

- 1991:
27. **Marianne Byström, Ulf Landström och Anders Kjellberg**
Effekter av toner och bredbandigt buller på störningsupplevelse vid olika arbetsuppgifter
 28. **Birgitta Meding:**
Handeksem. En epidemiologisk undersökning.
 29. **Ewa Menckel. Med kommentarer av Lars Ettarp:**
Konsultativa förhållningssätt och aktivt in-gripande. Företagshälsövård 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 Sanna-gård, Lars Belin, Göran Blomquist och Monica Lundholm:**
Inflammatoriska förändringar i lungorna och immunstimulering hos svingårdsar-betare.
 32. **Gunnar Rosén (Red):**
PIMEX. Föredrag vid en konferens om PIMEX-metoden. Solna 23 april 1991.
 33. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Britt-Inger Wenggren, Bertil Rudell, Ulrica Carsten-sen, Ulf Hammarström och Elsy Jönsson:**
Misstänkt hjärnstamsstörning hos svetsa-re 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 Gränsvärdes-dokumentation. 97. Dimetylsulfoxid.
 38. **Sven Byström:**
Physiological response and acceptability of isometric intermittent handgrip con-tractions.
 39. **Gunnar Aronsson och Anneli Strömberg:**
Sociala och psykologiska riskfaktorer i yrkesgrupper med omfattande datoran-vändning.
 40. **Åsa Kilbom, Marja Mäkäriäinen, Lena Sperling, Roland Kadefors, Lennart Lied-berg:**
Betydelsen av verktygsutformning och in-dividfaktorer vid arbete med plåtsax.
 41. **Eva Vingård, Lars Alfreðsson, Evy Fellen-ius, Christer Hogstedt:**
Risken för män i fysiskt tunga yrken att förtidspensioneras på grund av sjukdo-mar 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 Gränsvärdes-dokumentation. 98. Trikloretin.
 44. **Per Malmberg:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdes-dokumentation. 99. Mikroorganismer.
 45. **Gunnar Damgård Nielsen och Susanna Heissel Petersen:**
Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdes-dokumentation. 100. Acrolein.
 46. **Gunnar Aronsson och Anneli Strömberg:**
Copingmönster vid datoravbrott och da-torstörningar. En empirisk studie vid tele-verket, 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. **Guðrun Hedberg, Karl Anders Jacobsson, Urban Janlert och Stina Langendoen:**
Riskindikatorer för ischemisk hjärtsjuk-dom i en kohort av manliga yrkesförare.
 49. **Margareta Warholm:**
DEC and SCG Basis for an Occupational Health Standard. Pyridine.
 50. **Brita Beije and Per Lundberg (Eds):**
Criteria Documents from the Nordic Ex-pert Group 1991.
- 1992:
1. **Conny Östman, Agneta Bengård och Anders Colmsjö:**
Kopplad vätskekromatografi-gaskromato-grafi, LC-GC, för automatisk upprening/analys av polycykliska aromatiska för-eningar (PAC).
 2. **Ed. Per Lundberg:**
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 12.
 3. **Jan-Erik Hansson:**
Ergonomisk utformning av truckar och andra materialhanteringsmaskiner. Re-kommendationer och checklista.

Nordiska Expertgruppen för Gränsvärdesdokumentation

102. UORGANISKE SYREAEROSOLER

Petter Kristensen

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand
Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Nils Stjernberg, 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 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, företagsköterskor, skyddsingenjörer, sjukgymnaster och beteendevetare inom företagshälsovården.

Information om arbetsmiljöforskning är en annan viktig uppgift för institutet.

© Arbetsmiljöinstitutet och författaren 1992

ISBN 91-7045-185-0

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 | Heilsuverndarstöðin, Reykjavik |
| •Petter Kristensen | Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Oslo |
| •Per Lundberg (ords) | Arbetsmiljööinstitutet, Solna |
| •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 ansjonale ekspertgruppelederen fungerer som referent. Forslaget bearbeides og diskuteres av ekspertgruppen før det blir antatt.

Redaksjonell granskning foregår ved gruppens sekretariat ved Arbetsmiljööinstitutet i Solna. Vitenskapelig sekretetær 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/m³. 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 Petter Kristensen Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Arbeidsmedisinsk seksjon, Postboks 8149, Dep, N-033 Oslo 1, Norge.

Dokumentforslaget er ved ekspertgruppens møte 20 - 22 maj 1992 antatt som dennes dokument.

Brita Beije
Sekretær

Per Lundberg
Ordstyrer

INNHOLDSFORTEGNELSE

		Side
1	FYSIKALSK-KJEMISKE DATA	1
2	FOREKOMST OG BRUK	3
2.1	Bruk	3
2.2	Yrkeseksponering	3
2.3	Bestemmelse av uorganiske syreaerosoler i luft	4
3	DEPONERING I LUFTVEIER	5
4	GENERELL TOKSIKOLOGI	6
4.1	Toksikologiske mekanismer	6
4.2	Akutt toksisitet	8
4.3	Subkronisk og kronisk toksisitet	9
5	ORGANEFFEKTER	10
5.1	Virkninger på hud, slimhinner og øyne	10
5.2	Effekter på luftveiene	10
5.2.1	Effekter på luftveiene hos menneske	10
5.2.1.1	Eksperimentelle studier	10
5.2.1.2	Observasjonsstudier	13
5.2.2	Effekter på luftveiene hos dyr	14
5.3	Gastrointestinale effekter	18
5.4	Effekter på lever	18
5.5	Effekter på nyrer	18
5.6	Hematologiske effekter	18
5.7	Kardiovaskulære effekter	18
5.8	Effekter på nervesystemet	19
5.9	Endokrine effekter	19
6	IMMUNTOKSISITET OG ALLERGI	19
7	MUTAGENISITET OG GENTOKSISKE EFFEKTER	19
8	KARSINOGENE EFFEKTER	19
8.1	Karsinogenisitet hos menneske	19
8.2	Karsinogenisitet hos dyr	20
9	REPRODUKSJON OG TERATOGENE EFFEKTER	21
10	SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS	21
10.1	Generelt	21
10.2	Bronkial astma	22
10.3	Kronisk bronkitt/KOLS	22
10.4	Strupekreft	23
10.5	Andre utfall	23
11	FORSKNINGSBEHOV	28
12	DISKUSJON OG EVALUERING	28
13	SAMMENDRAG	30
14	ENGLISH SUMMARY	30
15	REFERANSER	31
	APPENDIX 1. Liste over tillatte eller foreslåtte maksimumskonsentrasjoner av uorganiske syreaerosoler i luft	43

