetningen av de forbindelsene som kan nitreres, pH i mavesekken, forekomst av bakterier, og hemmere og katalysatorer. Vitamin C og E er påvist å hemme dannelsen av N-nitrosoprodukter ved å redusere salpetersyring. Wild *et al* har funnet påviselige nivåer av  $O^6$ -metylguanin i maveslimhinner hos pasienter i Linxiang (158).

#### 10. TERATOGENE EFFEKTER

N-nitrosoforbindelser kan også være sterkt teratogene. MNU gitt til rotter 13. eller 14. dag av graviditeten, resulterer i fosterdød, resorpsjon og deformiteter. Når ENU gis til rotter før 12. dag av graviditeten, er forbindelsene ikke karsinogene (se kapittel 8), men sterkt teratogene (147).

#### 11. FORHOLD MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

Det råder stor usikkerhet når det gjelder å forutsi den potensielle respons på eksponering for kjemikalier i konsentrasjoner under dem som fremkaller svulster ved dyreforsøk. Dette gjelder spesielt når responsen på det aktuelle kjemikallet er kreftutvikling.

Akutt toksisitet av NDMA er rapportert hos eksponerte arbeidere, nekrose og cirrhose er observert i leveren (7,47,48). Man kunne ikke eksakt bestemme den dødelige dose. I ett av tilfellene antar forfatterne at pasienten totalt fikk mindre enn 1.5 g (48).

Cohen *et al* har rapportert kasusbeskrivelser som indikerer at de cytostatiske N-nitroso-urea-derivatene, N,N-(bis-2-kloro-etyl)-N-nitroso-urea og N-cyclohexyl-N-2-kloroetyl-N-nitroso-urea forårsaket hjernesvulster 4 til 5 år etter behandlingen (17).

Det er med sikkerhet fastslått at mange N-nitrosoforbindelser er sterkt karsinogene i dyr og forårsaker svulster ved meget lave doser. Flere doseresponsundersøkelser som omfatter lav til meget lav eksponering (tabell 24) (20,114,116,117) er publisert. Det er ingen grunn til å tro at mennesker ikke skulle være følsomme. Autrup og Stoner har vist at N-nitrosoforbindelser metaboliseres i vev fra mennesker *in vitro* (6). Druckrey *et al* har rapportert at det ikke kunne påvises noen "terskel" i en dose-responsundersøkelse med NDEA. Laveste effektive daglige dose var 0.075 mg/kg. I tabell 24 er det angitt noen dose-responsforsøk.

Tabell 24 Dose-responsundersøkelser. Laveste effektive doser av N-nitrosaminer (mg/kg).<sup>1</sup>

N-nitroso-	Rotte	Ref.	Mus	Ref.
-dimetylamin	0.033	110	0.01	2
-dietylamin	0.033	110		
-piperidin	0.35	20		
-pyrrolidin	5	117		
-dietanolamin	15	116		

<sup>1</sup> Tilpasset fra ref. 115.

N-nitrosoforbindelser er påvist i mat, vann, alkoholholdige drikker, tobakk, jordbrukskjemikalier, luft i byområder og visse arbeidsmiljøer. Det er funnet relativt høyt innhold av N-nitrosoforbindelser i industri som lærgarving, gummi-produksjon og -behandling, fremstilling og bruk av maskin- og skjæreværker, og i kjemisk industri. I enkelte industrimiljøer kan eksponering for NDMA og NMOR overstige eksponering for N-nitrosoforbindelser i forurenset mat med en faktor på 5000 (34,124). De høyeste nivåer av N-nitrosoforbindelser er påvist i gummi-industrien. Ved å gå ut fra 12m<sup>3</sup> inhalert luft pr. arbeidsskift og maksimal observert eksponeringsnivå, kan eksponeringsnivået for NDELA overstige 50 µg/dag/person i metallindustrien, garverier, gummi- og dekkindustrien og rakettdrivstoff-industrien. Videre er det i gummi- og dekkindustrien påvist eksponeringsnivåer på >50 µg/dag for NDEA, NMOR og NMPHA. Eksponeringsnivåer på <5 µg/dag/person er påvist for NDBA (gummi- og dekkindustri, støperier, lagerlokaler og salgslokaler), NDEA (støperier) og NMOR (lagerlokaler og salgslokaler). Eksponeringsnivåer på <5 µg nitrosamin/dag/person er påvist for NDMA i fargemiddelproduksjon, vaskemiddel- og surfaktantindustrien, samt fiskeindustrien (151). Metallindustri, garverier og gummi- og dekkindustri har den høyeste eksponering for nitrosaminer i sine arbeidsmiljøer, dvs. NDELA og NMOR i metallindustrien, NDMA i garverier og NDMA og NDEA, NDBA, NMOR og NMPHA i gummi- og dekkindustrien (tabell 25).

Tabell 25 Eksponering for N-nitrosoforbindelser i arbeidsmiljø

Industri	Hovedgrupper av nitrosaminer	Antatt eksponeringsnivå (µg/arbeidsskift)	Ref.
Garverier	NDMA	>50	124
Metall-industri	NDELA NMOR	>50	123 87
Gummi- og dekk-industri	NDMA NDEA NDBA NMOR NMPHA	>50 >50 >5 >50 >50	123 34 136 100 100
Kjemisk industri			
Rakettdrivstoff	NDMA	>50	40
Fargemiddelprod.	NDMA NDEA	<5 <5	123 123
Surfaktantindustri	NDMA	<5	123
Støperier	NDMA NDEA	>5 >5	123 137
Fiskeindustri	NDMA	<5	123

Forskjellen mellom de laveste doser som forårsaker svulster hos dyr, og menneskets eksponeringsnivå er meget liten. Eksponering for N-nitrosoforbindelser bør derfor reduseres. Måter å oppnå dette på kan være å avstå fra bruk av tobakksprodukter, endring av industriprosesser, tiltak når det gjelder forskrifts- og hygienetiltak i arbeidsmiljøer og ved reduksjon av nitrosaminforstadier (nitrat, nitritt, nitrogenoksid, lett nitrerende aminer).

