

1991:

29. **Ewa Menckel. Med kommentarer av Lars Ettarp:**
Konsultativa förhållningssätt och aktivt ingripande. Företagshälsovård i olycksfalls-förebyggande arbete.
30. **Rolf Alexandersson, Monica Dahlqvist, Göran Hedenstierna, Staffan Krantz, Nils Plato och Göran Tornling:**
Lungpåverkan och asbestexponering hos fordonsmekaniker. Asbestexponering i bil- och bussverkstäder – underlag för en lungfunktionsstudie. Lungpåverkan och asbestexponering hos fordonsmekaniker.
31. **Per Malmberg, Kjell Larsson, Anders Ek-lund, Britt-Marie Sundblad, Björn Sannagård, Lars Belin, Göran Blomquist och Monica Lundholm:**
Inflammatoriska förändringar i lungorna och immunstimulering hos svingårdsarbetare.
32. **Gunnar Rosén (Red):**
PIMEX. Föredrag vid en konferens om PIMEX-metoden. Solna 23 april 1991.
33. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Britt-Inger Wenngren, Bertil Rudell, Ulrica Carstensen, Ulf Hammarström och Ely Jönsson:**
Misstänkt hjärnstamsstörning hos svetsare vid två norrländska verkstadsindustrier.
34. **Håkan Nilsson, Sirkka Rissanen, Juhani Smolander, Kozo Hirata och Ingvar Holmér:**
Klimatfysiologisk belastning vid arbete i skyddsdräkter för asbestsanering.
35. **Anders Iregren, Andreas Seeber and Vesa Riihimäki:**
Acute effects from exposure to organic solvents: Experimental approaches and methods. Proceedings from a workshop held at the "Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund", March 7-9 1990.
36. **M. A. MacLaine Pont:**
DEC and NEG Basis for an Occupational Health Standard. Methyl methacrylate.
37. **Lisbeth E. Knudsen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 97. Dimetylsulfoxid.
38. **Sven Byström:**
Physiological response and acceptability of isometric intermittent handgrip contractions.
39. **Gunnar Aronsson och Anneli Strömberg:**
Sociala och psykologiska riskfaktorer i yrkesgrupper med omfattande datoranvändning.
40. **Åsa Kilbom, Marja Mäkäräinen, Lena Sperling, Roland Kadefors, Lennart Liedberg:**
Betydelsen av verktygsutformning och individfaktorer vid arbete med plåtsax.
41. **Eva Vingård, Lars Alfredsson, Evy Fellenius, Christer Hogstedt:**
Risken för män i fysiskt tunga yrken att förtidspensioneras på grund av sjukdomar i rörelseapparaten.
42. **Ronnie Lundström, Mats Hagberg, Kerstin Johansson, Asta Lindmark, Tohr Nilsson:**
Handens känsel funktion hos plåtslagare och montörer utsatta för vibrationer.
43. **Marit Skogstad och Petter Kristensen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 98. Trikloret.
44. **Per Malmberg:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 99. Mikroorganismer.
45. **Gunnar Damgård Nielsen och Susanna Heissel Petersen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation. 100. Acrolein.
46. **Gunnar Aronsson och Anneli Strömberg:**
Copingmönster vid datoravbrott och datorstörningar. En empirisk studie vid televerket, ett landsting och en kommun.
47. **Jessica Elert:**
The pattern of activation and relaxation during fatiguing isokinetic contractions in subjects with and without muscle pain.
48. **Gudrun Hedberg, Karl Anders Jacobsson, Urban Janlert och Stina Langendoen:**
Riskindikatorer för ischemisk hjärtsjukdom i en kohort av manliga yrkesförare.
49. **Margareta Warholm:**
DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard. Pyridine.
50. **Brita Beijer and Per Lundberg (Eds):**
Criteria Documents from the Nordic Expert Group 1991.

1992:

1. **Conny Östman, Agneta Bemgård och Anders Colmsjö:**
Kopplad vätskekromatografi-gaskromatografi, LC-GC, för automatisk upprening/analys av polycykliska aromatiska föreningar (PAC).
2. **Ed. Per Lundberg:**
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 12.
3. **Jan-Erik Hansson:**
Ergonomisk utformning av truckar och andra materialhanteringsmaskiner. Rekommendationer och checklista.
4. **Gunnar Aronsson, Ulf Bergqvist och Sofi Almers:**
Arbetsorganisation och muskuloskeletala besvär vid bildskärmsarbete. En empirisk studie vid televerket, ett landsting och en kommun.

Arbete och Hälsa 1992:35

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

103. SELEN

Per Garberg och Johan Högberg

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Nils Stjernberg, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.
© Arbetsmiljöinstitutet och författarna.

Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 Solna

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

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

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

Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.

© Arbetsmiljöinstitutet och författarna 1992

ISBN 91-7045-187-7
ISSN 0346-7821

Förord

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

- | | |
|----------------------|--|
| •Helgi Gudbergsson | Heilsuverndarstödin, Reykjavik |
| •Petter Kristensen | Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Oslo |
| •Per Lundberg (ordf) | Arbetsmiljöinstitutet, Solna |
| •Vesa Riihimäki | Institutet för arbetshygien, Helsingfors |
| •Adolf Schaich Fries | Arbejdsmiljøinstituttet, København |

Målsättningen för arbetet är att ge ett vetenskapligt underlag inför diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Underlaget syftar till att från publicerad vetenskaplig litteratur komma fram till ett dos-respons-/dos-effekt-förhållande och en kritisk effekt, så långt detta är möjligt. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Den nationelle ledamoten fungerar som referent. Förslaget diskuteras av expertgruppen och bearbetas därefter av författaren innan det blir antaget.

Redaktionell granskning sker vid gruppens sekretariat vid Arbetsmiljöinstitutet i Solna. Vetenskaplig sekreterare är Brita Beije.

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

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade materialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av doktor Per Garberg och professor Johan Högborg, Arbetsmiljöinstitutet, 171 84 Solna.

Dokumentförslaget har vid expertgruppens möte den 20-21 november 1991 antagits som dess dokument.

Brita Beije
Sekreterare

Per Lundberg
Ordförande

1. FYSIKALISK-KEMISKA DATA	1
2. ANVÄNDNING, FÖREKOMST	1
2.1. Användning	1
2.2. Lufthalter i arbetsmiljö	2
2.3. Metoder för analys av lufthalter	2
3. KINETIK	2
3.1. Upptag	2
3.2. Distribution	3
3.3. Biotransformation	5
3.4. Eliminering	6
3.5. Biologiska exponeringsindikatorer	7
4. ALLMÄN TOXIKOLOGI	8
4.1. Verkningsmekanismer, in vitro-studier	8
4.2. Faktorer som påverkar toxiciteten	8
4.3. Akuta förgiftningar	8
4.3.1. Oralt intag	8
4.3.2. Arbetsmiljörelaterat hudupptag	9
4.3.3. Arbetsmiljörelaterat upptag via andningsvägar	9
4.4. Kroniska förgiftningar	9
4.4.1. Oralt intag	9
4.4.2. Arbetsmiljörelaterat upptag	10
5. ORGANEFFEKTER	11
5.1. Effekt på hud och slemhinnor	11
5.2. Effekt på andningsorgan	11
5.3. Effekt på lever	12
5.4. Effekt på njurar	12
5.5. Effekt på magtarmkanal	12
5.6. Effekt på blod och blodbildande organ	12
5.7. Effekt på centrala nervsystemet	12
5.8. Effekt på perifera nervsystemet	13
5.9. Effekter på hår och naglar	13
5.10. Effekter på hormonella system	13
5.11. Effekter på reproduktionsorgan	13
5.12. Effekter på öga	13
5.13. Effekter på luktsinne	14
6. IMMUNOTOXICITET OCH ALLERGIER	14
7. MUTAGENICITET, GENOTOXICITET	14
8. CARCINOGENICITET	15
8.1. Humanstudier	15
8.2. Djurstudier	15
9. REPRODUKTIONSTOXIKOLOGI	16

10. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	16
10.1. Effekt av korttidsexponering	16
10.2. Effekter av långtidsexponering	17
11. FORSKNINGSBEHOV	17
12. DISKUSSION OCH VÄRDERING	18
13. SAMMANFATTNING	18
14. SUMMARY	19
15. REFERENSER	20
APPENDIX	25

1. FYSIKALISK-KEMISKA DATA

Selen är ett grundämne och tillhör grupp VI i periodiska systemet. Närbesläktade grundämnen är svavel och tellurium, som har samma struktur i sina yttre elektronskal. Grundämnet selen anses ha en förhållandevis låg biologisk aktivitet, men selen förekommer i olika föreningar. Många av dessa är biologiskt mycket aktiva och toxiska. Selen räknas till de essentiella spårelementen, och ingår som en konstitutionellt betingad faktor i flera proteiner i kroppen. Störst uppmärksamhet har ägnats selenets roll i enzymet glutation(GSH)-peroxidase. Ett dagligt intag av 0,05-0,07 mg är rekommenderat.

Upphettas grundämnet bildas selendioxid (SeO_2), ett vitt kristallinskt pulver vid rumstemperatur. Oxiden är vattenlöslig och bildar selensyrighet (H_2SeO_3). Dess salt kallas selenit och förekommer vanligen som natriumselenit. Selentrioxid förekommer också, dess syra kallas selensyra och dess salt selenat. Selenväte är en annan viktig förening, som är flyktig och bildas under olika förhållanden.

Den, enligt litteraturen, vanligast använda organiska selenformen är Selenmetionin. I kroppen spelar aminosyran Se-cystein en central roll (bland annat i enzymet GSH-peroxidase).

Olika måttangivelser på t.ex. dos av selenföreningar förekommer i litteraturen. För att underlätta jämförelser har i denna framställning halter och doser av de olika selen-föreningarna i de flesta fall angetts som mängd Se.

Vissa kemiska och fysikaliska data

relativ atommassa: 78,96
atomnummer: 34
oxidationsstadier: -2, 0, +2, +4, +6

Omräkningsfaktor för selenväte

1 ppm = 3 mg/m³

2. ANVÄNDNING, FÖREKOMST

2.1. Användning

Selen är en biprodukt vid kopparframställning. Världsproduktionen 1982 var 1340 ton. Kommersiellt framställda föreningar är bl.a. selendioxid, natriumselenit, natriumselenat och selenoxyklorid. Man framställer också selenföreningar att användas inom medicin, veterinärmedicin och forskning (37).

Selenföreningar förekommer i olika näringskedjor, t.ex. som tillsats i konstgödning. Selenföreningar kan också köpas över disk som hälsokostpreparat. Selensyrighet förekommer i vissa konsumentprodukter som t ex "gun blueing".

Selen kommer till användning i elektrisk industri (selen förekommer i likriktare, i fotoelektriska celler mm), inom glasindustrin (som färg- och avfärgningsmedel) och i gummiindustrin (som vulkaniseringsmedel). Inom

medicin har selenföreningar använts som anti-mjällmedel, som kontrastmedel och vissa selenföreningar har även föreslagits som terapeutiska medel (37).