BAKGRUNN

Uorganiske syrer er av stor betydning i kjemisk og metallbearbeidende industri. De blir brukt som råmaterialer i framstilling av en rekke kjemiske stoffer og produkter, i tillegg til raffinering, elektrolyse og ekstraksjon i kjemiske prosesser. Uorganiske syrer benyttes i beisebad ved galvanisering, i kjøretøyproduksjon, stålproduksjon m.v.

Dette dokument er begrenset til effekter av aerosoler og omfatter ikke etsvirkninger av syrer i flytende form ved direkte eksponering av hud og slimhinner. Væskeaerosolers størrelse er vanligvis karakterisert av et sentralmål, oftest median diameter. Ved beskrivelse av aerosolers størrelse i dette dokumentet kan dette innebære enten median partikkelstørrelse basert på vekt (MMD), median aerodynamisk partikkelstørrelse (MMAD) eller median partikkelstørrelse basert på volum (VMD). Dette dokumentet omhandler ikke gasser som svoveldioksid eller nitrose gasser. Det er en omfattende litteratur om biologiske effekter av disse gassene som er relevant for vurderingen av uorganiske syrer, ettersom gassene delvis vil utøve sin effekt som syrer etter oppløsning i luftveiene (108). Dokumentet omfatter uorganiske syrer hvor den hovedsakelige biologiske effekt antas å være forårsaket av hydrogenionet (se kapittel 4.1). Svovelsyre, hydrogenklorid, salpetersyre og fosforsyre er mest benyttet. Svovelsyre og fosforsyre vil finnes i aerosolform under de forhold man vanligvis møter i arbeidsmiljøet, mens hydrogenklorid og salpetersyre enten kan finnes som aerosol eller damp. Uorganiske syrer med spesifikke helseeffekter fra aniondelen, f.eks. hydrogenfluorid og kromsyre, er gjennomgått i tidligere kriteriedokument fra Nordisk Ekspertgruppe for Grenseverdidokumentasjon (97,98).

I betraktning av de veldokumenterte helseeffektene av uorganiske syrer og deres utstrakte bruk, fins det få grundige vurderinger av deres toksikologiske betydning i yrkessammenheng. NIOSH har utarbeidet et kriteriedokument for svovelsyre i 1974 (89). Dette er oppdatert i 1981 (90). Et kriteriedokument for hydrogenklorid er utarbeidet av U.S. National Research Council i 1976 (94), og nylig har en ekspertgruppe i de Europeiske Felleskap utarbeidet et dokument på fosforsyre (117). I motsetning til den begrensede toksikologiske vurdering i yrkessammenheng er det stor interesse for helseeffekter av miljøeksponering fra uorganiske syreaerosoler (45,66,92,93). Dette dokument gjennomgår kritisk den toksikologiske dokumentasjon som er relevant for fastsettelse av normer i yrkeslivet.

1 FYSIKALSK-KJEMISKE DATA

Svovelsyre

CAS nummer	7664-93-9
Formel	H ₂ SO ₄
Molekylvekt	98.08
Kokepunkt	327 °C
Smeltepunkt	- 2 °C
Spesifikk vekt	1.84
Damptrykk (20 °C)	< 0.04 kPa (< 0.3 mm Hg)
Damp tetthet (luft=1)	3.4
Løselighet (vann)	fullstendig

pH (0.05 M løsning)	1.0
Luktterskel	> 1 mg m ⁻³
Konversjonsfaktor	1 mg m ⁻³ = 0.37 ppm, 1 ppm = 2.7 mg m ⁻³
Utseende, lukt	fargeløs (ren) til mørk brun, oljeaktig væske, luktfri dersom den ikke oppvarmes, har da snørende lukt; hygroskopisk

Hydrogenklorid (Saltsyre)

CAS nummer	7647-01-0
Formel	HCl
Molekylvekt	36.46
Kokepunkt	110 °C
Smeltepunkt	- 25 °C
Spesifikk vekt	1.19
Damptrykk (20 °C)	4.5 kPa (30 mm Hg)
Metningskonsentrasjon	45 000 ppm
Damptetthet (luft=1)	1.3
Løselighet (vann)	fullstendig
pH (0.1 M løsning)	1.0
Luktterskel	Spenn 1-50 mg m ⁻³ (1-35 ppm)
Konversjonsfaktor	1 mg m ⁻³ = 0.7 ppm, 1 ppm = 1.4 mg m ⁻³
Utseende, lukt	fargeløs til lys gul rykende væske med gjennomtrengende irriterende lukt

Salpetersyre

CAS nummer	7697-37-2
Formel	HNO ₃
Molekylvekt	63.02
Kokepunkt	121 °C
Smeltepunkt	- 42 °C
Spesifikk vekt	1.41
Damptrykk (20 °C)	1.2 kPa (9 mm Hg)
Metningskonsentrasjon	12 000 ppm
Damptetthet (luft=1)	1.4
Løselighet (vann)	fullstendig
pH (0.1 M løsning)	1.0
Luktterskel	ikke angitt
Konversjonsfaktor	1 mg m ⁻³ = 0.4 ppm, 1 ppm = 2.5 mg m ⁻³
Utseende, lukt	klar fargeløs væske, kvælende lukt