## 12. FORSKNINGSBEHOV

En fortsatt forskning på N-nitrosoforbindelser er klart ønskelig, både epidemiologiske og eksperimentelle dyrestudier. Krefttyper av primær interesse er mavesekk-, spiserør-, nesehule-, urinblære- og lungekreft.

Det er behov for å utvikle metoder til å bestemme tungtflyktige N-nitrosoforbindelser. Idag finnes ingen tilgjengelig informasjon om eksponering for de tungtflyktige N-nitrosoforbindelser på grunn av analytiske vanskeligheter.

Det er behov for videre studier av de samlede effekter av et eller flere karsinogener som forekommer sammen.

Det er behov for følsomme biokjemiske kontrollmetoder for å fastslå eksponering for N-nitrosoforbindelser. Urinutskilleelsesprodukter, DNA-addukter og hemoglobin-addukter kan være en vei å gå.

Videre studier bør gjøres på N-nitrosoforbindelsenes påvirkning på DNA-struktur og funksjon.

## 13. SAMMENFATNING

A. Haugen: N-Nitrosoforbindelser og kreft. 1. Nordisk ekspertgruppe for dokumentasjon av yrkeshygieniske grenseverdier. En kritisk gjennomgang av aktuell litteratur om N-nitrosoforbindelser og kreft. Arbete och Hälsa 1990:33, sid 1-60.

N-nitrosoforbindelser er mutagene, teratogene, toksiske såvel som karsinogene. N-nitrosoforbindelsene er meget potente karsinogener. De forårsaker svulster i en lang rekke arter og organer. Mennesker eksponeres for N-nitrosoforbindelser fra endogene dannelser og fra miljømessige og yrkesmessige kilder. Arbeidere kan være eksponert for relativt høye konsentrasjoner av N-nitrosoforbindelser i visse industrigrener, som f.eks. metallindustrien, garverier og gummi- og dekkindustrien.

Engelsk utgave er tilgjengelig, 162 referanser.

Nøkkelord: N-nitrosoforbindelser, kreft, toksikologi, gentoksisitet, eksponering, mutagenisitet, karsinogenisitet.

## 14. SUMMARY

A. Haugen: N-nitroso compounds and cancer. 91. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. A review of current literature on N-nitroso compounds and cancer. Arbete och Hälsa 1990:33 pp 1-60.

N-nitroso compounds are mutagenic, teratogenic, toxic as well as carcinogenic. The N-nitroso compounds are very versatile and potent chemical carcinogens. They induce tumors in a wide range of species and organs. Humans are exposed to N-nitroso compounds from endogenous formation and from environmental and occupational sources. Workers may be exposed to relatively high concentration of N-nitroso compounds in certain industries, such as metalworking industry, leather tanneries, and rubber and tyre industry.

Norwegian version is available, 162 references.

Key words: N-nitroso compounds, cancer, toxicology, genotoxicity, exposure, mutagenicity, carcinogenicity.

15. LITERATURFORTEGNELSE

1. Alaoui-Jamali MA, Rossignol G, Schuller HM, Castonguay A. Transplacental-genotoxicity of a tobacco-specific N-nitrosamine, 4(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, in syrian golden hamster. *Mut Res* 223(1989) 65-72.
2. Anderson LM, Priest LJ, Budinger JM. Lung tumorigenesis in mice after chronic exposure in early life to a low dose of dimethylnitrosamine. *J Natl Cancer Inst* 62(1979) 1553-1555.
3. Auerbach C, Moutschen-Dahmen M, Moutschen J. Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mut Res* 39(1977) 317-362.
4. Autrup H, Harris CC, Trump BF. Metabolism of acyclic and cyclic N-nitrosamines by cultured human colon (40294). *Proc Soc Exp Biol Med* 159(1978) 111-115.
5. Autrup H, Grafstrøm RF, Britta C, Kieler J. Metabolism of chemical carcinogens by cultured human and rat bladder epithelial cells. *Carcinogenesis* 2(1981) 763-768.
6. Autrup H, Stoner GD. Metabolism of N-nitrosamines by cultured human and rat esophagus. *Cancer Res* 42(1982) 1307-1311.
7. Barnes JM, Magee PN. Some toxic properties of dimethylnitrosamine. *Brit J Ind Med* 11(1954) 167-174.
8. Bartsch H, Montesano R. Relevance of nitrosamines to human cancer. *Carcinogenesis* 11(1984) 1381-1393.
9. Bogden JB, Eastman A, Bresnik E. A system in mouse liver for repair of O<sup>6</sup>-methylguanine lesions in methylated DNA. *Nucleic Acids Res* 9(1981) 3089-3094.
10. Brunneemann KD, Fink W, Moser F. Analysis of volatile N-nitrosamines in mainstream and sidestream smoke from cigarette by GLC-TEA. *Oncology* 37(1980) 217-222.
11. Brunneemann KD, Hecht SS, Hoffmann D. N-nitrosamines: environmental occurrence, in vivo formation and metabolism. *J Toxicol Clin Toxicol* 19(1982) 661-688.
12. Brunneemann KD, Hoffmann D. Chemical studies on tobacco smoke. LIX. Analysis of volatile nitrosamines in tobacco smoke and polluted indoor environments. In: EA Walker, M Castegnaro, L Griciute, RE Lyle (eds), *Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds*, IARC Sci Publ no 19, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1978) pp 343-356.
13. Brunneemann KD, Scott JC, Hoffmann D. N-nitrosoproline, an indicator for N-nitrosation of amines in tobacco smoke. *J Agric Food Chem* 31(1983) 905-909.
14. Chanet R, Borstel RC. Genetic effects of formaldehyde in yeast. *Mut Res* 62(1979) 239-253.
15. Charnley G, Tannenbaum SR, Correa P. Gastric cancer: an etiological model. In: PN Magee (ed), *Nitrosamines and Human Cancer* (Banbury Report 12), Cold Spring Harbor, NY, CSH Press (1982) pp 503-522.
16. Chow YL, Lau MP, Perry RA, Tam JNS. Photoreactions of nitroso compounds in solution. XX. Photoreduction, photoelimination and photoaddition of nitrosamines. *Can J Chem* 50(1972) 1044-1050.
17. Cohen RJ, Wiernik PH, Walker MD. Acute nonlymphocytic leukemia associated with nitrosourea chemotherapy: report of two cases. *Cancer Treat Rep* 60(1976) 1257-1261.
18. Correa P. The gastric precancerous process. *Cancer Surveys*