2.2. Lufthalter i arbetsmiljö

I en svensk studie gjordes luftanalyser i ett aluminiumsmältverk, där man tillfälligt fått in aluminiumskrot som innehöll 3-5 % Se. Vid ett skift nåddes 0,03 mg/m³ selenväte, men vid övriga skift låg halterna betydligt lägre. För Se och oorganiska föreningar erhöles ibland skiftmedelvärden på 0,1 mg/m³ men vanligen låg nivåerna 3-40 % lägre (43).

I en studie från 1947, där 5 av 25 arbetare klagade över diverse besvär kändes en doft av väteselenid och luftanalyser antydde att nivån låg under 0,2 ppm eller 0,66 mg/m³. Vid enstaka tillfällen blev doften outhärdlig, vilket antyder en nivå på 5mg/m³ (9).

2.3. Metoder för analys av lufthalter

Få försök att mäta lufthalter i t.ex. arbetsmiljön är rapporterade. I ett av undantagen föreligger ingen analysmetodangivelse (43). I det andra användes en kolorimetrisk metod av omodernt snitt (9). För mätning i föda eller biologisk vävnad finns ett flertal metoder beskrivna (37).

3. KINETIK

3.1 Upptag

Upptaget av selen hos människa har uteslutande studerats i mag-tarm-kanalen via per oralt intag av olika selenföreningar. Då upptaget av de oorganiska föreningarna natrium-selenit och -selenat jämfördes hos 13 kvinnliga studenter, som druckit en lösning innehållande 1 mg Se i form av en av de båda test-substanserna, fann man att upptaget av selenat var effektivare än upptaget av selenit (62 ± 14 % jämfört med 94 ± 4 %) (84). I en annan studie där en något lägre dos av selenit (200 µg anrikat ⁷⁴Se) administrerades till tre kvinnor och tre män beräknades upptaget till 84 ± 1 % (66). Vilket man konstaterade var något högre än vad som observerats i två tidigare studier, där upptaget beräknades till 44 - 77 %, men överensstämmande med en "två-periods studie" där upptaget rapporterades vara $76,0 \pm 9,0$ och $68,0 \pm 6,0$ %. Redan efter en halv timme fann man ⁷⁴Se i blodplasman, vilket indikerar ett snabbt upptag av selenit från mag-tarm-kanalen (66). Även den organiska selenföreningen selen-metionin tas effektivt upp via mag-tarm-kanalen och ett upptag på 75 - 97 % har registrerats i studier på människa se t.ex. (37).

Upptaget av selen kan bl.a. påverkas av selenstatus hos individen. I en, i slutet på 80-talet, publicerad studie (50), där två grupper om åtta män erhöles en diet med lågt selen-innehåll (18 ± 1 µg/dag) respektive högt seleninnehåll (119 µg/dag) i 29 respektive 9 dagar och därefter administrerades 145 µg Se som ⁷⁴Se-märkt selenit, fann man att bibehållandet av administrerat selen var högre i gruppen som fått dieten med lågt selen-innehåll ($74,8 \pm 3,1$ % av absorberad dos) under de

påföljande två veckorna, jämfört med gruppen som fått dieten med högt selen-innehåll ($67,6 \pm 3,8$ % av absorberad dos). Även andra kostfaktorer kan tänkas påverka upptaget av selen genom att påverka upptaget direkt eller genom att omvandla selenet till en mer svårslöslig form. En kostfaktor som studerats är askorbinsyra och då speciellt dess inverkan på upptaget av selenit. Selenit reduceras snabbt av askorbinsyra till elementärt selen som vanligtvis betraktas som biologiskt inert p.g.a. det förmodade dåliga upptaget via mag-tarm-kanalen. Samtidigt intag av 1 g askorbinsyra och 1 mg Se som selenit minskade upptaget från 57 ± 13 % till i det närmaste 0 % (70). I samma studie fann man däremot att ett samtidigt intag av apelsin-juice (ekivalent till c.a. 60 mg askorbinsyra) snarare ökade upptaget (från $51 \pm 2,5$ % till 71 ± 14 %). Även resultaten från en annan studie, där två grupper om fyra män erhöles en diet med låg (20 mg/d) respektive hög ($2 \times 0,5$ g/d) askorbinsyra nivå under en sammanlagd period av 45 respektive 25 dagar, antyder att askorbinsyra under vissa omständigheter kan öka biotillgängligheten av selenit (51).

Generellt kan sägas att djurstudier visat att de flesta vattenlösliga selenföreningar effektivt tas upp i mag-tarm-kanalen. Upptaget sker främst via tunntarmen och inget upptag tycks ske via magsäcken. Transporten av selenmetionin och selenat är energiberöende medan transporten av selenit har föreslagits främst ske via diffusion (6, 86). Studier in vitro indikerar dock att en aktiv upptagsmekanism kan ha betydelse även för upptaget av selenit (4). För en översikt över gjorda djurstudier se t.ex. ref. (37, 40).

Få studier har gjorts rörande upptaget av selen via lungor och hud. Dessa redovisas i två översiktsartiklar (37, 40). I inhalationsstudier på råtta och hund, där upptaget av selen-syrlighet (H₂SeO₃) och elementärt selen jämfördes fann man att elementärt selen togs upp långsammare. Hos råtta togs 94 % av den deponerade dosen selen-syrlighet upp inom fyra timmar, jämfört med 57 % för elementärt selen. Hos hund var motsvarande tvåtimmars värden 94,7 % respektive 74 % av IBB ("initial body burden", 40 ± 17 µgSe/kg kroppsvikt för H₂SeO₃ respektive 22 ± 9 µg/kg kroppsvikt för elementärt selen). Upptag av H₂SeO₃ via huden rapporterades även i studien på råtta. I en annan av de refererade studierna angavs att natriumselenit i lösning (0,1 mol natriumselenit/L) togs upp via huden på råtta och att upptaget var 10 % på en timme. Upptag av elementärt selen liksom selen-sulfid sker normalt inte via huden men en vitlöksdoftande andedräkt liksom en förhöjd utsöndring av selen i urinen har rapporterats hos en patient med sårig hårbotten som använde ett selen-sulfid-innehållande shampoo.

3.2 Distribution

Lite är känt om hur selen transporteras i blodet, men betydelsen av plasma proteiner har diskuterats. I blodplasma hos människa har tre olika selen-innehållande proteiner identifierats selenprotein P, glutationperoxidas och albumin (15). Till skillnad från selenprotein P och glutationperoxidas som innehåller selen i form av selenocystein fann man att albumin innehöll selen-metionin. Signifikansen av förekomsten av selenmetionin i albumin ifrågasattes, då inkorporering av denna aminosyra i proteiner vanligtvis anses vara en ospecifik process som är beroende av den relativa halten av metionin och selenmetionin i

kosten. Selenprotein P har tidigare förslagits vara ett transportprotein för selen (55) men andra tänkbara funktioner för detta protein har också diskuterats (10). Även albumin har föreslagits bidra till transporten av selen, men då i form av selenit (72).

I djurstudier har man funnit att spårämngder av selenit snabbt togs upp av röda blodkroppar och sedan omfördelades till plasma proteiner för att därefter tas upp av levern (för referens se 37). Vid analys av blodplasma från får som sprutats intravenöst med radioaktivt selenit fann man vid gelfiltrering att märkt selen var bundet till alla proteinfraktioner och att denna bindning var känslig för behandling med merkaptoetanol när blod tagits 20 min efter injektionen. Motsvarande resultat erhöles också då blod inkuberades in vitro med selenit under en halv timme vid 37° C. Om blodet istället togs 10 timmar efter injektionen och analyserades på samma sätt fann man att selen främst var bundet till en högmolekylär fraktion och att bindningen var resistent mot merkaptoetanol (14).

Hos människa har man funnit att distributionen av administrerad radioaktiv selenit är störst till lever, följt av njurarna och lungorna i fallande grad. Den minsta mängden uppmättes i muskler och leder. När den totala selenhalten uppmättes i organen fann man däremot att njurarna innehöll den största mängden selen följt av lever > mjälte > pankreas > testis > hjärta > tarmar > lungor > hjärna. I motsvarande mätningar på obduktions-material från 106 personer rapporterades njure innehålla 2-3 gånger så mycket selen som lever. Till skillnad från andra selenföreningar anrikas selenmetionin i högre grad i pankreas än i lever. (För ref. och översikter se 37, 40).

Det finns delvis motstridiga uppgifter om hurvida selenföreningen i sig påverkar distributionen av selen. I ett WHO dokument konstateras att formen och administrations sättet tycks ha liten inverkan på selenets distribution då det visats i en studie att distributionen var den samma oberoende av om selen givits som selenit eller selenmetionin per oralt eller intravenöst. Å andra sidan finns uppgifter om att distributionen kan påverkas av formen av selen. Det är väl känt att selenmetionin anrikas i hög grad i pankreas (37) och man har också funnit att administrering av selenmetaboliten trimetylselenium jonen ger en anrikning i hjärtat en halv timme efter administreringen (subkutant) som inte sågs då andra selenföreningar administrerades (24). Det finns också flera studier som visar att organiskt selen i formen av selenmetionin ger en högre ackumulering och retention av selen jämfört med oorganiskt selen som selenit och selenat både hos människa (2, 49) och försöksdjur (8, 71) vilket kan tänkas bero på att selenmetionin inkorporeras i proteiner som ersättning för metionin.

Djurstudier har visat att distributionen av selen i hög grad påverkas av djurens selenstatus. I en studie där råttor fått kost med låg selenhalt och sedan givits en spårdos selenit visades att dessa råttor främst ackumulerar selen i reproduktionsorganen, hjärna och tymus (37). I en nyligen rapporterad studie fann man att djur med selenbrist som gavs en spårdos selenit, behöll 20-50 gånger mer av detta selen i hjärna, reproduktionsorganen och flera endokrina organ, sju veckor efter administreringen av spårdosen jämfört med selensupplementerade djur, behandlade på samma sätt (7). I denna studie fann man även en annan fördelning av tillfört selen i specifika selenproteiner i djur med selenbrist jämfört med selensupplementerade djur.

Även åldern på de exponerade djuren har visats påverka upptaget och distributionen av selen. Unga djur (14 dagar) som injicerats (subkutant) med 30 μmol (2,37 mg) radioaktiv selenit/kg kroppsvikt jämfördes med vuxna djur (90 dagar) som behandlats med 15 μmol (1,185 mg)/kg kroppsvikt. De vuxna djuren befanns ha en ungefär tio gånger så hög koncentration av ^{75}Se i blod, lever, njurar och hjärta under hela försöksperioden (1-7 dagar). Unga djur hade högst koncentration i levern medan vuxna djur hade högst koncentration i njurarna (64).