Fosforsyre

CAS nummer	7664-38-2
Formel	H ₃ PO ₄
Molekylvekt	98.00
Kokepunkt	158 °C
Smeltepunkt	21 °C
Spesifikk vekt	1.71
Damptrykk (20 °C)	0.3 kPa (2.2 mm Hg)

Metningskonsentrasjon	3 000 ppm
Damptetthet (luft=1)	3.4
Løselighet (vann)	fullstendig
pH (0.1 M løsning)	1.5
Luktterskel	ikke angitt
Konversjonsfaktor	1 mg m ⁻³ = 0.25 ppm, 1 ppm = 4.08 mg m ⁻³
Utseende, lukt	klar, fargeløs, seig væske; uten lukt

Likevekten i luft mellom væske- og gassfase for de ulike syrene indikeres av damptrykk. Under normale omgivelsesbetingelse er svovelsyre og fosforsyre i partikkel(væske)fase mens hydrogenklorid og salpetersyre hovedsakelig er i gassfase. Ettersom disse sterke syrene er hygroskopiske vil væske-gass-likevekten være meget avhengig av temperatur og relativ fuktighet (49). Fenton og Ranade (49) har undersøkt betingelser for aerosoldannelse og dråpevekst for hydrogenklorid som er den mest flyktige av de fire syrene. Ved 25 °C fremmes aerosoldannelse og dråpevekst når den relative fuktighet er på minst 81 prosent, gitt en HCl-konsentrasjon i området 10-40 mg m⁻³.

2 FOREKOMST OG BRUK

2.1 Bruk

Svovelsyre er et råmateriale i framstilling av flere syrer, kunstgjødsel, nitratholdige eksplosiver, kunstfibre og fargestoffer. Det benyttes til dehydrering av etere, estere og ulike gasser, og i raffinering av mineraloljer og vegetabiliske oljer. Svovelsyre er elektrolytten i blyakkumulatorer. Svovelsyre har også anvendelse i kvalitativ og kvantitativ laboratorieanalyse og i farmasøytisk industri (64, pp 2124-6).

Hydrogenklorid benyttes i framstilling av kunstgjødsel, fargestoffer, pigment i malinger og kunstsilke. Det brukes til raffinering av matolje, fettstoffer og såpe, til petroleumsekstraksjon, samt i foto-, tekstil- og gummiindustri. Vannfri hydrogenklorid har anvendelse i polymeriseringsreaksjoner, f.eks. i produksjon av vinylklorid (64 pp 1084-5).

Salpetersyre benyttes til framstilling av syrer, metallnitrater, fargestoffer, legemidler og eksplosiver (64, pp 1443-5), mens **fosforsyre** brukes ved produksjon av kunstgjødsel og som et rensmiddel i grafisk industri (64, p 1683).

Uorganiske syrer (alle de ovenfor nevnte) benyttes i stor skala i beisebad (syrebad) hvor formålet er å fjerne metalloksider og glødeskall fra metalloverflater før videre overflatebehandling. Svovelsyre og hydrogenklorid er mest anvendt til disse formål (64, pp 1702-4).

2.2 Yrkeseksponering

Enkelte epidemiologiske studier inneholder data på syreaerosoler, vanligvis svovelsyre, i blyakkumulatorproduksjon (12,44,85), eller ved overflatebehandling av metaller (12).

Anfield og Warner (12) presenterer en omfattende og systematisk rapport på luftnivåer av

svovelsyre. Prøver ble oppsamlet cirka 1.5 m over gulvnivå over ½ til flere timer. Det ble funnet stor variasjon i syrenivåer, noe som ble forklart av ulike prosesser i avdelingene, forskjellig produksjonsnivå og virkningen av mekanisk og naturlig ventilasjon. Nivåene var høyest ved beising (overflatebehandling) av små stålkomponenter til biler. Prøver (N=85) fra en uventilert åpen tank ga en middelvei for svovelsyre på nesten 3 mg m⁻³. Middelskonsentrasjonen var vesentlig lavere (0.333 mg m⁻³, 48 målinger) i kontinuerlige syrebad av metallplater hvor prosessen var innelukket og ventileret. Målinger ved forming av plater i to forskjellige akkumulatorfabrikker viste middelveidier på henholdsvis 1.38 and 0.97 mg m⁻³ (50 observasjoner). Prosessen var delvis innelukket eller dekket med detergens. Partikkelstørrelsen var opp til 14 µm.

Eksponeringsnivåene i de epidemiologiske studiene stemmer bra med områdeprøver og personbårne prøver ved flere arbeidsplasskartlegginger som ble utført av NIOSH i 1970-årene. Eksponeringsnivåer av svovelsyre ved overflatebehandling av metaller varierte mye, mens nivåene ved produksjon av blyakkumulatorer lå godt under 1 mg m⁻³ (90). Jones og Gamble (65) fant middelveidier av svovelsyreaerosol på 0.18 mg m⁻³ (5 µm) ved produksjon av blyakkumulatorer mens Steenland *et al* (128) fant middelveidier ved overflatebehandling rundt 0.2 mg m⁻³ i 1970-årene.

I et laboratorieeksperiment viste Anfield og Warner (12) også at aerosolnivåer av svovelsyre var avhengige av temperatur og mekanisk omrøring av væsken, men framfor alt av graden av hydrogen-gassdannelse under prosessen. Noen få tommer over begeret var svovelsyrekonsentrasjonen 45 µg m⁻³ ved 90 °C, og 4.1 mg m⁻³ med omrøring ved samme temperatur. Når hydrogenbobler ble dannet var konsentrasjonen nær 300 mg m⁻³ ved 60 °C, og filteret ble overbelastet ved 90 °C. Ved bruk av flytende plastballer på væskeoverflaten ble svovelsyrekonsentrasjonene redusert med 50 %.