- 2(1983) 437-450.
19. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* ii(1975) 58-60.
  20. Crampton RF. Carcinogenic dose related response to nitrosamines. *Oncology* 37(1980) 251-254.
  21. Ducos P, Gaudin R, Maire C, Mavelle T, Bouchikhi B, Derby G. Occupational exposure to volatile nitrosamines in foundries using the "Ashland" core-making process. *Environ Res* 47 (1988) 72-78.
  22. Ducos P, Maire C, Limasset JC, Gaudin R. N-nitroso-diethanolamine in antifreeze. *Environ Res* 31(1983) 95-99.
  23. Druckrey H. Specific carcinogenic and teratogenic effects of "indirect" alkylating methyl and ethyl compounds, and their dependency on stages of oncogenic developments. *Xenobiotica* 3(1973) 271-303.
  24. Druckrey H, Preussmann R, Blum G, Ivankovic S, Afkham J. Erzeugung von Karzinomen der Speiseröhre durch unsymmetrische Nitrosamine. *Naturwissenschaften* 50(1963) 100-101.
  25. Druckrey H, Preussmann R, Ivankovic S, Schmähl D. Organotrope carcinogene Wirkungen bei 65 verschiedenen N-nitroso-Verbindungen an BD-Ratten. *Z Krebsforsch* 69(1967) 103-201.
  26. Druckrey H, Preussmann R, Ivankovic S, Schmidt CH, Mennel HD, Stahl KW. Selective induction of bladder cancer in rats with dibutyl- and N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine. *Z Krebsforsch* 66(1964) 280-290.
  27. Druckrey H, Preussmann R, Schmähl D, Müller M. Chemische Konstitution und carcinogene Wirkung bei Nitrosaminen. *Naturwissenschaften* 48(1961) 134-135.
  28. Edwards GS, Peng M, Fine DH, Spiegelhalter B, Kann J. Detection of N-nitrosodiethanolamine in human urine following application of contaminated cosmetic. *Toxicol Letters* 4(1979) 217-222.
  29. Eisenbrand G. N-Nitrosoverbindungen in Nahrung und Umwelt. *Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart* (1981).
  30. Elgersma RHC, Sen NP, Stephany RW, Schuller PL, Webb KS, Gough TA. A collaborative examination of some Dutch cheeses for the presence of volatile nitrosamines. *Neth Milk Dairy J* 32(1978) 125-142.
  31. El-Merzabani M, El-Aaser AB, Zakhary NI. A study on the aetiological factors of bilharzial bladder cancer in Egypt. 1. Nitrosamines and their precursors in urine. *Eur J Cancer* 15 (1979) 287-291.
  32. Ender F, Havre G, Helgebostad A, Koppang N, Madsen R, Cen L. Isolation and identification of a hepatotoxic factor in herring meal produced from sodium nitrite preserved herring. *Naturwissenschaften* 51(1964) 637-638.
  33. Ender F, Havre GN, Madsen R, Ceh L, Helgebostad A. Studies on conditions under which N-nitrosodimethylamine is formed in herring meal produced from nitrite preserved herring. *Z Tierphysiol Tierernaehr Futtermittelk* 22(1967) 181-189.
  34. Fajen JM, Carson GA, Rounbehler DP, Fan TY, Vita R, Goff EU, Wolf MH, Edwards GS, Fine DH, Reinhold V, Biemann K. N-nitrosamines in the rubber and tyre industry. *Science* 205(1979) 1262-1264.
  35. Fajen JM, Rounbehler DP, Fine DH. Summary report on N-nitrosamines in the factory environment. *IARC Sci Publ* no

- 41, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1982) pp 223-229.
36. Fan TY, Goff V, Song L, Fine DH, Arsenault GP, Biemann K. N-nitrosodiethanolamine in consumer cosmetics, lotions and shampoos. *Food Cosmet Toxicol* 15(1977) 423-430.
37. Fan TY, Morrison J, Rounbehler DP, Ross R, Fine DH, Miles W, Sen NP. N-nitrosodiethanolamine in synthetic cutting fluids: A part-per-hundred impurity. *Science* 197(1977) 70-71.
38. Fine DH. N-nitroso compounds in the environment. *Adv Environ Sci Technol* 10(1980) 39-123.
39. Fine DH, Morrison J, Rounbehler DP, Silvergleid A, Sough L. In: *Toxic Substances in the Air Environment*. Air Pollution Control Association, Pittsburg, PA (1977) pp 168-181.
40. Fine DH, Rounbehler DP. In: *Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water*, Ann Arbor Science, Ann Arbor (1976) pp 255-263.
41. Fine DH, Rounbehler DP. Trace analysis of volatile N-nitroso compounds by combined gas chromatography and thermal energy analysis. *J Chromatogr* 109(1975) 271-279.
42. Fine DH, Rounbehler DP, Belcher NM, Epstein SS. N-nitroso compounds: detection in ambient air. *Science* 192(1976) 1328-1330.
43. Fine DH, Rounbehler DP, Pellizzari ED, Bunch JE, Berkley RW, McCrae J, Bursey JT, Sawicki E, Krost K, DeMarrais GA. N-nitrosodimethylamine in air. *Bull Environ Contam Toxicol* 15(1976) 739-746.
44. Fine DH, Ruffe F, Lieb D. Group analysis of volatile and non-volatile N-nitroso compounds. *Nature* 247(1974) 309-310.
45. Foiles PG, Miglietta LM, Akerkar SA, Everson RB, Hecht SS. Detection of O<sup>6</sup>-methyldeoxyguanosine in human placental DNA. *Cancer Res* 48(1988) 4184-4188.
46. Fong YY, Chan WC. Methods for limiting the content of dimethylnitrosamine in Chinese marine fish. *Food Cosmet Toxicol* 14(1976) 95-98.
47. Freund HA. Clinical manifestations and studies in parenchymatous hepatitis. *Ann Intern Med* 10(1937) 1144-1155.
48. Fussgänger RD, Ditschuneit H. Lethal exitus of a patient with N-nitrosodimethylamine poisoning, 2.5 years following the first ingestion and signs of intoxication. *Oncology* 37(1980) 273-277.
49. Geboers J, Joossens JV, Kesteloot H. Epidemiology of stomach cancer. In: J Joossens, MJ Hill, J Geboers (eds), *Diet and Human Carcinogenesis*, Excerpta Medica, Amsterdam pp 81-96.
50. Goff EU, Fine HD. Analysis of volatile N-nitrosamines in alcoholic beverages. *Food Cosmet Toxicol* 17(1979) 569-573.
51. Goth R, Rajewsky MF. Persistence of O<sup>6</sup>-ethylguanine in rat brain DNA: correlation with nervous system-specific carcinogenesis by ethylnitrosourea. *Proc Natl Acad Sci USA* 71(1974) 639-643.
52. Grafstrøm RC, Curren RD, Yang LL, Harris CC. Genotoxicity of formaldehyde in cultured human bronchial fibroblasts. *Science* 228(1985) 89-91.
53. Gray JI, Reddy SK, Price JF, Mandagere A, Wilkens WF. Inhibitors of N-nitrosamines in bacon. *Food Technology* 36(1982) 39-45.
54. Guttenplan JB. N-nitrosamines: bacterial mutagenesis and in vitro metabolism. *Mut Res* 186(1987) 81-134.