Både oorganiska och organiska former av selen har rapporterats passera placenta hos försöksdjur och människa. I en studie på hamster fann man att selenhalten ökade i embryonal vävnad under en 24 timmars period, till skillnad mot matemella vävnader där halterna sjönk efter en engångsadministrering av selenmetionin. Då selenat administrerades nådde selenhalten i embryonal vävnad istället en plattå-nivå (experimentella data och översikt i ref. 89). Selenföreningar har även rapporterats överföras via modersmjölken (se t.ex. ref. 46, 49) och selenhalten i serum hos diande barn och deras mödrar har visats korrelera till varandra.

3.3 Biotransformation

Oorganiskt selen som selenat och selenit reduceras till selenid i glutationberoende reaktioner. Även de seleninnehållande aminosyrorna selencystein och selenmetionin bryts ned till selenid. Selenmetionin kan transamineras till selencystein på motsvarande sätt som metionin kan transamineras till cystein. En annan möjlighet är att ett liknande enzym som L-metionin-gamma-lyas, katalyserar en reaktion som leder till bildandet av metanselenol. Nedbrytningen av selencystein sker med hjälp av ett selencystein specifikt enzym, selencysteinlyas, som frigör selenid. Bildningen av selenid tros ha en nyckelroll vid syntesen av specifika selenproteiner. Ett eventuellt överskott omvandlas via metyleringsreaktioner till de utsöndringsbara metaboliterna dimetylselenid och trimetylselenoniumjonen (se t.ex. 11, 80)

Dimetylselenid som utsöndras via utandningsluften och trimetylselenoniumjonen som utsöndras via urinen betraktas normalt som avgiftningsmetaboliter. Metyleringsreaktionerna är beroende av S-adenosylmetionin och metyleringen av dimetylselenid till trimetylselenoniumjonen katalyseras av ett cytosoliskt enzym, S-adenosyl-L-metionin:tioeter S-metyltransferas (tioeter metyltransferas). Kinetiken hos detta enzym antas bidra till det faktum att dimetylselenidbildning observeras först vid relativt höga toxiska doser av selen och att utsöndringen av trimetylselenoniumjonen når ett maximum vid "måttligt" toxiska doser (56). Bildningen av dimetylselenid katalyseras inte av detta enzym men av ett annat S-adenosylmetionin-beroende mikrosomalt enzym, tiol-S-metyltransferas (36). Det är intressant att notera att det mikrosomala metyltransferaset hämmades av arsenik till skillnad mot det cytosoliska enzymet, eftersom det är känt att arsenik påverkar selenmetabolismen även in vivo (37).

Det är känt att metalljoner (främst tungmetaller) också kan hämma bildningen av dimetylselenid. Här tror man dock att orsaken kan vara bildningen av svår-lösliga metall-selenid komplex (se t.ex. 37, 62). Andra faktorer kan också påverka metabolismen av selen. Metionin har visats påverka metabolismen av selen och då

speciellt metabolismen av selen i form av selenmetionin. Vid låga metioninhalter i kosten fann man att den anticarcinogena effekten av selenmetionin sjönk, och att vävnadsnivåerna förhöjdes. När selen administrerades i form av selenit såg man ej denna effekt (39). En trolig orsak till detta ansågs kunna vara att selenmetionin ersatte metionin i proteinsyntesen då metionin var en begränsande faktor. En ospecifik inkorporering i andra proteiner än selenproteiner har också observerats i råttor som erhöll en tio gånger högre dos än normalt av selenit i kosten under en tre veckors period (8).

Även andra faktorer kan förändra biotransformationen av selen och man har bl.a. rapporterat att metylkvicksilver ger en dosberoende ökning av utsöndringen av dimetylselenid efter administrering av 0,25 (0,019 mg) eller 24 μmol (1,90 mg) selenit/kg kroppsvikt (subkutant) till honråttor, utan att påverka utsöndringen via feces och urin, samtidigt som halterna i lever, njurar och blod minskade (81). Även förbehandling av djur med selenit (1,2 $\mu\text{mol}/100\text{g}$ kroppsvikt) under tre dagar före en behandling med 0,1 (0,008 mg) eller 1,2 μmol (0,095 mg) radioaktivt selenit/100g kroppsvikt ökade utsöndringen av dimetylselenid och minskade retentionen av radioaktivt selen. Likaså fann man att en dos med icke radioaktivt selenit (1,2 $\mu\text{mol}/100\text{g}$) given 24 timmar efter den sista av tre dagars administrering av 1,2 μmol radioaktivt selenit/100g ökade utsöndringen av radioaktivt selen som dimetylselenid (48).

Åldern på de exponerade djuren har visats också påverka metabolismen av selen. När unga djur (14 dagar) som injicerats (subkutant) med 30 μmol (2,37 mg) radioaktivt selenit/kg kroppsvikt jämfördes med vuxna djur (90 dagar) som behandlats på samma sätt med 15 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ kroppsvikt, befanns de unga djuren ha en ungefär tio gånger så hög koncentration av ^{75}Se i blod, lever, njurar och hjärta under hela försöksperioden 1-7 dagar, liksom även ett annat utsöndringsmönster av metaboliter i urinen än vuxna djur (64).

3.4 Eliminering

De huvudsakliga elimineringsvägarna för selen är via urinen (bl.a. som trimetylselenonium-jonen) och via utandningsluften (som dimetylselenid, som ger en karakteristisk vitlöksdoftande andedräkt). När utsöndringen av de oorganiska föreningarna natrium-selenit och -selenat jämfördes hos 13 kvinnliga studenter, som druckit en lösning innehållande 1 mg Se i form av en av de båda testsubstanserna, fann man att en initial snabb utsöndring 2 - 4 timmar efter intaget av selenat inföll omkring tre timmar tidigare än då selen erhöles i form av selenit, samtidigt var utsöndringsnivån 5 - 6 gånger högre. Utsöndringen via feces var mindre för selenat än för selenit (84). I en annan studie där en något lägre dos av selenit (200 μg anrikat ^{74}Se) administrerades till tre kvinnor och tre män fann man en utsöndringstopp i urinen 2 - 4 timmar efter administreringen (66).

Hos råttor som administrerades selenit via dricksvattnet (4 μg Se/ml) under en period av 30 dagar fann man att absorptionen var mycket effektiv, endast omkring 10 % av selenintaget återfanns i feces och att en jämvikt i utsöndringen via urinen ($54 \pm 2\%$ av intaget Se) nåddes inom några dagar. Trimetylselenoniumjonen utgjorde 35 - 40 % av Se i urinen men bara 2 % i kontrollgruppen som erhöles avjoniserat vatten. Man redovisade också indikationer på att andra utsöndringsvägar än urin och feces och då troligtvis utsöndring via utandningsluften är av

betydelse även vid dessa dosnivåer (42). I en annan studie på råttor undersöktes dos/respons förhållandet av utsöndringen av trimetylselenoniumjonen i urin efter engångsadministrering av selenit via intubering (1,5, 120, 500, 1500, 3000 μg Se/kg kroppsvikt). Analys av 48 timmars uppsamlad urin visade att vid doser upp till 500 μg Se/kg utsöndrades 30 % av den administrerade dosen via urinen och då huvudsakligen i en form annan än trimetylselenoniumjonen, som koeluerade med selenit vid kromatografisk analys. Vid högre doser minskade den procentuella utsöndringen via urinen samtidigt som trimetylselenoniumjonen utgjorde den huvudsakliga metaboliten i urinen. Fraktionen trimetylselenoniumjonen fanns vara den samma i urin från djur som administrerats 1500 eller 3000 μg Se/kg, medan den procentuella utsöndringen via urinen sjönk från $25 \pm 2\%$ till $12 \pm 2\%$ (96).

Utsöndringen har även jämförts i unga och vuxna djur. Motsvarande metaboliter återfanns i urinen från unga djur (14 dagar) som injicerats (subkutant) med 30 μmol (2,37 mg) radioaktivt selenit/kg kroppsvikt som i urinen från vuxna djur (90 dagar) som behandlats på samma sätt med 15 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ kroppsvikt, men hos unga djur var den huvudsakliga metaboliten glutation-selenitrisulfid samt en annan oidentifierad opolär metabolit, medan trimetylselenoniumjonen var den huvudsakliga metaboliten i urin från vuxna djur (64).

3.5. Biologiska exponeringsindikatorer

Skattningar av människokroppens innehåll av selen varierar från 3 till 15 mg. Skillnaderna kan delvis bero på att olika tekniker har använts vid skattningarna. Sannolikt beror det också på att det låga värdet härrör från Nya Zeeland, vilket är känt för att vara ett av jordens selenfattigaste områden. Det höga värdet kommer från USA, som är ett av världens mer selenrika områden (40).

I en studie från 1967 föreslogs att en nivå på 0,1 mg/liter urin skulle vara maximal tillåtlig koncentration för både industriellt exponerade och för landsbygdsbefolkning (29). I en kanadensisk studie från 1989 visades att koppararbetare utsöndrade $0,083 \pm 0,030$ mmol Se/mol kreatinin i urin. Efter 10 veckors bortovaro från arbetet utsöndrade samma personer $0,056 \pm 0,017$ mmol Se/mol kreatinin (34).

I en kinesisk studie korrelerades dagligt intag av Se via födan med urinnivåer, hårnivåer, nagelnivåer, bröstmjölksnivåer och blodnivåer. Såväl fysiologiska som toxiska mängder intogs. Man konkluderar att helblods-Se väl speglar ett fysiologiskt intag av Se. Vid högre intag av Se speglar dock helblodsnivåer intaget sämre än hårnivåer, nagelnivåer eller urinnivåer (93).

I en nyligen publicerad amerikansk studie påvisades en stark korrelation mellan helblods-Se, serum-Se, urin-Se och nagel-Se. I denna studie undersöktes personer i selenrika områden med högt Se-intag via födan, men inga överfrekvenser av selenos-symptom förelåg bland de undersökta (47).

Ett nära samband mellan Se-halt och Hg-halt har påvisats i hypofys tagen från avliden tandvårdspersonal (63).

En modell för att beräkna jämnviktskoncentrationer i olika organ vid givna luftkoncentrationer eller givet födointag har beskrivits (53).

4. ALLMÄN TOXIKOLOGI

Selenbrist har studerats i experimentella studier. Aktiviteten av enzymet GSH-peroxidas minskar t.ex. Låg aktivitet av detta enzym har satts i samband med ökad känslighet för oxidativa skador bland annat orsakad av olika kemikalier.

4.1. Verkningsmekanismer, in vitro-studier

Flera verkningsmekanismer som kan leda till toxiska effekter av högt selenintag är beskrivna. Således anger en hypotes att selenets förmåga att ersätta svavel kan leda till toxiska effekter (79). Reaktionen med svavelbryggor i proteiner eller med SH-grupper kan också tänkas ha en hämmande effekt på enzymer eller strukturella proteiner (26). Vissa selenmetaboliters tendens att bilda redoxcykler har uppmärksamats på senare år och kan ha akut, cytotoxisk effekt (5).