PVC kan inneholde cirka 50 vektprosent klor. Ved forbrenning ved forholdsvis lave temperaturer unnslipper mesteparten av klor som hydrogenklorid som kan reagere med vann til saltsyre. Rundt 70 prosent av hydrogenkloriddannelsen kan finne sted i løpet av 10 minutter ved en lufttemperatur på 272 °C. I et eksperimentelt oppsett ble det utviklet HCl-konsentrasjoner på cirka 40,000 mg m⁻³ (3 %) i løpet av 5-10 minutter når tre ble brent i en beholder på 22.5 m³ hvor veggene var kledd med ialt 100 kg hard PVC (22).

HCl-dannelse fra PVC i elektriske komponenter under bygningsbranner er et potensielt yrkesproblem for brannmannskap. Basert på målinger ser det ut til at HCl oppstår av og til under branner (24). Eksponeringsnivåene har blitt målt opp til 200 ppm, men er vanligvis under 50 ppm (132).

Nivåene ved miljøforurensning av uorganiske syrer er betydelig lavere enn yrkeseksponering. I U.S.A. kan svovelsyrenivåene nå 5-25 µg m⁻³ (11).

2.3 Bestemmelse av uorganiske syreaerosoler i luft

Prøver kan bli samlet i rør med en adsorbent i fast form (silikagel) ved hjelp av en personbåren pumpe (flowhastighet 0.2-0.5 L min⁻¹). Anionene i prøven analyseres med ionekromatografi. Interferens kan i hovedsak oppstå fra saltpartikler for den enkelte syre. Metoden er beskrevet av NIOSH (91).

Hydrogenklorid og salpetersyre kan forekomme både i damp- og partikkelfase i arbeidsmiljøet. Det kan derfor være behov for å måle både damp og aerosol. Bruk av ionekromatografi gir muligheten for separasjon og bestemmelse av ionene i uorganiske syrer (129).

Det faller utenfor rammen av dette dokument å beskrive de mange ulike metoder for bestemmelse av partikkelstørrelse.

3 DEPONERING I LUFTVEIER

Deponering av syrepartikler på overflaten av hud og slimhinner er det eneste aspekt som er relevant mht. toksikokinetikk, og litteraturen er begrenset til deponering i luftveiene. Skjebnet til det dissosierte hydrogenion blir beskrevet i kapittel 4.1. Anionene vil med all sannsynlighet gå inn i kroppspoolen av elektrolytter, og har ingen særegen toksikologisk betydning (117).

Deponeringssted og konsentrasjonen ved deponering i luftveiene bestemmes av fysisk-kjemiske faktorer som flyktighet og hygroskopisk evne. Generelt kan man gå ut fra at store væskepartikler og syredamper deponeres høyt opp i luftveiene, mens mindre aerosoler når ned i småkalibrete luftveier og alveoli (84). En rekke andre faktorer teller også, f.eks. temperatur, fuktighet og respirasjonsmønster. En oversikt er utarbeidet av Larson (74).

Modellen for nivå for luftveisdeponering hos mennesket som en funksjon av partikkelstørrelse (aerodynamisk diameter) er bl.a. utarbeidet av Rudolf *et al* (103). Jo større partiklene er jo mer komplett er deponeringen. Fraksjonen av mikropartikler (< 1 µm) som deponeres er rundt 0.2-0.4, mens partikler over 2 µm har nær fullstendig deponering. Ved pusting gjennom nesen av 1 µm partikler vil en fraksjon på 0.2 deponeres i nesenslimhinnen, mens mens nær 100 prosent deponeres i nesen ved en partikkelstørrelse på 10 µm. Partikler i området 1-10 µm vil også deponeres i strupehodet, luftrør og bronkier, når partikkelstørrelsen er 8-9 µm deponeres 5-10 prosent av totalaerosolen i disse områdene. Alveolær deponering forekommer ved partikkelstørrelser på 0.2-5 µm, med en maksimal deponeringsfraksjon på 0.4-0.5 for 1 µm partikler.

Uorganiske syrer er hygroskopiske og deponeres proksimalt i luftveiene (ekstrathorakalt) i dampfasen (74). Partiklene vil forholde seg som beskrevet i modellen ovenfor, men partikkelstørrelse og konsentrasjon vil influeres sterkt av de hygroskopiske egenskaper (se kapittel 1). En svovelsyrepartikkel med en tørr diameter på 1 µm vil ved likevekt og 90 prosent relativ fuktighet vokse til 2.5 µm. Ved 99.4 prosent relativ fuktighet vil partikkelstørrelsen vokse til 4.5 µm, og syren vil nå en hundre gangers uttynning. I en tåke med 100.015 prosent relativ fuktighet blir partikkelstørrelsen 30 µm ved likevekt og blir 3x10⁴ ganger uttynnet (74). Bortsett fra temperatur og fuktighet påvirkes gass-væske-likevekten også av pH i dråpen. Salpetersyre fins fortrinnsvis i aerosolfase i dråper med pH over 2 (ofte store og uttynnete dråper), og i gassfase ved forekomsten av små (nær mettede) partikler av syredis (74). Carabine og Maddock (32) har undersøkt veksthastigheten av mikropartikler (< 1µm) av svovelsyre. For så små partikkelstørrelser er veksthastigheten uavhengig av dråpestørrelse, begrensende faktor for veksthastighet er

dampdiffusjonen. Uttyning til likevekt oppnås innen brøkdeler av et sekund (32).

NH₃ som finnes i luftveiene vil nøytralisere syre og redusere deponeringen av en syreaerosol (73,74). Mengden NH₃ er større i munn enn nese, og spiller derfor en større rolle ved munnpusting. Den nøytraliserende effekten av NH₃ spiller særlig en rolle mht. reduksjon av alveolær partikkeldeponering for små (< 0.3 µm) partikler (74).