55. Harington JS, Nunn JR, Irwig L. Dimethyl-nitrosamine in the human vaginal vault. *Nature* 241(1973) 49-50.
56. Harris CC, Autrup H, Stoner GD, McDowell EM, Trump BF, Schafer P. Metabolism of dimethylnitrosamine and 1,2-dimethylhydrazine in cultured bronchi. *Cancer Res* 37(1977) 2309-2311.
57. Harris CC, Autrup H, Stoner GD, McDowell EM, Trump BF, Schafer PW. Metabolism of acyclic and cyclic N-nitrosamines in cultured human bronchi. *J Natl Cancer Inst* 59(1977) 1401-1406.
58. Harris CC, Autrup H, Stoner GD, Trump BF, Hillmann E, Schafer PW, Jeffrey AM. Metabolism of benzo(a)pyrene, N-nitrosodimethylamine, and N-nitrosopyrrolidine and identification of the major carcinogen-DNA adducts formed in cultured human esophagus. *Cancer Res* 39(1979) 4401-4406.
59. Hartmetz G, Slemrova J. Detection of volatile nitrosamines in waste water from chemical plants by combined capillary gas chromatography-mass spectroscopy. *Bull Environ Contam Toxicol* 25(1980) 106-112.
60. Hashimoto S, Yokohura T, Kawai Y, Mutai M. Dimethyl-nitrosamine formation in the gastrointestinal tract of rats. *Food Cosmet Toxicol* 14(1976) 553-556.
61. Havery DC, Fazio TJ. Survey of finfish and shellfish for volatile nitrosamines. *J Assoc Off Anal Chem* 60(1977) 517-519.
62. Havery DC, Hotchkiss JH, Fazio T. Rapid determination of volatile nitrosamines in nonfat dried milk. *J Dairy Sci* 65(1982) 182-185.
63. Heath DF, Magee PN. Toxic properties of dialkylnitrosamines

- and some related compounds. *Brit J Ind Med* 19(1962) 276-282.
64. Hecht SS, Castonguay A, Ching FL, Hoffman D, Stoner GD. Recent studies on the metabolic activation of cyclic nitrosamines. *Banbury Report* 12(1982) 103-120.
65. Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis* 9(1988) 875-884.
66. Hecht SS, Morrison JB, Wenninger JA. N-nitroso-N-methyl-dodecylamine and N-nitroso-N-methyltetradecylamine in hair-care products. *Food Chem Toxicol* 20(1982) 165-169.
67. Helgason T, Ewen SWB, Jaffray B, Stowers JM, Outram JR, Pollock JRA. N-nitrosamines in smoked meats and their relation to diabetes. *IARC Sci Publ No 57, International Agency for Cancer Research, Lyon* (1984) pp 911-920.
68. Hicks RM, Walters CL, El-Sebai I, El Aasser AB, El Merzebani M, Gough TA. Demonstration of nitrosamines in human urine: preliminary observations on a possible etiology for bladder cancer in association with chronic urinary tract infections. *Proc Roy Soc Med* 70(1977) 413-416.
69. Hoffmann D, Adams JD, Lisk D, Fisenne I, Brunneemann KD. Toxic and carcinogenic agents in dry and moist snuff. *J Natl Cancer Inst* 79(1987) 1281-1286.
70. Hoffmann D, Brunneemann KD, Adams JD, Hecht SS. Formation and analysis of N-nitrosamines in tobacco products and their endogenous formation in tobacco consumers. In: IK O'Neill, RC von Borstel, CT Miller, J Long and H Bartsch (eds), *N-Nitroso compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer, IARC Sci Publ no 57, International Agency for Research on Cancer, Lyon* (1985) pp 743-762.