4.2. Faktorer som påverkar toxiciteten

En rad faktorer som kan påverka både kinetiken och dynamiken, och därmed också toxiciteten, är kända. Så t.ex. är det visat att askorbinsyra kan kraftigt hämma upptaget av selenit hos människa (84). Tidigare administration av selen har visats öka utsöndringen av dimetylselenid hos råttor (48) och torde på så sätt påverka toxiciteten av t.ex. selenit. Djurstudier (65) och humanstudier (92) anger att unga djur är mer resistent mot Se-intoxikation och djurstudier visar att olikheter i metabolismen kan förklara denna skillnad (64). Djurstudier har också visat att proteinintaget och andra faktorer i kosten (37) samt temperaturen i omgivningen (87) påverkar selenotoxiciteten, men mekanismerna är här okända. Det är även känt att t.ex. tungmetaller binder selen. Detta torde leda till att både tungmetallen och selen "avgiftas" (37). I experimentella in vitro-system kan man visa att en rad faktorer påverkar biotransformationen (5).

4.3. Akuta förgiftningar

4.3.1. Oralt intag

Många selenföreningar är mycket toxiska. Akuta förgiftningstillstånd på människa finns beskrivna för flera selenföreningar. Tidigt publicerade fall gäller vanligen oralt intag av sk "gun blueing" eller preparat för fårskötsel (för sammanfattning se ref 37). En del av dessa förgiftningar har lett till dödsfall, och en så låg dos som ca 10-20 mg Se/kg kroppsvikt i form av selensyrilighet har satts i samband med ett dödsfall (67). I en annan händelse åt fem personer selenberikat djurfoder. Dosen beräknades till 1-5 mg Se/kg kroppsvikt (i form av selenit) och symtomen var illamående, kräkningar, magsmärtor och tremor (77).

Selentabletter som senare visade sig innehålla ca 27 mg Se (bland annat 25 mg natriumselenit) per tablett såldes över disk och tretton personer rapporterade ha blivit intoxikerade efter intag av en eller fler tabletter (32). Alla blev illamående, många fick kräkningar, nagelförändringar, hårförlust, trötthet och irritabilitet. Andra rapporterade symptom var magkramp, diarré, parestesier och vitlöksdoft (21).

Per oralt LD50 för t.ex. selenat, selenit, selenmetionin m.fl. ligger hos flera djurarter ofta under 10 mg/kg kroppsvikt. Andra selenföreningar som selensulfid är mindre akuttoxiska med LD50 på 138 mg/kg. Elementärt selen har ett LD50 på 6700 mg/kg (för mer detaljerad sammanfattning se ref 37).

4.3.2. Arbetsmiljörelaterat hudupptag

Ett förgiftningssituation med selensyrilighet är beskriven hos en galvaniseringsarbetare. Man antar att det huvudsakliga upptaget skedde via huden. Inom två veckor utvecklades en svår dermatit på armar och i ansikte, samt en hepatit med förfettning och nekroser (68).

4.3.3. Arbetsmiljörelaterat upptag via andningsvägar

Vid en brand i en likriktarfabrik blev 37 personer selenoxid-exponerade. Symtomen var "spasm" i luftrören, frossa, illamående, kräkningar, huvudvärk, feber och luftrörskatarr. I en del fall utvecklades kemisk lunginflammation (90).

Metallarbetare (5 av 25) har rapporterats bli förgiftade av selenväte som emitterades från en syrainnehållande etsvätska. Symtomen var kräkningar, diarré, yrsel och metallsmak. Luftkoncentrationen kan enligt författarna ha varit 0,2 - 1,5 ppm (9). Man citerar också en studie från 1937 som anger att 0,3 ppm selenväte gav luktbortfall (35).

Genom att hastigt blanda 450 l selensyra med kaustiksoda uppstod en kraftig temperaturhöjning och en explosionsartad utsvämning av selenhaltig vätska i en fabrikslokal. En person i lokalen drabbades av brännskador på huden, och avled 90 min senare av ett lungödem och ostabilt blodtryck. En vitlöksdoft noterades (73).

Djurexperimentatorer har drabbats av halsont och bronkit efter att ha gett hundar höga doser av selenit. Besvaren tillskrevs den dimetylselenid som hundarna utandades (54). Tillståndet har också beskrivits i andra sammanhang där personer har blivit exponerade för dimetylselenid, och benämnes ibland "rose cold" (31).

4.4. Kroniska förgiftningar

4.4.1. Oralt intag

Detaljerade studier över i första hand maximal ototoxic dos för människa finns publicerade från Kina och USA, där områden med hög selenhalt i jorden föreligger. I de kinesiska studierna rapporteras (93, 92) att i små byar i ett område med förekomst av selenos (kronisk selenförgiftning) var intaget (via födan) i genomsnitt 1,3 mg Se/dag (93). Man visar vidare att ett intag av 0,40 mg/dag kan anses vara ett säkert intag (92). Lägsta intag som gav symptom var 0,91 mg/dag. Detta intag torde ge en genomsnittlig blod-Se-koncentration av 1,054 mg/liter (92). Selenosdiagnosen baserades på hår- och nagel-förändringar, men man observerade t.ex. också ett sänkt värde av helblods-GSH bland de högexponerade och förlängda protrombinvärden. Någon korrelation mellan kliniska symptom och blod-Se kunde ej påvisas, men i en grupp på fem personer med långvariga symptom varierade blod-Se mellan 1,054 - 1,854 mg/liter. Diagnosen drabbade nästan undantagslöst vuxna personer och prevalensen ökade med åldern. Den genomsnittliga prevalensen var 23 %, men i åldersintervallet 51-70 år var

prevalensen 37 %. Någon förekomst av leverförändringar eller hjärtpåverkan rapporterades ej. Ej heller förekom några uppgifter om teratogenicitet (92).

I en amerikansk studie, som gäller en symtomfri population, varierade intaget (via födan) mellan 0,068 - 0,72 mg/dag (47). Blod-Se varierade mellan 0,18 - 0,67 mg/kg och urinutsöndringen mellan 0,024 - 0,55 mg/liter. I denna population sågs en korrelation mellan alanin aminotransferas i serum (ALT) och selenintag, men ALT-värdena varierade inom normalgränserna (47).

I en tidigare studie av invånare i selenrika områden i Kina rapporterades att ett intag av i genomsnitt 5 mg/dag via födan gav en morbiditet på 49 % av selenos (91). Hårförlust och nagelförändringar var vanliga symptom, men även neurologiska och gastrointestinala symptom förekom (91). Anemi bland invånare i selenrika områden har rapporterats i ytterligare en annan studie från Kina (92).

4.4.2. Arbetsmiljörelaterat upptag

Koppararbetare (n=29-31; copper refinery) undersöktes före, under och efter ett 10 veckors exponeringsuppehåll och jämfördes med kontroller (n=150; sjukhusanställda, kontorsanställda mm). Studien genomfördes 1986. Vid första undersökningstillfället skall selennivåer ha legat över gällande TLV (0,2 mg Se/m³), men några mätvärden finns ej i rapporten. Även tellurnivån skall ha legat över gälland TLV. Urinutsöndringen av Se var 0,083±0,03 mmol/mol kreatinin (0,090±0,048 mg/liter) under exponering, men 0,056±0,017 mmol/mol kreatinin (0,077±0,034 mg/liter) efter exponeringsuppehållet. Någon skattning av exponeringen gjordes ej, men urinvärdena anger en lägre utsöndring än i andra selenosmaterial (92, 91). Arbetarna rapporterade mer näs- och ögon-irritation, matsmältningsproblem, magsmärter och trötthet än kontroller. Även en vitlöksdoft var besvärande ur social synpunkt, och observerades hos 52 % vid ett undersökningstillfälle. Bland laboratorievärden påvisades ett lågt Hb för exponeringsuppehållet. 32 % var anemiska. Genomsnittsvärdet för Hb steg under exponeringsuppehållet. Vidare visades att Hb var inverst korrelerat till Se-nivån i urin (34).

I en fallrapport från 1986 beskrivs vitlöksdoftande andedrätt, gastrointestinala problem, caries, konjunktivit och nageldeformering efter exponering för väteselenidgas. Exponeringen skedde i ett elektriskt forskningslab och var förknippad med en kvävande känsla. Exponering förekom åtminstone en gång i veckan under ett år (1).

I en studie från 1947 (9) beskrivs kliniska effekter av att selensyrighet sattes till ett etsande bläck. Efter en månad klagade 5 av 25 arbetare över tilltagande besvär. Dessa bestod i illamående, kräkningar, metallsmak, yrsel och trötthet. Även andra arbetare angav besvär vid förfrågan. En doft av väteselenid kändes och luftanalyser antydde att nivån låg under 0,2 ppm eller 0,66 mg/m³. Vid enstaka tillfällen blev doften outhärdlig, vilket antyder en nivå på 5 mg/m³. Urinutsöndringen var 0,06 mg/liter i genomsnitt (9).

Lokala effekter av luftburen selen har också rapporterats vid yrkesmässig hantering. Slemhinnorna på ögonlocken blir missfärgade och uppsvullna och tillståndet kallas "pink eye". Det har beskrivits i samband med selenoxid-exponering (28).

Verksamhet som resulterar i sänkta Se-nivåer i blod finns också studerade. I en studie av kolkraftverksarbetare (n=49) och gummiarbetare (n=50) från 1987

påvisades minskade blodnivåer jämfört med kontroller (n=58; studenter, kontorsanställda och jordbrukare) (95). I en liknande studie av delvis samma författare påvisades minskade Se-nivåer och minskad GSH-peroxidas-aktivitet i röda blodkroppar hos oljeraffinaderiarbetare (30).

I en japansk studie från 1990 jämfördes 47 subjektivt friska arbetare på kemisk industri med 107 friska kontrollpersoner, som ej var industrianställda. De 47 arbetade med "aromatisk nitroaminer", och hade förhöjda methemoglobinvärden. De hade dessutom sänkta Se-värden i blodplasma och i röda blodkroppar, samt en minskad GSH-peroxidas-aktivitet. En kostanalys angav ett likartat intag av Se mellan grupperna (94).

5. ORGANEFFEKTER

5.1. Effekt på hud och slemhinnor

En galvaniseringsarbetare, som exponerades för selensyrighet, huvudsakligen via huden, utvecklade inom loppet av två veckor en svårartad irritativ dermatit i ansiktet och på armar. Han utvecklade också en hepatit med förfettnin och nekroser (68).

Allergiskt kontakteksem har beskrivits på en laboratorieassistent som preparerade medier för cellkulturer. Till en början var eksemet lokaliserat till huden mellan fingrarna, men kom med tiden att omfatta händer, ansikte och nacke. Patienten fick också två astmaattacker. Hon hade positiv reaktion för selenit i lapptest. (74).

Dermatit har också beskrivits hos 4 selenit-exponerade glasarbetare. Allergiskt kontakteksem diagnostiserades hos två av dessa. Vid lapptest användes både barium-selenit och natriumselenit. Konjunktivit förelåg också (69).