Respirasjonsmønsteret influerer også på andre måter deponeringen av aerosoler som inhaleres. Ved munnpusting vil en større fraksjon av middelsstore partikler (0.5-1 µm) deponeres i strupehode og trakeobronkialtreet sammenliknet med pusting gjennom nesen (74). Ved økende ventilatorisk flowhastighet vil det opptre et skifte med deponering av 0.3-0.7 µm partikler i mer proksimal retning, og en større fraksjon deponeres i strupehodet (74). Bowes *et al* (23) fulgte deponeringen av en radioaktiv svovelsyreaerosol på 10 µm, og resultatene tyder på at deponeringsmønsteret er ulikt hos personer med og uten bronkial obstruksjon.

Forskjeller i deponering hos ulike dyrearter har vært undersøkt av Dahl og Griffith (41). Deponering og artsforskjeller var svært avhengige av partikkelstørrelse (0.4 eller 1.2 µm). Sammenliknet med marsvin får rotter en mye større fraksjon av en 1.2 µm aerosol deponert i de øvre luftveier.

4 GENERELL TOKSIKOLOGI

4.1 Toksikologiske mekanismer

Toksikologiske virkninger av syreaerosoler avgjøres av deponeringens lokalisering, jf. kapittel 3. Den fysiske tilstand og størrelsen av en aerosol vil derfor i stor grad bestemme dens toksikologiske egenskaper (81). Hygroskopiske syrer i gassfase eller store partikler vil vesentlig deponeres i de øvre luftveier, og til en viss grad i strupehodet og de proksimale deler av trakeobronkialtreet, og har uspesifikke irritative effekter eller et potensiale for endringer i bronkiens struktur. Små partikler vil i stor grad deponeres i alveoli, med en potensiell risiko for forandringer i den alveolære clearance og i alveolis overflate. Vurderingen av det toksiske potensiale for ulike partikkelstørrelser kompliseres av at fysisk fase og størrelse kan endres under luftveistransporten.

De fleste forskere som har studert partikkelstørrelse har benyttet effektkriterier som subjektive symptomer (80,121), tegn på obstruksjon eller økt luftveismotstand (5,80,121), eller histologiske forandringer (4,130). De fleste av disse studiene indikerer at i kaliberområdet 0.5-10 µm er store partikkelstørrelser mest toksiske. Vurderingen er likevel komplisert, siden aerosoler av forskjellig kaliber kan ha ulik hellingskurve mht. konsentrasjon-effekt, hvor komparativ toksisitet endres ved ulike konsentrasjoner (5).

Vedrørende toksiske effekter i de perifere deler av lungene er det få indikasjoner på hva som er optimal partikkelstørrelse. Last *et al* (76) fant at en 0.5 µm svovelsyreaerosol (nær størrelsen på optimal alveolær deponering) ga sterkere alveolær effekt enn en 0.02 µm aerosol ved koeksponering med ozon. Studier hvor endringer i gassutskiftning (37) eller alveolær makrofagfunksjon (114) er funnet er basert på svært små partikkelstørrelser

(0.05-0.3 µm). Studiene til Amdur and Chen (8) og Chen *et al* (37) indikerer også at ultrasmå (<0.1 µm) faste partikler dekket med syre kan være mer toksiske enn væskeaerosoler av syre.

De uorganiske syrene er hygroskopiske og tar opp vann i eksotermiske reaksjoner. De uttørker vevene og kan derfor gi indirekte toksiske virkninger.

Det ser ut til å være enighet om at hydrogenionet er den aktive bestanddel i uorganiske syrer for en rekke utfall, inkludert endringer i lungemekanistiske forhold, mukociliær clearance, alveolær clearance og makrofagfunksjon (11,17,75,76,81,114,135). Anionene av de fire syrene som vurderes her er essensielle, med lav toksisitet. Kroppspoolen av disse anionene er store, og det er derfor ikke sannsynlig at yrkeseksponering for disse aerosolene bidrar mye i så henseende (117).

Fine *et al* (50) målte spesifikk luftveismotstand blant frivillige astmatikere som ble eksponert for HCl og H₂SO₄, begge med og uten glycin som buffer. De viste at reaksjonene var sterkere ved en gitt pH når syren ble tilsatt buffer. Dette kan forklares av at poolen av tilgjengelige H⁺ ioner var større i den bufrete aerosolen, og man kan forvente at dette fører til en mer vedvarende senkning av luftveisoverflatens pH.

Holma (60) har sett på hydrogenionets effekter på slim i luftveiene. Slimet beskytter de underliggende vev ved å absorbere H⁺. Høymolekulære glykoproteiner (> 100,000 dalton) er de viktigste bufferne. Mucus som blir surgjort vil få en økt viskositet sammenliknet med mucus som fortsatt har høy bufferkapasitet. Dette kan spille en viktig rolle i patogenesen ved luftveissykdommer. Ved siden av å påvirke den mukociliære clearance har det vært påvist at økt viskositet av mucus samvarierer med økt luftveismotstand og redusert gassutskiftning i lungene. Proteininnholdet er normalt tilstrekkelig til å unngå skadelig surgjøring, men astmatikere og røykere kan være risikogrupper med mucus med lav bufferkapasitet.