71. Hoffmann D, Rivenson A, Amin S, Hecht SS. Dose response study of the carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines in F344 rats. *Cancer Res Clin Oncol* 108 (1984) 81-86.
72. Howe GR, Burch JD, Miller AB, Cook GM, Estéve J, Morrison B, Gordeon P, Chambers LW, Fodor G, Winsor GM. Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients and bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 64(1980) 701-713.
73. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, International Agency for Research on Cancer, Lyon, vol 28(1982) pp 183-227.
74. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, International Agency for Research on cancer, Lyon, vol 37 (1985).
75. Ivankovic S, Druckrey H. Transplacentare Erzeugung maligner Tumoren des Nervensystems. I. Ethyl-nitroso-harnstoff (ENH) und BD IX-Ratten. *Z Krebsforsch* 71(1968) 320-360.
76. Janzowski C, Eisenbrand G, Preussmann R. Occurrence of N-nitrosamino acids in cured meat products and their effect on formation of N-nitrosoamines during heating. *Food Cosmet Toxicol* 16(1978) 343-348.
77. Johansson EB, Tjalve H. The distribution of [<sup>14</sup>C] dimethylnitrosamine in mice. Autoradiographic studies in mice with inhibited and non-inhibited dimethylnitrosamine metabolism and a comparison with the distribution of [<sup>14</sup>C] formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 45 (1978) 565-575.
78. Jones AH, Fantel AG, Kocan RA, Juchau MR. Bioactivation of procarcinogens to mutagens in human fetal and placental tissues. *Life Sci* 21(1977) 1831-1836.
79. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW,

- Fraumeni JF. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 119(1984) 510-515.
80. Kawabata T, Ohshima H, Uibu J, Nakamura M, Matsui M, Hamano M. Occurrence, formation and precursors of N-nitroso compounds in Japanese diet. In: EC Miller (ed), *Naturally Occurring Carcinogens, Mutagens and Modulators of Carcinogenesis*, Japan Sci Soc Press (1979) pp 195-209.
81. Kawabata T, Uibu J, Ohshima H, Matsui M, Hamano M, Tokiwa H. Occurrence, formation and precursors to N-nitroso compounds in the Japanese diet. In: EA Walker, L Gričiute, M Castegnaro, M Börzsönyi (eds), *N-Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence*, IARC Sci Publ no 31, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1980) pp 481-490.
82. Klein D, Girad AM, DeSmedt J, Fellion Y, Derby, G. Analyse de la nitrosodiethylamine dans les produits de l'industrie cosmetique. *Food Cosmet Toxicol* 19(1981) 233-235.
83. Kleihues P, Margison GP. Carcinogenicity of N-methyl-N-nitrosourea: possible role of excision repair of O<sup>6</sup>-methylguanine from DNA. *J Natl Cancer Inst* 53(1974) 1839-1841.
84. Lai DY, Arcos JC. Dialkylnitrosamine bioactivation and carcinogenesis. *Life Sci* 27(1980) 2149-2165.
85. Lakritz L, Pensebene JW. Survey of some fluid and nonfat dry milks for N-nitrosamines. *J Dairy Sci* 64(1981) 371-374.
86. Lijinsky W, Reuber MD. Carcinogenesis in rats by nitrosodimethylamine and other nitrosomethylalkylamines at low doses. *Cancer Lett* 22(1984) 83-88.
87. Loeppky R. Reducing environmental nitrosamines, contamination and exposure in the United States. In: Das

Nitrosamin-Problem, Verlag Chemie, Weinheim (1983) pp 305-317.

88. Lu SH, Ohshima H, Bartsch H. Recent studies on nitrosamine and esophageal cancer. In: IK O'Neill, RC von Borstel, CT Miller, J Long and H Bartsch (eds), N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer, IARC Sci Publ no 57, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1985) pp 947-956.
89. Magee PN, Barnes JM. The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylnitrosamine. *Brit J Cancer* 10(1956) 114-122.
90. Magee PN, Jensen DE, Henderson EE. Mechanisms of nitrosamine carcinogenesis - an overview and some recent studies on nitrosocimetidine. In: GG Gibson and C Ionnides (eds), Safety Evaluation of Nitrosatable Drugs and Chemicals, Taylor and Francis, London (1981) pp 118-140.
91. Maki T, Tamura Y, Shimanura Y, Koseki M, Nishigaki S, Naoi Y. Hygiene studies on N-nitroso compounds. III. Survey of processed foods and alcoholic beverage for volatile N-nitroso compounds. *Tokyo Toritsu Eisi Kenkyusho Kenkyo* 30(1980) 145-148.
92. Manchester DK, Jacoby EH. Sensitivity of human placental monooxygenase activity to maternal smoking. *Clin Pharmacol Ther* 30(1981) 687-692.
93. McCoustra MRS, Pfab J. Laser photofragment spectroscopy: a new technique for the detection of N-nitrosamines and other nitroso compounds. In: H Bartsch, I O'Neill, R Schulte-Hermann (eds), The Relevance of N-nitroso Compounds to Human Cancer, IARC Sci Publ no 84, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1987) pp 228-231.
94. McMichael AJ, Spirtas R, Gamble JF, Tousey PM. Mortality

among rubber workers: relationship to specific jobs. *J Occup Med* 18(1976) 178-185.

95. Milton-Thompson GJ, Lightfoot NF, Ahmet Z, Hunt RH, Barnard J, Bavin PM, Brimblecombe RW, Darkin DW, Moore PJ, Viney N. Intra-gastric acidity, bacteria, nitrite, and N-nitroso compounds before, during, and after cimetidine treatment. *Lancet* i(1982) 1091-1095.
96. Mirrish SS. Formation of N-nitroso compounds: chemistry, kinetics and in vivo occurrence. *Toxicol Appl Pharmacol* 31(1975) 325-351.
97. Nair J, Ohshima H, Friesen M, Croisy A, Bhide SV, Bartsch H. Tobacco-specific and betel-nut specific N-nitroso compounds: occurrence in salvia and urine of betel quid chewers and formation in vitro by nitrosation of betel quid. *Carcinogenesis* 6(1985) 295-303.
98. Newby LC, Tweedy BG. 172nd Am Chem Soc Natl Meeting, San Francisco, CA(1976).
99. Nicolov IG, Chernozemsky IN. Tumor and hyperplastic lesions in syrian hamsters following transplacental and neonatal treatment with cigarette smoke condensate. *J Cancer Res Oncol* 94(1979) 249-256.
100. Nutt A. Rubber work and health - past, present and perspective. *Scan J Work Environ Health* 9(1983) 49-57.
101. Ohshima H, Bartsch H. Quantitative estimation of endogenous nitrosation in humans by monitoring N-nitrosoproline excreted in the urine. *Cancer Res* 41(1981) 3658-3662.
102. Ohshima H, Bereziat JC, Bartsch H. Measurement of endogenous N-nitrosation in rats and humans by monitoring urinary and faecal excretion of N-nitrosamino acids. In: H Bartsch, IK O'Neill, M Castegnaro, M Okadao (eds), N-Nitroso

Compounds: Occurrence and Biological Effects, IARC Sci Publ no 41, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1981) pp 397-411.