Selenoxidexponering har beskrivits ge missfärgade och svullna ögonlock ("pink eye") (28). I flera andra studier (se ovan) beskrivs näs- och ögon-irritation som delar av en mer omfattande symptomatologi.

5.2. Effekt på andningsorgan

Andningsorganen är involverade i alla rapporter som rör akuta förgiftningar hos människa och som har kunnat relateras till arbetsmiljön. Således har exponeringar för selenoxid (90), selensyra? (73) och dimetylselenid (54) rapporterats ge olika typer av luftvägssymtom. Tillstånden beskrivs som lufttråskatarr, kemisk lunginflammation, lungödem och "rose cold". Kvävningsskänsla har beskrivits för väteselenid (1).

"Rose cold" är ett tillstånd som karakteriseras av hosta, halsont, ökad slemproduktion i näsan och bronkit och det har föreslagits vara en konsekvens av utsöndrad dimetylselenid (16). Utsöndringen av dimetylselenid är i första hand förknippad med ett kroniskt högt intag av selen (16) men symptom liknade de som beskrivs för rose cold finns ej relaterade till selenos i t.ex. en kinesisk studie (91).

Allergiskt kontakteksem har beskrivits på en laboratorieassistent som preparerade medier för cellkulturer. Patienten fick med tiden också två astma-attacker. Hon hade positiv reaktion för selenit i lapptest (74).

5.3. Effekt på lever

En galvaniseringsarbetare, som exponerades huvudsakligen via huden, utvecklade inom loppet av två veckor en svårartad irriterande dermatit i ansiktet och på armar. Han utvecklade också en hepatit med förfetning och nekroser (68). I en annan fallrapport beskrivs en lättare leverpåverkan efter intag av selenat (13). Dessa fallrapporter torde vara de enda som beskriver leverpåverkan på människa. På försöksdjur är leverpåverkan ett mer påtagligt inslag i den toxikologiska bilden (37). I studier av populationer som lever i selenrika områden, och som har ett kroniskt högt intag av selen via födan, har en korrelation mellan ALT-värden och selenintag observerats, samt en förlängd protrombintid (47, 92). Det visades dock ej att dessa förändringar speglade en leverpåverkan.

5.4. Effekt på njurar

Inga rapporter påträffade.

5.5. Effekt på magtarmkanal

Påverkan på magtarmkanalen i form av illamående, kräkningar, magsmärtor eller diarré mm torde höra till de vanligast beskrivna effekterna av selenförgiftning. Vid såväl akuta förgiftningar via oralt intag eller via inandning, som vid kronisk oral eller arbetsmiljörelaterad förgiftning (32, 21, 91, 1). En så låg dos som 25 mg natriumselenit har uppgivits ge akuta symptom vid engångsintag. Vid kroniskt intag via födan har 5mg Se/dag givit gastrointestinala symptom.

5.6. Effekt på blod och blodbildande organ

Sänkta GSH-nivåer, ökad protrombin-tid och ökad mängd vita blodkroppar hos personer som lever i selenrika områden har rapporterats (92). De båda förstnämnda effekterna sattes i samband med ett dagligt intag av 0,85 mg Se (92). Anemi har satts i samband med yrkesmässig selenexponering (34). Något exponeringsmått finns ej angivet, men den genomsnittliga urinutsöndringen var 0,09 mg Se/liter (34). Anemi har även inducerats på råttor (92).

5.7. Effekt på centrala nervsystemet

Neurologiska effekter finns beskrivna vid såväl akuta som kroniska förgiftningar. Irritabilitet, trötthet, yrsel och huvudvärk hör till de symptom som kan betraktas som centralnervöst betingade. Irritabilitet beskrevs vid intag av en eller flera selentabletter som innehöll 27 mg Se (32). Irritabiliteten har även noterats hos försöksdjur som fått höga doser Se (37). På boskap i selenrika områden har blindhet och förlamningar beskrivits (37).

5.8. Effekt på perifera nervsystemet

Neurologiska effekter finns beskrivna vid såväl akuta som kroniska förgiftningar. Tremor och parestesier finns beskrivna vid akuta förgiftningar. Doseerna har varierat mellan 27 mg Se till 1 - 5 mg/kg kroppsvikt (32, 21). Parestesier och förlamningar har påvisats vid kronisk förgiftning med ett intag av 5 mg Se/dag (91).

5.9. Effekter på hår och naglar

I många studier används nagelförändringar eller hår- och nagel-förändringar som diagnostiskt kriterium. Håravfall är beskrivet vid såväl akuta som kroniska förgiftningar. Även missfärgning av hår är beskrivet, liksom förekomst av sprött hår eller torrt hår (21, 91). Nagelförändringarna förekommer i subakuta och kroniska fall. De varierar från lätta förändringar med åsbildningar, och vita områden vid nagelbasen, till mer avancerade lesioner med nagelavfall (92, 91, 12). Hår- och nagel-förändringar har beskrivits vid ett intag av 0,9 mg Se/dag under lång tid (92, 91).

5.10. Effekter på hormonella system

Ett nära samband mellan Se-halt och Hg-halt har påvisats i hypofys tagen från avliden tandvårdspersonal. I något fall gjordes mätningen långt efter exponeringen för Hg upphörde, varför halterna indikerar en stabil lagring i hypofysen (63).

Hämmande tillväxt är en vanlig effekt på djur i t.ex. långtidsförsök där selen givits i förhållandevis höga doser. Så t.ex. har det visats att selenit (givet som 5 mg Se/kg föda) ger viktsreduktion efter 3 veckor, och mer effektivt än t.ex. S-metionin (52). I ett försök att förklara denna reduktion har man studerat effekterna av 15 mg selenit/liter dricksvatten på tillväxthormon (GH) och somatomedin C. Det visades att stimulerad GH-sekretion minskade i Se-behandlade råttor. Det visades också att somatomedin C-nivån i plasma sänktes i Se-behandlade råttor (85). En ofullständigt publicerad studie anger att 0,25 mg Se (givet som organiskt selen) skulle påverka somatomedin C-nivåer i serum, men detta har ej kunnat bekräftas i den ovan citerade amerikanska studien (47).

5.11. Effekter på reproduktionsorgan

I en 240-dagars studie på råttor har man visat att 16 ppm selenit i drikvattnet har degenerativa effekter på testis. Ödem, oligospermi, minskning av tubulär storlek, samt ensymförändringar observerades (59).

5.12. Effekter på öga

Selenit (0,02-0,03 mmol Se/kg kroppsvikt givet subkutant) framkallar katarakt på 10-14 dagar gamla råttor. Metoden används som modell för kataraktstudier och en förhållandevis välkarakteriserad molekylär förklaring till uppkomsten av katarakt föreligger (76).

5.13. Effekter på luktsinne

Selenväte, som har en mycket kväljande lukt, anges i en studie från 1937 snabbt ge luktbortfall vid 1 mg/m³ (0,3 ppm) (17).

6. IMMUNOTOXICITET OCH ALLERGIER

Allergiskt kontakteksem har beskrivits på en laboratorieassistent som preparerade medier för cellkulturer. Till en början var eksemet lokaliserat till huden mellan fingrarna, men kom med tiden att omfatta händer, ansikte och nacke. Patienten fick också två astmaattacker. Hon hade positiv reaktion för selenit i lapptest (74).

Dermatit har också beskrivits hos 4 selenit-exponerade glasarbetare. Allergiskt kontakteksem diagnostiserades hos två av dessa. Vid "patch test" användes både barium-selenit och natriumselenit. Konjunktivit förelåg också (69).

Effekten av selen i fysiologiska och subfysiologiska doser på immunsystemet har studerats på försöksdjur och i in vitro-system relativt livligt, medan eventuella toxiska effekter av selen på immunsystemet är mer sparsamt studerat. I en nyligen publicerad studie visades att selenometionin (2,2 mg Se/liter dricksvatten), men ej selenit (3,5 mg Se/liter dricksvatten), gav en försämrad tuberkulin-respons (delayed-type of hypersensitivity). Selenometionin påverkade också serum-ALT i den använda dosen (19).

I en tidigare studie på råttor visades att 5 mg Se/kg föda (givet som selenit) hämmade fördröjd hypersensitivitet och antikroppsproduktion. Vid lägre doser blev aktiviteten bland "natural killer cells" förhöjd (44).

7. MUTAGENICITET, GENOTOXICITET

Flera selenföreningar, inkluderande selenit, selenat, selenid och selencystein liksom selensulfid (83) har visats vara mutagena och genotoxiska i flera olika in vitro tester. Positiva utslag har erhållits i Ames Salmonella test, systerkromatid utbyten i V79 celler, DNA reparation i humana fibroblaster m.fl. olika tester. Även in vivo tester har givit positiva utslag som t.ex. systerkromatidutbyten och kromosomabberationer i benmärgs celler från Kinesisk hamster som injicerats intraperitonealt med doserna 3, 4 eller 6 mg Se/kg (dvs doser nära LD50). Generellt kan sägas att biotransformationen av selenföreningar tycks vara en viktig faktor för uppkomsten av reaktiva metaboliter eller föreningar som kan skada DNA och att selenets toxicitet medför att den DNA skadande och mutagena effekten vanligtvis kan ses bara inom ett snävt dosintervall (för en översikt se 37, 75). Senare publikationer kan sägas ha konfirmerat dessa iakttagelser och positivt utslag för selenit har nu även erhållits i bl.a. jäst (3). I en studie på råttor visades att en intravenös injektion av Na₂SeO₃, i doser upp till 6 mg/kg x 2 doser med 24 timmars mellanrum, inte gav någon signifikant ökning av onormala metafaser i lymfocyter, men att motsvarande behandling med 5 mg/kg x 2 doser intravenöst, gav en signifikant ökning av onormala metafaser i benmärg (60).

En studie, som publicerades 1988, antyder att uppkomsten av reaktiva syremetaboliter är orsaken till selenitens mutagenicitet och toxicitet i Salmonella

typhimurium (45). Tidigare har även selenintermediärer som selenid och selensulfid föreslagits ligga bakom den mutagena effekten av selenföreningar som selenit, selenat och selenid, liksom för selencystein (88). I en annan studie där humana fibroblaster användes drog man slutsatsen att den uppkomna DNA-skadan i dessa celler inte uppkommit genom en produktion av fria syreradikaler (78). Andra effekter, som t.ex. hämningen av DNA polymeras (25, 27) kan också tänkas vara av betydelse för den genotoxiska och mutagena verkan av selen.

Man bör också notera att det finns flera publicerade rapporter om att selen även har antimutagena egenskaper, men då vid mer fysiologiska koncentrationer (för en översikt se ref. 75).

8. CARCINOGENICITET

8.1. Humanstudier

En rad studier av selenets eventuella förmåga att motverka carcinogen effekt har publicerats (se sammanfattning i ref 23). Någon studie som avhandlar eventuell carcinogen effekt på människa har ej påträffats.