Eicosanoider er potente mediatorer for tonus i glatt muskulatur og inflammatoriske responser, og påvirkning av produksjonen av disse stoffene kan være en viktig mekanisme i patogenesen av miljørelaterte lungesykdommer. Syreaerosoler kan muligens virke som slike påvirkningsfaktorer, men disse funn er foreløpig inkonsistente. Chen *et al* (36) eksponerte marsvin 3 timer daglig i 4 dager for ultrasmå (median diameter < 0.1 µm) ZnO partikler som var dekket med H₂SO₄ (0.025-0.084 mg m⁻³) og fant konsentrasjonsavhengig økning i prostaglandin F_{2α} og reduksjon i leukotrien B₄ i lungevev. Schlesinger *et al* (115) fant at eksponering av 0.25-1.0 mg m⁻³ H₂SO₄ (0.3 µm aerosol) én time daglig i fem dager induiserte endringer i eicosanoidmetabolismen i luftveiene med et doseavhengig mønster på kaniner. Svovelsyre bevirker redusert produksjon av prostaglandin E₂ and F_{2α}, og tromboxan B₂, men ikke leukotrien B₄, sannsynligvis ved en direkte virkning av H⁺-ionet (115).

Den komparative betydning av eksponeringskonsentrasjon og eksponeringsvarighet for responser av syreaerosoler er mye diskutert (11). Enkelte data fra eksperimenter på dyr og forsøkspersoner indikerer at et flertall effekter kan være en funksjon av både konsentrasjon og tid (11). Dokumentasjonen er kommet lengst mht. eksponeringsinduserte forandringer i lungenes forsvarsmekanismer (78,107,125).

Patogenesen for skadelige effekter som forårsakes av syreaerosoler kan være innfløkte, spesielt mht. lungesykdom. Dette blir nærmere beskrevet i kapitlene 5.2 og 10.

De uttalte artsforskjellene i toleransen for syreaerosoler er av interesse. Noe av forklaringen på rottens høye toleranse kan være nesepassasjens anatomiske struktur. Rotter som blir tvunget til munnpusting har økt sensitivitet for reaksjoner sammenliknet med eksponering hvor rottene puster naturlig gjennom nesen (127). Den orale eksponeringsveien har også vist seg å være mer toksisk enn nasal eksponering hos kaniner (111).

Data på samspillseffekter ved koeksponering av syreaerosoler og andre irriteranter, spesielt gasser som O_3 , SO_2 , og O_2 er ikke entydige (11). I noen dyreekspirerimenter er det funnet at O_3 -induserte parenkymlesjoner blir potensert av svovelsyre (75,76), mens andre ikke finner noen modifierende effekt (33,34). Schlesinger *et al* (113) har vist at kombinasjonen av H_2SO_4 og O_2 eksponering gir en forskjellig virkning på mukociliær clearance enn virkningen av hver enkelt eksponering alene. Dyredata hvor endepunktet har vært gassutskiftning eller lungefunksjonstester (37), gasstrapping (119), eller luftveisreaktivitet (120) indikerer også en interaksjon av effekter. Studier av frivillige som eksponeres for kombinasjoner av lungetoksiske gasser (O_3 , SO_2 , og SO_2) og salpetersyre (13) eller svovelsyre (62,69,126) indikerer at effektene er uavhengige. Luftveienes innhold av NH_3 synes å nøytralisere inhalert syre, og påvirker effekten av svovelsyre på lungefunksjonen (139). Graden av nøytralisering synes å være avhengig både av NH_3 -konsentrasjonen, respirasjonsmønsteret og partikkelstørrelse (73).

4.2 Akutt toksisitet

Akuttoksiske undersøkelser er gjennomført for en rekke dyrearter, men marsvinet er det vanligst benyttede. Verdier for median letal konsentrasjon (LD_{50}) for svovelsyre er vist i tabell 10.2 (kapittel 10).

Det er påvist en uttalt artsvariasjon mht. ulike laboratoriedyrs sensitivitet for syreaerosoler. Cavender *et al* (33) eksponerte Fischer rotter og marsvin i grupper på 20 for svovelsyredis (MMD 0.5-1.7 μm) i konsentrasjoner opp til 100 $mg\ m^{-3}$. Patologiske forandringer ble ikke påvist hos rotter eksponert inntil én uke for maksimalkonsentrasjonen, mens 30 $mg\ m^{-3}$ forårsaket fatal lungeødem hos marsvina.

Treon *et al* (133) eksponerte små grupper av marsvin, mus, kanin og rotte for dis av svovelsyre (< 2 μm) 6-7 timer daglig. Konsentrasjonsspennet var fra 87 til 1,600 $mg\ m^{-3}$. De fant at marsvinet hadde forholdsvis flere tegn på irritasjon og patologiske lungefunn, og døde av konsentrasjoner som var mindre enn 1/6 av letale konsentrasjoner for de andre artene. Kaninene var mest motstandsdyktige, fulgt av rottene og musene.

Svovelsyres akuttoksisitet influeres vesentlig av partikkelstørrelse, også innenfor mikrostørrelsesområdet (< 1 μm). I størrelsesområdet 0.4-2.7 μm er større partikler mer toksiske enn de mindre. Wolff *et al* (144) fant at LC_{50} var 100 $mg\ m^{-3}$ for en partikkelstørrelse på 0.4 μm , mens 30 $mg\ m^{-3}$ drepte 50 prosent av marsvina når partikkelstørrelsen var 0.8 μm . Pattle *et al* (100) fant LC_{50} for 0.8 μm partikler på 40 $mg\ m^{-3}$ for marsvin, 2.7 μm partikler ga en LC_{50} verdi på 18 $mg\ m^{-3}$.

Amdur *et al* (9) og Pattle *et al* (100) refererer like patologiske funn i marsvinlunger eksponert for fatale nivåer av svovelsyre. Dyr som døde av høye konsentrasjoner over kort tid hadde distenderte lunger med få andre patologiske funn, sannsynligvis som en følge av akutt asfyksi pga. larynxspasme. Dyr som overlevde den initiale fasen hadde tegn på parenkymskade av lungevevet. Marsvinets følsomhet kan skyldes dets tendens til å reagere med bronkokonstriksjon og larynxspasme sammenliknet med andre små laboratoriedyr (7).