103. Ohshima H, Bereziat JC, Bartsch H. Monitoring N-nitrosamino acids excreted in the urine and faeces of rats as an index for endogenous nitrosation. *Carcinogenesis* 3(1982) 115-120.
104. Ohshima H, Calmels S, Pignatelli B, Vincent P, Bartsch H. N-nitrosoamine formation in urinary-tract infections. In: H Bartsch, I O'Neill, R Schulte-Hermann (eds), *The Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer*, IARC Sci Publ no 84, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1987) pp 384-390.
105. Ohshima H, Nair J, Bourgade MC, Friesen M, Garren L, Bartsch H. Identification and occurrence of two new N-nitrosamino acids in tobacco products: 3-(N-Nitroso-N-methylamino) propionic acid and 4-(N-nitroso-N-methylamino) butyric acid. *Cancer Lett* 26(1985) 153-162.
106. Park KK, Archer MC. Microsomal metabolism of N-nitrosodi-n-propylamine. Formation of products resulting from  $\alpha$ - and  $\beta$ -oxidation. *Chem Biol Interact* 22(1978) 83-90.
107. Pegg AE, Perry W. Alkylation of nucleic acids and metabolism of small doses of dimethylnitrosamine in the rat. *Cancer Res* 41(1981) 3128-3132.
108. Pensabene JW, Fiddler W. N-nitrosothiazolidine in cured meat products. *J Food Sci* 48(1983) 1870-1874.
109. Pensabene JW, Fiddler W. Effect of N-nitrosothiazolidine-4-carboxylic acid on formation of N-nitrosothiazolidine in uncooked bacon. *J Assoc Off Anal Chem* 68(1985) 1077-1080.
110. Peto R. Paper given at Banbury Meeting "Nitrosamines and human cancer" based on the BIBRA study (1982).

111. Pignatelli S, Richard I, Bourgade M, Bartsch H. An improved method for analysis of total N-nitroso compounds in gastric juice. In: H Bartsch, I O'Neill, R Schulte-Hermann (eds), *The Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer*, IARC Sci Publ no 84, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1987) pp 209-215.
112. Poirier S, Ohshima H, de The G, Hubert A, Bourgade MC, Bartsch H. Volatile nitrosamine levels in common foods from Tunisia, South China and Greenland, high risk areas for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 39(1987) 293-296.
113. Pour P, Krüger FW, Cardesa A, Althoff J, Mohr U. Carcinogenic effect of di-n-propylnitrosamine in Syrian golden hamsters. *J Natl Cancer Inst* 51(1973) 1019-1027.
114. Preussmann R. Dose-response studies and 'no effect-levels' of N-nitroso compounds. *Oncology* 37(1980) 243-250.
115. Preussmann R. Carcinogenic N-nitrosocompounds and their environmental significance. *Naturwissenschaften* 71(1984) 25-30.
116. Preussmann R, Eisenbrand G, Spiegelhalder B. In: *Environmental carcinogenesis*. P Emmelot, E Kriek (eds), Elsevier/North Holland Biomed Press, Amsterdam (1979) pp 51.
117. Preussmann R, Schmähl D, Eisenbrand G. Carcinogenicity of N-nitrosopyrrolidine dose-response study in rats. *Z Krebsforsch* 90(1977) 161-166.
118. Preussmann R, Spiegelhalder B, Eisenbrand G. In: P Scanlan and S Tannenbaum (eds), *ACS Symposium Series no. 174*, American Chemical Society, Washington DC (1982) pp 217-218.
119. Preussmann R, Spiegelhalder B, Eisenbrand G, Wurtelel G, Hoffmann I. Urinary excretion of N-nitrosodiethanolamine

- in rats following its epicutaneous and intratracheal administration and its formation in vivo following skin application of diethanolamine. *Cancer Lett* 13(1981) 227-231.
120. Preussmann R, Würtele G, Eisenbrand G, Spiegelhalder R. Urinary excretion of N-nitrosodiethylamine administered orally to rats. *Cancer Lett* 4(1978) 207-209.
  121. Rice JM, Ward JM. Age dependence of susceptibility to carcinogenesis in the nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 391(1982) 274-289.
  122. Ross RD, Morrison J, Rounbehler DP, Fan S, Fine DH. N-nitroso compound impurities in herbicide formulations. *Agric Food J Chem* 25(1977) 1416-1418.
  123. Rounbehler DP, Fajen JM. N-nitroso compounds in the factory environment (report, NIOSH contract no 210-77-0100), National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH (1982).
  124. Rounbehler DP, Krull IS, Goff EU, Mills KM, Morrison J, Edwards GS, Fine DH, Fajen JM, Carson GA, Reinhold V. Exposure to N-nitrosodimethylamine in a leather tannery. *Food J Cosmet Toxicol* 17(1979) 487-491.
  125. Sander J, Bürkle G. Induction of malignant tumors in rats by simultaneous feeding of nitrite and secondary amines. *Z Krebsforsch.* 76(1969) 93-96.
  126. Scanlan RA, Barbour JF, Hotchkiss JH, Libbey LM. N-nitrosodimethylamine in beer. *Food Cosmet Toxicol* 18 (1980) 27-29.
  127. Schmähl D. Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren. *Arzneim Forsch* 13(1963) Beiheft.
  128. Schoental R. Interaction of the carcinogenic N-methylnitrosourethane with sulfhydryl groups. *Nature* 192 (1961) 670.
  129. Schoental R. Photo-decomposition of N-alkyl-N-nitroso-urethanes. *Nature* 198(1963) 1089.
  130. Schoental R. Induction of tumours of the stomach in rats and mice by N-nitroso-N-alkylurethanes. *Nature* 199 (1963) 190.
  131. Schoental R. Induction of intestinal tumours by N-ethyl-N-nitroso-urethane. *Nature* 208(1965) 300.
  132. Schoental R. Carcinogenic activity of N-methyl-N-nitroso-N'-nitro-guanidin. *Nature* 209(1966) 726-727.
  133. Sen NP, Baddoo PA, Seaman SW. N-nitrothiazolidine and N-nitrosothiazolidine-4-carboxylic acid in smoked meats and fish. *J Food Sci* 51(1986) 821-825.
  134. Siddiqi MA, Tricker, AR, Preussmann R. The occurrence of N-nitroso compounds in food samples from a high risk area of esophageal cancer in Kashmir, India. *Cancer Lett* 39(1988) 37-43.
  135. Singer GM, Chuan J, Roman J, Li MH, Lijinsky W. Nitrosamines and nitrosamine precursors in foods from Lin-xian, China, a high incidence area for esophageal cancer. *Carcinogenesis* 7(1986) 733-736.
  136. Spiegelhalder B. Carcinogenesis in the workroom air in the rubber industry. *Scand J Environ Health* 9 suppl 2 (1983) 15-25.
  137. Spiegelhalder B. Vorkommen von Nitrosaminen in der Umwelt. In: *Das Nitrosamin-Problem*, Verlag Chemie, Weinheim (1983) pp 27-40.