8.2. Djurstudier

Släktskapet med arsenik gjorde att frågan om selenets eventuella carcinogena potential tidigt studerades, och en del positiva studier föreligger (37, 20). Seleninnehållande föda (från selenrika marker) eller selenat kunde på så sätt sammankopplas med en carcinogen respons. Dessa kan emellertid ifrågasättas av olika skäl, och flera negativa studier har publicerats (37). I många studier har man visat att selen (selenit mm) i måttligt höga doser motverkar canceruppkomst orsakad av kända carcinogener (37).

En speciell selenförening, selensulfid, har dock i en väl kontrollerad NTP-studie visats ge hepatocellulär cancer hos han- och hon-råttor (F344), samt hos hon-möss (B6C3F1). Dessutom påvisades en överfrekvens av lungcancer hos hon-möss (58). Doserna var 3 och 15 mg/kg kroppsvikt/dag för råttor, och 20 och 100 mg/kg kroppsvikt/dag för mus. Dessa doser gavs med gavage 7 dagar i veckan under 103 veckor. Kontrollgrupper och experimentgrupper innehöll 50 djur vardera. Överfrekvens av cancer noterades för högdosgrupperna. Förutom den carcinogena effekten noterades en viktsminskning i högdosgrupperna (58). I en utvärdering av EPA har man betraktat selensulfid som en distinkt förening, och gjort bedömningen att generaliseringar till andra selenföreningar som selenit eller selenat ej kan göras (20).

I en parallell studie med dermal applikation av selensulfid påvisades ingen carcinogen effekt på ICR-möss (57).

Selen och selenföreningar har bedömts som ej klassningsbara (grupp 3) med avseende på IARC's kriterier för human carcinogenes (38).

9. REPRODUKTIONSTOXIKOLOGI

I en studie från selenrika områden i Kina noterades att missbildade kycklingar förekom, men ej missbildade barn (92). Någon jämförelse av intagen mängd Se angavs dock ej. Denna observation är i samklang med tidigare publicerade epidemiologiska data, som ej visat korrelation mellan anencephali eller mortalitet beroende på missbildningar och Se-intag via dricksvattnet (18, 41).

I en 240-dagars studie på råttor har man visat att 16 ppm selenit i dricksvattnet har degenerativa effekter på testis. Ödem, oligospermi, minskning av tubulär storlek, samt ensymförändringar observerades (59).

I en teratogenicitetsstudie på hamster gavs selenit, selenat och L-selenmetionin via olika administrationsätt och i doser varierande från 0,011 - 0,110 mmol/kg kroppsvikt. Missbildningar, mestadels encephalocoele, observerades efter oral eller intravenös tillförsel av selenat eller selenit, men de högre doserna orsakade också toxicitet såsom viktsförlust bland mödrarna. Selenmetionin orsakade liknande effekter på embryon vid endosadministration oralt, men ej vid övriga administrationsätt. Generellt gäller att kalkylerade LD50 för mödrarna var lika med eller mindre än ED50 för teratogenicitet, och författarna konkluderar att bedömningen av selenets eventuella teratogen effekt omintetgjordes av allmänna toxiska effekter (22).

I en teratogenicitetsstudie på långsvansad macaque (*Macaca fascicularis*) gavs L-selenmetionin via intubation i magsäcken. Dosererna var 0,025, 0,150 och 0,300 mg Se/kg kroppsvikt och dag i 30 dagar. Antalet apor var 10 i varje dosgrupp. De båda högre doserna gav toxiska effekter i form av anorexi, kräkningar och en minskad kroppsvikt jämfört med kontrollen. Dödsfall bland mödrarna inträffade också. Tre dödsfall bland avkomman i högsta dosgruppen påvisades, liksom ett tillväxthämmat foster i den lägsta dosgruppen. Bland foster obducerade på graviditetsdag 100 påvisades ingen säkerställd effekt i någon av dosgrupperna. Författarna konkluderar att avkomman inte var känsligare än mödrarna för selenmetionin. De anser vidare att närmare studier av distribution och placenta-transport är nödvändiga för bedömning av risken för humana foster (82).

Tidigare publicerade studier av teratogen effekt på laboratoriedäggdjur har också väsentligen varit negativa (33, 61).

Fåglar tycks vara mer känsliga för påverkan på reproduktionen än däggdjur, och detta kan möjligen bero på ackumuleringen av Se i ägg. Observationerna på höns (som nämndes ovan) styrks av tidiga studier och i Kalifornien (Kesterton) har man uppmätt Se-halter i näringskedjor (4-8 mg Se/kg som selenmetionin) som kan antas försämra reproduktionen för sjöfågel (35).

10. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

10.1. Effekt av korttidsexponering

Under någorlunda väl kontrollerade betingelser har en engångsdos på ca 27 mg Se (till stor del i form av selenit) visats ge toxiska effekter i form av illamående.

Elva dagars dagligt intag av ca 27 mg Se (till stor del i form av selenit, men intaget tillsammans med stora mängder vitamin C, ref 12) har visats ge hårfall. Även neurologiska effekter har noterats efter intag av ett fåtal 27 mg-doser. Illamående var det vanligaste symtomet, vitlöksdoft förekom ibland.

Vid ett intag av 1-5 mg Se/kg kroppsvikt (som selenit) blev 5 av 5 illamående, kräktes och fick tremor.

En dos på ca 1000 mg Se (i form av selenit) har associerats med ett dödsfall (suicid).

Olycksfall inom industrin, med okontrollerade plötsliga utsläpp, har associerats med dödsfall eller påverkan av framför allt luftvägarna.

10.2. Effekter av långtidsexponering

Vid yrkesmässig exponering, som kan ha legat över gällande TLV (0,2 mg Se/m³) och som resulterade i en höjning av selenutsöndringen från 0,077 till 0,090 mg Se/liter urin, noterades vitlöksdoft hos 52 %. Vid denna exponering påvisades också anemi och 32 % var anemiska. Även tellumivån skall ha legat över gälland TLV.

Ett dagligt intag av ca 1 mg Se (i form av selenit) under ett år har givit nagelförändringar på människa.

Ett dagligt intag av 0,4 mg Se via födan från selenrika jordar (och en daglig utsöndring av 0,173 mg i urinen) kan under åtminstone vissa omständigheter antas vara säkert. Ett dagligt intag av 0,85 - 0,91 mg Se i föda från selenrika jordar har visats ge nagelförändringar och hårfall, samt blodförändringar som kan tyda på leverpåverkan. Ej säkerställda data antyder att leverpåverkan skulle kunna uppstå vid ett lägre kroniskt intag via födan än det som ger nagelförändringar. Vid en genomsnittlig konsumtion av 1,3 mg Se drabbades ca 25 % av befolkningen. Vitlöksdoft tycks vara ett mer pålitligt tecken på kronisk selenförgiftning än på akut förgiftning.

Ett dagligt intag av 5 mg Se i föda från selenrika jordar har visats ge nagelförändringar, hårfall och neurologiska effekter på människa. 49 % drabbades av symptom.

Eventuella teratogena effekter på däggdjur kan ej särskiljas från allmänna toxiska effekter.

En speciell förening av selen, selensulfid, har visats vara carcinogen i högdosen på råttor och mus.

11. FÖRSKNINGSBEHOV

Fallrapport antyder att selenväte kan emmiteras i viss industri eller i laboratorier i sådana mängder att besvär uppstår. Mer presicerade exponeringsdata vore av stort värde.

En väldokumenterad studie anger att relativt små ökningar av urinutsöndringen, som ej kunnat relateras till anemi hos andra grupper, hos koppararbetare är förenat med t.ex. anemi. En interaktion med tellur är möjlig och skulle kunna studeras experimentellt, men bättre exponeringsdata och belysning av orsakssamband vore av värde.

Jämförande studier mellan människa och försöksdjur när det gäller placenta-transport skulle vara av värde för bedömning av risken för humana foster vid selenexponering.

Selensulfid hör till de mest potenta carcinogenerna testade i NTP och har visats vara genotoxisk. En närmare utvärdering av dess genotoxiska och carcinogena mekanism vore av värde.

12. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Intag av selen som en naturligt förekommande komponent i födan torde vara den mest påtagliga riskfaktorn för människa i några områden i världen. Dos-effekt- och dos-respons-samband är här relativt väl klarlagda. Olycksfall med kosttillskott finns också rapporterat och även här kan dos-effekt- och dos-respons-samband anges.

I arbetsmiljösammanhang framstår selenytlighet som en riskfaktor för människa framför allt vid olycksfall. Upptag via hud och lungor kan ge toxiska effekter. Selenväteupptag via andningsvägarna framstår som en riskfaktor under mer normala förhållanden, men dess motbudande lukt kan initialt ha en skyddande funktion (luktbortfall finns beskrivet). Dos-effekt- och dos-respons-samband är dåligt karakteriserade, snarast på grund av bristande nivåangivelser.

Vid korttidsexponering framstår mag-tarm-besvär som kritisk effekt. Vid långtids-exponering via födan framstår nagelförändringar som kritisk effekt. Vissa selen-föreningar har visats ge upphov till allergiska hudreaktioner. Selensulfid har visats vara carcinogen i högdosen på råtta och mus.

13. SAMMANFATTNING

Per Garberg och Johan Högborg. Selen 103. Nordiska Expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1992:35, sid 1-26.

En kritisk genomgång av litteraturen som underlag för fastställande av yrkeshygieniskt gränsvärde för selen har gjorts. I arbetsmiljösammanhang framstår selenytlighet som en riskfaktor framförallt vid olycksfall. Upptag via hud och lungor kan ge toxiska effekter. Selenväteupptag via andningsvägarna framstår som en riskfaktor under mer normala förhållanden. Dos-effekt- och dos-respons-samband är dåligt karakteriserade, snarast på grund av bristande nivåangivelser. När det gäller intag av selen via kosten är däremot dos-effekt- och dos-respons-sambanden relativt väl klarlagda. Vid korttidsexponering framstår mag-tarm-besvär som kritisk effekt. Vid långtidsexponering via födan framstår nagelförändringar som kritisk effekt. Vissa selenföreningar har visats ge upphov till allergiska hudreaktioner. Selensulfid har visats vara carcinogen i högdosen på råtta och mus.

Nyckelord: Selen, exponering, gränsvärde, upptag, distribution, biotransformation, eliminerings, toxicitet.

14. SUMMARY

Per Garberg and Johan Högborg. Selenium 103. The Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1992:35, pp 1-26.

A critical survey of the literature to be used for the establishment of occupational exposure limit values has been performed. Selenious acid can be considered to be an occupational risk factor especially in connection with accidents. Exposure through skin and respiratory tract can give toxic effects. Hydrogenselenide exposure through the respiratory tract can be considered to be a risk factor during more normal conditions. Dose-effect and dose-response relationships are not well characterized, mainly due to lack of data on exposure levels. In connection with exposure to selenium via the diet, dose-effect and dose-response relationships are relatively well characterized. The gastrointestinal tract is considered the critical effect after short term exposure and nail malformations after chronic exposure to selenium in the diet. Some selenium compounds induce allergic responses in the skin. Selenium sulfide has been shown to be a carcinogen at the highest dose level in both rat and mice.