Andre faktorer kan også påvirke den akutte toksisiteten. Amdur *et al* (9) fant at unge marsvin (1-2 måneders alder) hadde mye lavere LC_{50} verdier (18 $mg\ m^{-3}$) enn dyr som var 1.5 år gamle (LC_{50} 50 $mg\ m^{-3}$). Pattle *et al* (100) fant lavere LC_{50} verdier når marsvin ble eksponert ved 0 °C sammenliknet med romtemperatur.

Data på akuttoksisitet for andre syrer er mer sparsomme. Darmer *et al* (42) har undersøkt den akutte toksisiteten av hydrogenklorid i dampfase og aerosol (64 % av partiklene < 1 μm). Sprague Dawley rotter (N = 10) hadde en 30 minutters LC_{50} verdi på 8,300 $mg\ m^{-3}$ for aerosol og 6,580 $mg\ m^{-3}$ (4,701 ppm) for damp. ICR mus (N = 15) hadde 30 minutters LC_{50} verdi på 3,200 $mg\ m^{-3}$ for partikler og 3,700 $mg\ m^{-3}$ (2,644 ppm) for eksponering i dampfase. Dyra hadde overflattisk respirasjon, og lungene viste mikroskopiske tegn på epitelskade, atelektase, ødem og blødninger.

4.3 Subkronisk og kronisk toksisitet

I tre ulike studier har marsvin blitt langtidseksponert for forskjellige nivåer av svovelsyre (4,34,130). Cavender *et al* (34) eksponerte 140 dyr for 10 $mg\ m^{-3}$ (partikkelstørrelse 0.83 μm) 6 timer per dag, 5 ukedager i 6 måneder (halvparten av dyra var koeksponert for 0.5 ppm O_3). Thomas *et al* (130) benyttet 152 marsvin i en innfløkt protokoll hvor dyra ble kontinuerlig eksponert for aerosoler av forskjellig partikkelstørrelser og konsentrasjoner over 18-140 dager (partikkelstørrelser 0.5, 0.9 og 4 μm ; nivåer opp til 4 $mg\ m^{-3}$ for de større partiklene, opp til 26.5 $mg\ m^{-3}$ for den fine aerosolen). Alarie *et al* (4) eksponerte 200 dyr kontinuerlig for 0.1 $mg\ m^{-3}$ H_2SO_4 med to forskjellige partikkelstørrelser i ett år. Minimale forandringer, bare lett makrofaginfiltrasjon i alveoli og tap av cilieepitel i trakea ble funnet ved makroskopisk og mikroskopisk undersøkelse av dyra som ble eksponert for 0.83 μm aerosol (34). I motsetning til dette hadde dyr som ble eksponert kontinuerlig for lavere konsentrasjoner (4 $mg\ m^{-3}$) av en aerosol av samme størrelse (0.9 μm) mer uttalte mikroskopiske lungeforandringer (130). Disse dyra hadde hyperemi, ødem, blødninger, leukocytinfiltrasjon og epitelskade i de perifere luftveiene og i lungene (130). Forandringene var mindre markerte blant dyr som ble eksponert for de minste og største partiklene sammenliknet med 0.9 μm partikler (130). Dyr eksponert for 0.1 $mg\ m^{-3}$ H_2SO_4 viste ingen behandlingseffekter (4).

Cynomolgusaper (5 grupper à 9 dyr), ble kontinuerlig eksponert i 78 uker for svovelsyre (4). Dyra ble eksponert for to nivåer, hver med to partikkelstørrelser. Aper eksponert for 0.43 and 4.79 $mg\ m^{-3}$ med partikkelstørrelser på hhv. 3.60 μm og 0.73 μm , utviklet hyperplasi og hypertrofi av bronkialepitelet, fokale fortykkelser av bronkialveggen og fortykkelse av de alveolære septa. Fem av ni dyr eksponert for lavdosen av de største partiklene (0.38 $mg\ m^{-3}$, 2.15 μm) hadde lett hyperplasi av bronkialepitelet. Det var ingen sikre behandlingseffekter i gruppen eksponert for lavdosen av den mindre aerosolen (0.48 $mg\ m^{-3}$, 0.54 μm). Det ble ikke påvist effekter i andre organsystemer, det er ikke angitt om

det oppsto tannforandringer blant eksponerte dyr.

Fischer rotter (N = 140) hadde ikke påvisbare makroskopiske eller mikroskopiske effekter etter behandling med 10 mg m⁻³ svovelsyre (6 t/d, 5 ukedager, 6 måneder). Halvparten av dyra ble koeksponert for 0.5 ppm O₃ (34).

5 ORGANEFFEKTER

5.1 Virkninger på hud, slimhinner og øyne

Bushtueva (30,31) rapporterer økt lyssensitivitet av det mørkeadapterte øye etter få minutters eksponering for 0.7 mg m⁻³ svovelsyreaerosol hos forsøkspersoner. Tolkningen av dette funnet er uklart (7).

I eksperimenter hvor dyr eksponeres for høye nivåer av syreaerosoler har overflatiske korneaerosjoner (94) og korneafordunklinger (29) blitt observert. Rotter og mus eksponert akutt for doser av HCl over 3 200 mg m⁻³ i dampfase eller aerosolfase slikker og glatter pelsen eksessivt, og kan utvikle skrotalsår (42).

5.2 Effekter på luftveiene

5.2.1 Effekter på luftveiene hos menneske

5.2.1.1 Eksperimentelle studier

Forsøkspersoner blir utsatt for korttidseksponering (maksimum fire timer) i alle undersøkelser som er publisert. Vanligvis er friske, unge forsøkspersoner eksponert, men relativt symptomfattige astmatikere har også vært deltakere i mange studier. Vanligvis fungerer studieobjektene som sin egen kontroll, med eksponering for syreaerosol eller kontroll aerosol (NaCl) med spesifikk partikkelstørrelse med noe få dagers mellomrom. I mange studier er det undersøkt på effekter av kombinert fysisk anstrengelse og eksponering. De fleste resultatene er gjengitt i tabell 10.1 (kapittel 10).