138. Spiegelhalder B, Preussmann R. Occupational nitrosamine exposure I. Rubber and tyre industry. *Carcinogenesis* (1983) 1147-1152.
139. Spiegelhalder B, Preussmann R. Contamination of toiletries and cosmetic products with volatile and nonvolatile N-nitroso carcinogens. *J Cancer Res Clin Oncol* 108(1984) 160-163.
140. Spiegelhalder B, Preussmann R. Nitrosamine measurements in ambient air of an industrial area in Austria. In: H Bartsch, I O'Neill, R Schulte-Hermann (eds), *The Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer*, IARC Sci Publ no 84, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1987) pp 411-414.
141. Spiegelhalder B, Preussmann R. Nitrosamine measurements in ambient air of an industrial area in Austria. In: H Bartsch, I O'Neill, R Schulte-Hermann (eds), *The Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer*, IARC Sci Publ no 84 International Agency for Research on Cancer, Lyon (1987) pp 550-557.
142. Spiegelhalder B, Preussmann R, Hartung M. Biological monitoring in the metal working industry. In: IK O'Neill, RC von Borstel, CT Miller, J Long, H Bartsch (eds). *N-Nitroso Compounds: Occurrence Biological Effects and Relevance to Human Cancer*, IARC Sci Publ no 57, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1984) pp 943-946.
143. Stehlik G, Richter O, Altmann H. Concentration of dimethylamine in the air of smoke-filled rooms. *Ecotoxicol Environ Saf* 6(1982) 495-500.
144. Swenberg JA, Dyroff MC, Bedell MA, Popp JA, Huh N, Kirstein U, Rajewsky MF. O<sup>4</sup>-ethyldeoxythymidine, but not O<sup>6</sup>-ethyldeoxyguanosine, accumulates in hepatocyte DNA of rats exposed continuously to diethylnitrosamine. *Proc Natl Acad Sci USA*

- 91(1984) 1692-1695.
145. Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RI, Galla EJ, Pavkov KL. Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res* 40(1980) 3398-3402.
146. Tobacco smoking. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, International Agency for Research on Cancer, Lyon, vol 38 (1986).
147. Tomatis L, Mohr U. Transplacental Carcinogenesis. IARC Sci Publ no 4, International Agency for Research on Cancer, Lyon, (1973).
148. Tomatis L, Ponomarev V, Turusov V. Effects of ethyl-nitrosourea administration during pregnancy on three subsequent generations of BDVI rats. *Int J Cancer* 19(1977) 240-248.
149. Tricker AR, Perkins MJ, Massey RC, Bishop C, Key PE, McWeeny DJ. Incidence of some non-volatile N-nitroso compounds in cured meats. *Food Add Contam* 1(1984) 245-252.
150. Tricker AR, Perkins MJ, Massey RC, McWeeny DJ. Some N-nitrosamino acids in bacon adipose tissue and their contribution to total N-nitroso compound concentration. *Z Lebensm Unters Forsch* 180(1985) 379-383.
151. Tricker AR, Preussmann R. N-nitroso compounds and their precursors in the human environment. In: MJ Hill (ed), *Nitrosamines*, Ellis Harwood Ltd., England (1988) pp 88-116.
152. Tricker AR, Siddiqi M, Preussmann R. Occurrence of volatile nitrosamines in dried chillies. *Cancer Lett* 38(1988) 271-273.

153. Umbenhauer D, Wild CP, Montesano R, Saffhill R, Boyle JM, Huh N, Kirstein U, Thomale J, Rajewsky MF, Lu SH. O<sup>6</sup>-methyldeoxyguanosine in oesophageal DNA among individuals at high risk of oesophageal cancer. *Int J Cancer* 36(1985) 661-665.
154. U S National Research Council. The health effects of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds, part 1, chap 7 (1981) pp 1-51. Washington DC: Nat Acad Press.
155. Walker EA, Castegnaro M, Garren L, Toussaint G, Kowalski B. Intake of volatile nitrosamines from consumption of alcohol. *J Natl Cancer Inst* 63(1979) 947-951.
156. Webb KS, Gough TA. Human exposure to preformed environmental N-nitroso compounds in the UK. *Oncology* 37 (1980) 195-198.
157. Weber A, Fischer T. Passiv smoking at work. *Int Arch Occup Environ Health* 47(1980) 209-221.
158. Wild CP, Lu SH, Montesano R. Radioimmunoassay used to detect DNA alkylation adducts in tissues from populations at high risk for oesophageal and stomach cancer. In: H Bartsch, I O'Neill, R Schulte-Hermann (eds), *The Relevance of N-Nitroso Compound to Human Cancer*, IARC Sci Publ no 84, International Agency for Research on Cancer, Lyon (1987) pp 534-537.
159. Wild CP, Smart G, Saffhill R, Boyle JM. Radioimmunoassay of O<sup>6</sup>-methyldeoxyguanosine in DNA of cells alkylated in vitro and in vivo. *Carcinogenesis* 4(1983) 1605-1609.
160. Williams DT, Benoit F, Muzika K. The determination of N-nitrosodiethanolamine in cutting fluids. *Bull Environ Contam Toxicol* 20(1978) 206-211.
161. Yang CS. Research on oesophageal cancer in China: a review. *Cancer Res* 40(1980) 2633-2644.
162. Zhang RF. Recent progress in the research on the etiological factors of stomach cancer in China. In: M Ruchirawal and MC Shank (eds), *Environmental Toxicity and Carcinogenesis*, Text and Journal Corporation, Bangkok (1986) pp 261-269.