Keywords: Selenium, exposure, uptake, distribution, biotransformation, excretion, toxicity, occupational exposure limits.

15. REFERENSER

1. Alderman LC, Bergin JJ. Hydrogen Selenide Poisoning: An Illustrative Case with Review of the Literature. *Arch Environ Health* 41 (1986) 354-358.
2. Alfthan G, Aro A, Arvilommi H, Huttunen JK. Selenium metabolism and platelet glutathione peroxidase activity in healthy Finnish men: effects of selenium yeast, selenite, and selenate. *Am J Clin Nutr* 53 (1991) 120-125.
3. Anjaria KB, Madhvanath U. Genotoxicity of selenite in diploide yeast, *Mut Res* 204 (1988) 605-614.
4. Anundi I, Högberg J, Ståhl A. Absorption of selenite in the rat small intestine; interactions with glutathione, *Acta Pharmacol Toxicol* 54 (1984) 273-277.
5. Anundi I, Ståhl A, Högberg J. Effects of selenite on O₂ consumption, glutathione oxidation and NADPH levels in isolated hepatocytes and the role of redox changes in selenite toxicity. *Chem Biol Interactions* 50 (1984) 277-288.
6. Ardüser F, Wolfram S, Scharrer E, Schneider B. Transport of selenate and selenite across the brush border membrane of rat and sheep small intestine, *Biol Trace Element Res* 9 (1986) 281-290.
7. Behne D, Hilmert H, Scheid S, Gessner H, Elger W. Evidence for specific selenium target tissues and new biologically important selenoproteins, *Biochim Biophys Acta* 966 (1988) 12-21.
8. Behne D, Kyriakopoulos A, Scheid S, Gessner H. Effects of chemical form and dosage on the incorporation of selenium into tissue proteins in rats, *J Nutr.* 121 (1991) 806-814.
9. Buchan RF. Industrial selenosis. *Occup Med* 3 (1947) 439-456.
10. Burk RF. Protection against free radical injury by selenoenzymes, *Pharmac Ther* 45 (1990) 383-385.
11. Burk RF. Molecular biology of selenium with implications for its metabolism, *FASEB J* 5 (1991) 2274-2279.
12. Centers for disease control. Selenium intoxication *MMWR* 33 (1984) 157-158.
13. Civil IDS and McDonald MJA. Acute selenium poisoning: Case report *New Zealand Med J.* 87 (1978) 354-356.
14. Davidson WB, McMurray CH. ⁷⁵Selenium-labeled sheep plasma: The time course of changes in ⁷⁵Selenium distribution, *J Inorg Biochem* 34 (1988) 1-9.
15. Deagen JT, Beilstein MA, Whanger PD. Chemical forms of selenium in selenium containing proteins from human plasma, *J Inorg Biochem* 41 (1991) 261-268.
16. Diskin CJ, Tommasso CL, Alper JC, Glaser ML, Fliegel SE. Long-term selenium exposure. *Arch Intern Med* 139 (1979) 824-826.
17. Dudley HC, Miller JW. Toxicology of selenium: IV. Effects of exposure to hydrogen selenide. *Pub Health Rep* 52 (1937) 1217.
18. Elwood JM, Coldman AJ. Water composition in the etiology of anencephalus. *Am J Epidemiol* 113 (1981) 681-690.
19. Fairbrother A, Fowles J. Subchronic Effects of Sodium Selenite and Selenomethionine on Several Immune-Functions in Mallards. *Arch Environ Contam Toxicol* 19 (1990) 836-844.
20. Fan AM. The carcinogenic Potential of Cadmium, Arsenic, and Selenium and the Associated Public Health and Regulatory Implications. *J Toxicol Sci* 15, suppl 4 (1990) 162-175.
21. Fan AM, Kizer KW. Selenium. Nutritional, Toxicologic and Clinical Aspects. *The Western J of Med* 153 No 2 (1990) 160-167.
22. Ferm VH, Hanlon DP, Willhite CC, Choy WN, Book SA. Embryotoxicity and dose-response relationships of selenium in hamsters. *Reproductive Toxicology* 4 (1990) 183-190.
23. Fishbein L. Review Article. Perspectives in metal carcinogenesis. I. Selenium. *Arch Geschwulstforsch* 56 (1986) 53-78.
24. Foster SJ, Kraus RJ, Ganther HE. The metabolism of selenomethionine, Se-methylselenocysteine, their selenonium derivatives, and trimethylselenonium in the rat, *Arch Biochem Biophys* 251 (1986) 77-86.
25. Frenkel GD. Effects of sodium selenite and selenate on DNA and RNA synthesis in vitro, *Toxicol Lett* 25 (1985) 219-223.
26. Frenkel GD, Falvey D. Evidence for the involvement of sulfhydryl compounds in the inhibition of cellular DNA synthesis by selenite. *Mol Pharmacol* 34 (1988) 112-116.
27. Frenkel GD, Walcott A, Middleton C. Inhibition of RNA and DNA polymerases by the product of the reaction of selenite with sulfhydryl compounds, *Mol Pharmacol* 31 (1987) 112-116.
28. Glover JR. Selenium and its industrial toxicology. *Ind Med* 39 (1970) 50-54.
29. Glover JR. Selenium in human urine: A tentative maximum allowable concentration for industrial and rural populations. *Ann Occup Hyg* 10 (1967) 3-14.
30. Gromadzinska J, Wasowicz W, Sklodowska M. Glutathionperoxidaseaktivität, Selen- und Lipidperoxidkonzentration im Blut bei Beschäftigten einer Erdölraffinerie. *Z gesamt Hyg* 34 (1988) 190-191.
31. Hamilton A. Industrial poisons in the United States. Macmillan Co. (1925) pp. 303-304
32. Helzlsouer K, Jacobs R, Morris S. Acute selenium intoxication in the United States. *Fed Proc* 44 (1985) p 1670 (abstract)
33. Holmberg RE, Ferm VH. Interrelationships of Selenium, Cadmium, and Arsenic in Mammalian Teratogenesis. *Arch Environ Health* 18 (1969) 873-877.
34. Holness DL, Taraschuk IG, Nethercott JR. Health Status of Copper Refinery Workers with Specific Reference to Selenium Exposure. *Arch Environ Health* 44 (1989) 291-297.
35. Hothem RL, Ohlendorf HM. Contaminants in food and aquatic birds at Kesterson Reservoir, California 1985. *Arch Environ Contam Toxicol* 18 (1989) 773-786.
36. Hsieh HS, Ganther HE. Biosynthesis of dimethyl selenite from sodium selenite in rat liver and kidney cell-free systems, *Biochim Biophys Acta.* 497 (1977) 205-217.
37. Högberg J, Alexander J. Selenium in Handbook on the toxicology of metals 2nd edition, (Friberg, Nordberg and Vouk, eds) Elsevier Science Publishers BV (1986) pp 483-520.
38. IARC monographs, Supplement 7 (1987)
39. Ip C. Differential effect of dietary methionine on the biopotency of selenomethionine and selenite in cancer chemoprevention, *J Natl Cancer Inst* 80 (1988) 258-262.
40. IPCS, Environmental Health Criteria No 58, Selenium, World Health Organization, Geneva (1987).
41. Jaffe WG, Velez F. Selenium intake and congenital malformations in humans. *Arch Latinoam Nutr* 23 (1973) 514-516.
42. Janghorbani M, Rockway S, Mooers, CS, Roberts EM, Ting B TG, Sitrin MD. Effect of chronic selenite supplementation on selenium excretion and organ accumulation in rats, *J Nutr* 120 (1990) 274-279.
43. Johansson B. Exponeringsmätning av selenföreningar i luften i ett smältverk och bestämning av selenhalter i blod och urin. Arbetsmiljöfondens sammanfattingar 1066 (1987).
44. Koller LD, Exon JH, Talcott PA, Osborne CA, Henningsen GM. Immune response in rats supplemented with selenium *Clin Exp Immunol* 63 (1986) 570-576.
45. Kramer GF, Ames BN. Mechanisms of mutagenicity and toxicity of sodium selenite (Na₂SeO₃) in *Salmonella typhimurium*, *Mutat Res* 201 (1988) 169-180.
46. Kumpulainen J, Salmenperä L, Siimes MA, Koivistoinen P, Perheentupa J. Selenium status of exclusively breast-fed infants as influenced by maternal organic or inorganic selenium supplementation, *Am J Clin Nutr.* 42 (1985) 829-835.

47. Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, Howe SM, Veillon C, McAdam PA, Patterson KY, Holden JM, Stampfer MJ, Morris JS, Willett WC. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am J Clin Nutr* 53 (1991) 1288-1294.
48. Magos L, Tandon SK, Webb M, Snowden R. The effect of treatment with selenite before and after the administration of (⁷⁵Se)selenite on the exhalation of (⁷⁵Se)dimethylselenide. *Toxicol Lett* 36 (1987) 167-172.
49. Mangels AR, Moser-Veillon PB, Patterson KY, Veillon C. Selenium utilization during human lactation by use of stable-isotope tracers. *Am J Clin Nutr* 52 (1990) 621-627.
50. Martin RF, Janghorbani M, Young VR. Experimental selenium restriction in healthy adult humans: changes in selenium metabolism studied with stable-isotope methodology. *Am J Clin Nutr* 49 (1989) 854-861.
51. Martin RF, Young VR, Blumberg J, Janghorbani M. Ascorbic acid-selenite interactions in humans studied with an oral dose of ⁷⁴SeO₃²⁻. *Am J Clin Nutr* 49 (1989) 862-869.
52. McAdam PA, Levander OA. Chronic toxicity and retention of dietary selenium fed to rats as D- or L-selenomethionine, selenite, or selenate. *Nutr Res* 7 (1987) 601-610.
53. Medinsky MA, Cuddihy RG, Griffith WC, Weissman SH, McClellan RO. Projected Uptake and Toxicity of Selenium Compounds from the Environment. *Environ Res* 36 (1985) 181-192.
54. Motley HL, Ellis MM. Acute sore throats following exposure to selenium *JAMA* 109 (1937) 1718-1719.
55. Motsenbocker MA, Tappel AL. A selenocysteine-containing selenium-transport protein in rat plasma. *Biochim Biophys Acta* 719 (1982) 147-153.
56. Mozier NM, McConnel KP, Hoffman JL. S-Adenosyl-L-methionine: Thioether S-methyltransferase, a new enzyme in sulfur and selenium metabolism. *J Biol Chem* 263 (1988) 4527-4531.
57. National Cancer Institute Carcinogenesis. Bioassay of selenium sulfide (Dermal Study) for possible carcinogenicity. Technical Report Series No 97 NTP No 80-18 (1980).
58. National Cancer Institute Carcinogenesis. Bioassay of selenium sulfide (Gavage) for possible carcinogenicity. Technical Report Eries No 194 NTP 80-17 (1980).
59. Nebbia C, Brando C, Burdino E, Rasero R, Valenza F, Arisio R, Ugazio G. Effects of the chronic administration of sodium selenite on rat testes. *Res Comm in Chem Pathol Pharmacol* 58 (1987) 183-197.
60. Newton MF, Lilly LJ. Tissue-specific clastogenic effects of chromium and selenium salts in vivo. *Mutat Res* 169 (1986) 61-69.
61. Nobunaga T, Satoh H, Suzuki T. Effects of Sodium Selenite on Methylmercury Embryotoxicity and Teratogenicity in Mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 47 (1979) 79-88.
62. Nuttall KL. A model for selenide formation under biological conditions. *Medical Hypotheses* 24 (1987) 217-221.
63. Nylander M, Weiner J. Relation between mercury and selenium in pituitary glands of dental staff. *British J Med* 46 (1989) 751-752.
64. Ostadalova I, Babicky A, Kopoldova J. Selenium metabolism in rats after administration of toxic doses of selenite. *Physiol Bohemoslov* 37 (1988) 159-164.
65. Ostadalova I, Babicky A, Obenberger J. Cataractogenic and lethal effect of selenite in rats during postnatal ontogenesis. *Physiol. Bohemoslov* 28 (1979) 393-397.
66. Patterson BH, Levander OA, Helzsouer K, McAdam PA, Lewis SA, Taylor PR, Veillon C, Zech LA. Human selenite metabolism: a kinetic model. *Am J Physiol* 257 (1989) R556-R567.
67. Pentel P, Fletcher D, Jentzen J. Fatal Acute Selenium Toxicity. *J of Forensic Sci* 30 No 2 (1985) 556-562.
68. Pisati G, Baruffini A, Galli C, Riboldi L, Tomasini M. Intossicazione da acido selenioso in galvanica. Descrizione di un caso clinico. *Med Lav* 79:2 (1988) 127-135.
69. Richter G von, Heidelberg U, Heidenbluth I. Allergische Kontaktekzeme durch Selenit. *Dermatosen* 35 Heft 5 (1987) 162-164.
70. Robinson MF, Thomson CD, Huemmer PK. Effect of a megadose of ascorbic acid, a meal and orange juice on the absorption of selenium as sodium selenite. *N Z Med J* 98 (1985) 627-629.
71. Salbe AD, Levander OA. Comparative toxicity and tissue retention of selenium in methionine-deficient rats fed sodium selenate or L-selenomethionine. *J Nutr.* 120 (1990) 207-212.
72. Sani BP, Woodard JL, Pierson MC, Allen RD. Specific binding proteins for selenium in rat tissues. *Carcinogenesis* 9 (1988) 277-284.
73. Schellmann B, Raithel HJ, Schaller KH. Acute fatal selenium poisoning. *Arch Toxicol* 59 (1986) 61-63.
74. Senff H, Kuhlwein A, Bothe C, Hausen BM, Tillack J. Allergic contact dermatitis from selenite. *Contact Dermatitis* 19 (1988) 73 - 74.
75. Shamberger RJ. The genotoxicity of selenium. *Mutat Res* 154 (1985) 29-48.
76. Shearer TR, David LL, Anderson RS. Selenite cataract: a review. *Review* 6 (1987) 289-300.
77. Sioris LJ, Pentel PR. Acute selenium poisoning. *Vet Human Tox* 22 (1980) p. 364.
78. Snyder RD. Effects of selenite on DNA and carcinogen-induced DNA repair in human diploid fibroblasts. *Cancer Lett.* 34 (1987) 73-81.
79. Stadtman TC. Selenium biochemistry. *Science* 183 (1974) 915-922.
80. Sunde RA. Molecular biology of selenoproteins. *Annu Rev Nutr* 10 (1990) 451-474.
81. Tandon SK, Magos L, Webb M. The stimulation and inhibition of the exhalation of volatile selenium. *Biochem Pharmacol* 35 (1986) 2763-2766.
82. Tarantal AF, Willhite CC, Lasley BL, Murphy CJ, Miller CJ, Cukierski MJ, Book SA, Hendrickx AG. Developmental Toxicity of L-Selenomethionine in *Macaca fascicularis*. *Fundamental and Appl Toxicol* 16 (1991) 147-160.
83. Tennant RW, Margolin BH, Shelby MD, Zeiger E, Haseman JK, Spalding J, Caspary W, Resnick M, Stasiewicz S, Anderson B, Minor R. Prediction of Chemical Carcinogenicity in Rodents from in Vitro Genetic Toxicity Assays *Sci* 236 (1987) 933-941.
84. Thomson CD, Robinson MF. Urinary and fecal excretions and absorption of a large supplement of selenium: superiority of selenate over selenite. *Am J Clin Nutr.* 44 (1986) 659-663.
85. Thorlacius-Ussing O, Flyvbjerg A, Esmann J. Evidence that Selenium Induces Growth Retardation through Reduced Growth Hormone and Somatomedin C Production. *Endocrinology* 120 (1987) 659-663.
86. Turner JC, Osborn PJ, McVeagh SM. Studies on selenate and selenite absorption by sheep ileum using an everted sac method and an isolated, vascular perfused system. *Comp Biochem Physiol.* 95A (1990) 297-301.
87. Watanabe C, Tsuguyoshi S, Matsuo N. Toxicity modification of sodium selenite by a brief exposure to heat or cold in mice. *Toxicology* 64 (1990) 245-253.
88. Whiting RF, Wei L, Stich HF. Unscheduled DNA synthesis and chromosome aberrations induced by inorganic and organic selenium compounds in the presence of glutathione. *Mutat Res* 78 (1980) 159-169.
89. Willhite CC, Ferm VH, Zeise L. Route-dependent pharmacokinetics, distribution, and placental permeability of organic and inorganic selenium in hamsters. *Teratology* 42 (1990) 359-371.
90. Wilson HM. Selenium oxide poisoning. *North Carolina Med J* 23 (1962) 73-75.
91. Yang G, Wang S, Zhou R, Sun S. *Am J Clin Nutr* 37 (1983) 872-881.

Referenser till Appendix 1

1. Grænsværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet - Anvisning Nr.3.1.0.2. København (1988).
2. HTP-ARVOT 1987. Turvallisuustiedote 25. Työsuojeluhallitus, Tampere (1988). ISBN 951-860-861-X.
3. Skrá um markgildi (haettumörk, mengunarmörk), fyrir eiturefni og haettuleg efni i andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggisefnirit ríkisins. Reykjavík 1978.
4. De nationale MAC-lijst 1989. Arbejdsinspectie P 145, Voorburg. ISSN 0166-8935.
5. Administrative normer for forurensinger i arbejdsatmosfære. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for arbeidstilsynet, Oslo (1989).
6. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1990:13, Liber Tryck, Stockholm (1990). ISBN 91-7930-046-4.
7. Threshold Limit Values and biological exposure indices for 1990-91. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio, USA (1990). ISBN 0-936712-78-3.
8. Rules and Regulations. Fed. Reg. 54 (1989) 2329-2984.

INSTRUKTION FÖR FÖRFATTARE

INNEHÅLL

I Arbeta och Hälsa publiceras arbeten som utförts vid Arbetsmiljöinstitutet eller i vilka Arbetsmiljöinstitutets personal medverkat samt arbeten som utförts på Arbetsmiljöinstitutets uppdrag. Innehållet skall i första hand vara vetenskapliga originalarbeten, men även litteraturoversikter kan accepteras. Språket är i regel svenska. Doktorsavhandling skrivs vanligen på engelska.

MANUSKRIFT

Detaljerade manusanvisningar lämnas av institutets informationsenhet. Manuskriptet återges i samma skick som det skrivits ut. Manuskriptet inleds med ett titelblad, som med titeln (med versaler) i mitten och därunder författarnamnen. I övre vänstra hörnet skrivs Arbeta och Hälsa, följt av årtal och löpnummer, tex 1990:22. Numret utsätts efter ev trycklov och erhålls från informationsenheten (II), tel 08-7309848.

På sid 3 skrivs eventuellt ett kort förord som redogör för varför och hur arbetet utförts. I förordet bör även omnämnas personer som deltagit i arbetet utan att stå som medförfattare. Förordet under-tecknas av projektledaren eller enhetschefen. 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 författare och titel, löpnummer och uppgifter om sidantal, tex Arbeta och Hälsa 1980:5, sid 1-34. Efter texten utsätts nyckelord på svenska resp engelska (högst 10 per artikel). Språkgranskning av Summary görs när arbetet utsänds till referenter.

REFERENSER

Referenser skrivs efter sammanfattningarna och uppställs alfabetiskt med nummer i ordningsföljd. Referenser anges i texten genom referenssiffran inom parentes.

Opublicerade data upptas inte i referenslistan utan i texten, tex Pettersson (opubl 1975).

När författarnamn måste anges i texten skall författarlag med mer än två författare förkortas enl: Pettersson och medförf.

Referenser till abstracts bör inte göras.

Förkortningar av tidskrifter anges enligt Index Medicus.

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

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

Exempel:

a tidskriftsartikel

1 Axelson NO, Sundell L. Mining lung cancer and smoking. Scand J Work Environ Health 4 (1978) 42-52.

2 Bergqvist U. Bildskärmsarbete och hälsa. En utvärdering av kunskapsläget. Arbeta och Hälsa 9 (1986).

b kapitel ur bok

3 Birmingham DJ. Occupational dermatoses. In Clayton GD, Clayton FE (Eds). Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd ed Vol 1. John Wiley & Sons, New York USA (1978) 203-235.

4 Kilbom Å, Hägg G. Manuell hantering. I Åstrand I. Arbetsfysiologi, 4th ed. Almqvist & Wiksell, Stockholm (1990) 136-141.

c bok

5 Klaassen CD, Amdur MO, Doull J (Eds). Casarett and Doull's Toxicology, 3rd ed. Macmillan Publ Co, New York USA 1986.

6 Olander O. Ventilation. Studentlitteratur, Lund 1982.

d artiklar inte skrivna på nordiskt språk, engelska, tyska eller franska

7 Toropkov V. The toxicology of trimellitic acid. Prof Zabol 4 (1968) 12-16 (på ryska, engelskt abstract).

e föredrag från symposium, seminarium el dyl

8 Voss M, Bergqvist U. Eye discomfort among VDT workers. Proceedings from Second international conference on Work with Display Units, Montreal, Canada September 11-14, 1989.

9 Åström A. Studier av vibrationers inverkan på balans. Nordisk hälsovetenskaplig konferens, Umeå 14-16 juni 1988.

FIGURER OCH TABELLER

Figurer sätts in i texten. Figurerna numreras i följd och förses med text, som förklarar figurernas innehåll.

Texten skrivs under figuren.

Tabeller sätts in i texten. Tabellerna numreras i följd och förses med text, som förklarar tabellernas innehåll. Tabelltexten skrivs ovanför tabellen.

På sista sidan längst ned skall anges dagen då manuskriptet inlämnas till redaktionen "Insänt för