Tillegg I.

Det er ikke fastsatt noen yrkeshygieniske grenseverdier for nitrosaminer i de nordiske land, Holland, Frankrike eller USA. Enkelt av landene har imidlertid oppført ett eller flere som karsinogene eller antatt karsinogene for mennesker.

Danmark (1988) ref.1 N-Nitrosodibutylamin (Karsinogener. Brukt kun etter spesiell tillatelse)  
 N-Nitrosodietanolamin  
 N-Nitrosodietylamin  
 N-Nitrosodimetylamin  
 N-Nitrosodipropylamin  
 N-Nitrosoetylmetylamin  
 N-Nitroso-N-etylurea  
 N-Nitroso-N-metyletylkarbamat  
 N-Nitroso-N-metyluretan  
 N-Nitroso-N-metylurea  
 N-Nitrosometylvinylamin  
 N-Nitrosomorfolin  
 N-Nitrosornikotin  
 N-Nitrosopiperidin  
 N-Nitrosopyrrolidin  
 N-Nitrososarkosin  
 NNK

VEST-TYSKLAND (1988) ref. 2 N-Nitrosodi-n-butylamin (Karsinogener. Spesielle forsiktighetsforanstaltninger påbudt)  
 N-Nitrosodietanolamin  
 N-Nitrosodietylamin  
 N-Nitrosodimetylamin  
 N-Nitroso-i-propylamin  
 N-Nitroso-n-propylamin  
 N-Nitrosoetylfenylamin  
 N-Nitrosometyletylamin  
 N-Nitrosometylfenylamin  
 N-Nitrosomorfolin  
 N-Nitrosopiperidin  
 N-Nitrosopyrrolidin

SVERIGE (1989) ref. 3 N-nitrosometylurea (Karsinogen. Forbudt brukt)  
 N-nitrosodimetylamin (Karsinogen. Kan kun brukes etter spesiell tillatelse)

USA (1989) ACGIH, ref. 4 N-nitrosodimetylamin (Antatt karsinogent hos mennesker)  
 USA (1989) OSHA, ref. 5 N-nitrosodimetylamin (Karsinogent. Strengt regulert bruk)

Referanser til tillegg I

1. Grænseverdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet-anvisning nr 3.1.0.2. København 1988.
2. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1988. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1988. ISBN 3-527-27365-4.
3. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1989:4, Svenskt Tryck, Stockholm, 1989 ISBN 91-7930-092-8.
4. Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 1988-89. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati 1988. ISBN 0-936712-78-3.
5. Rules and regulations. Federal Register 54, no 12, book 2. US Government Printing Office, Washington 1989 ISSN:0097-6326.



## Tillegg II

Tabell 7 Tungtflyktige nitrosaminer i kjøttprodukter ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

	NSAR	NPRO	NHPRO	NTCA	NOCA	Ref.
Røkt og urøkt kjøtt	<410	20-360	10-560	30-1620		149,150
Islandsk røkt fårekjøtt				40-70		149,150
Rått, behandlet kjøtt				8-1400		109
Stekt bacon			>13700			133

Tabell 8 Flyktige nitrosaminer i kjøttprodukter ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

	NDMA	NPYR	NPIP	NHPYR	NTHZ	Ref.
Forskjellige kjøttprodukter	<5(30%) <sup>1</sup> >5(2.1%)	<5(6.8%) >5(6.8%)	<6.4(4%)			29
Stekt bacon, skinke og Bologna-pølser				<7		76
Stekt bacon					<5	53
Kjøttkonserver				1.6-31.9 (16%)		108

<sup>1</sup> rapportert i 30% av de prøver som ble analysert

Tabell 9 Nitrosaminer i fisk og fiskeprodukter ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

	NTHZ	NPYR	NTCA	NPRO	NDMA	Ref.
Fisk og fiskeprodukter					0.1-1.0	156 61
Japansk salt-tørket fisk					3.0-34	91
Saltet fisk (stekt på kull)					300	81
Rå blekksprut					15-84	81
Rå blekksprut (varmet i gassovn)		2.4-13			24-310	81
Japansk blekksprut (stekt tørket)		6		93.6	274	102
Saltet kinesisk fisk					6-20	46
Røkt østers	109		167			67
Kanadisk fisk			67			35

Tabell 10 Flyktige nitrosaminer i meieriprodukter ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

	NDMA	NPYR	NPIP	Ref.
Ost	0.5-0.9(14%) <sup>1</sup> 1-6 (10%)			29
Tørrmelk	<0.2 1.7 0.1-3.7	0-0.8	0-0.5	30 85 62

<sup>1</sup> Rapportert i 14% av de prøver som ble analysert

Tabell 11 Flyktige N-nitrosoforbindelser i grønnsaker ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

	NDMA	NPYR	NEMA	NDEA	Ref.
Japanske gjærede grønnsaker	<5	<5			80
Marinerte grønnsaker i Wuwei provinsen	2.16		3.10	0.69	162
Marinerte grønnsaker i klar suppe	11.44		5.12	4.9	162
Salte, gjærede, grønne sennepsblader, kinakål, rot og stengel av reddik	0.6-13.0	2.4-96			112
Tørrede og marinerte grønnsaker fra Kashmir	0.25-1.85				134
Tørrede krydderier	2.75				134
Tørret chilipulver	15.5	6.1			152

Tabell 12 Alkoholholdige drikkevarer ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ).

	NDMA	Ref.
Øl	2	29
	5.9	126
	0.44	118
Skotsk whisky	0.2-2	50
Eplebrennevin	0.6	155