Akutt bronkokonstriksjon

Majoriteten av humaneksperimenter har blitt gjennomført for å dokumentere syreaerosolers (spesielt svovelsyre) potensiale til å framkalle symptomer og tegn på akutt luftveisobstruksjon og bronkokonstriksjon. Formålet med flere studier har vært å avklare om astmatikere har spesielt økt ømfintlighet for syreaerosoler. Resultatene for friske og astmatiske forsøkspersoner bør vurderes separat.

Sim and Pattles studie (121) er det eneste som klart dokumenterer bronkial obstruksjon utløst av syreaerosoler hos friske personer. Meget høye nivåer (39 mg m⁻³ av tørr tåke og 21 mg m⁻³ av fuktig tåke) av 1 µm aerosoler i ½-1 time framkalte alvorlige symptomer på irritasjon av de øvre luftveier og kliniske tegn på bronkial obstruksjon ved auskultasjon. To forsøkspersoner hadde symptomer og tegn på bronkial obstruksjon flere dager etter eksponeringen (121). I alle andre studier med friske forsøkspersoner er det benyttet mer sensitive mål på bronkokonstriksjon, men uten å påvise sikre eksponeringseffekter av

mikropartikler (< 1 µm) i området 0.1-2 mg m⁻³ H₂SO₄ (15,57,61,62,68,69,80,96,137). Enkelte rapporterer marginale effekter på lungefunksjon (61,96). Kleinmann *et al* (69) påviste et lite fall i FEV₁ blant personer under fysisk aktivitet når de ble eksponert i to timer for 0.5 µm, 0.1 mg m⁻³ H₂SO₄, sammen med 0.37 ppm O₃ og 0.37 ppm SO₂. Utell *et al* (136) fant økt bronkokonstriksjon etter karbacholprovokasjon blant friske forsøkspersoner eksponert for 0.45 mg m⁻³ H₂SO₄ (0.8 µm) i 4 timer, men bare etter en 24 timers latenstid.

I endel av de samme studiene er subjektiv irritasjon rapportert når friske forsøkspersoner eksponeres for 1 mg m⁻³ svovelsyre eller mer under fysisk arbeid (57,61,80), men det finnes også studier med eksponering i området 1-1.6 mg m⁻³ hvor symptomer ikke har blitt rapportert (15). Det synes som om eksponering for store dis-partikler (10 µm eller mer) framkaller mer subjektiv irritasjon og mindre objektive tegn enn mikropartikler (80). Eksponering for mikropartikler (< 1 µm) av H₂SO₄ i området 0.1-0.5 mg m⁻³ framkaller ikke symptomer, selv ikke under fysisk arbeid (68,69,126).

Hva gjelder forsøkspersoner med astma er det mer motsetning mellom ulike resultater. Forsøksprotokoller synes ikke å være vesentlig forskjellige i de ulike studier. Vanligvis benyttes unge voksne med få eller ingen utgangssymptomer og med begrenset behov for medikasjon. De fleste utsetter forsøkspersonene for fysisk aktivitet under eksponeringen (delvis eller hele tiden). Eksponeringsvarighet varierer fra noen få minutter til en time eller mer. De fleste forsøk anvender svovelsyreaerosol, vanligvis med median partikkelstørrelse rundt 1 µm, men Aris *et al* (14) og Linn *et al* (80) sammenlikner også effekter av små og store (6 µm eller mer) partikler. Forandringer i dynamisk lungefunksjon, tegn på økt luftveismotstand eller eksponeringsindusert spesifikk reaktivitet for kolinerge stoffer er de vanlige endepunktene i disse studiene.

Linn *et al* (80) har påvist at svovelsyre induserte bronkokonstriksjon og irritasjonssymptomer blant astmatikere eksponert for 1 µm eller 10-20 µm partikler, 2 mg m⁻³ i én time, med fysisk arbeid. Avol *et al* (15) påviste bronkokonstriksjon og symptomer etter én times eksponering for 1.06 mg m⁻³, men ikke 0.38 mg m⁻³. Hackney *et al* (57) fant også symptomer og tegn blant astmatikere eksponert for 1 mg m⁻³ i én time (0.9 µm og 10 µm partikler, funnet var ikke signifikant for de større partiklene). Spektor *et al* (124) rapporterer bronkokonstriksjon ved 1 mg m⁻³, men ikke 0.3 mg m⁻³, når eksponeringen varte i én time i hvile (0.5 µm MMAD). Utell *et al* fant tegn på bronkokonstriksjon etter eksponering for 0.45 mg m⁻³ H₂SO₄ men ikke 0.1 mg m⁻³ (uten fysisk aktivitet) både når eksponeringen varte i 16 minutter (135,137) og i fire timer (136,138). Koenig *et al* (72) eksponerte ni unge astmatikere for 0.068 mg m⁻³ H₂SO₄ i 40 minutter inkludert 10 minutters fysisk aktivitet, og fant marginale effekter i dynamisk lungefunksjon. I en tidligere studie med samme forsøkspersoner og samme forsøksprotokoll førte en eksponering for 0.1 mg m⁻³ H₂SO₄ til en redusert middelværdi av FEV₁ på 5 prosent, og en økning av total luftveismotstand på 40 prosent (70). Den laveste svovelsyrekonsentrasjon som har framkalt marginal reduksjon i dynamisk lungefunksjon er 0.051 mg m⁻³, i en studie hvor 22 unge astmatikere (inkludert deltakerne til Koenig *et al* (70)) ble eksponert i 40-45 minutter, delvis under muskelarbeid (58). Moderat reduksjon i FEV₁ og forsert vitalkapasitet ble funnet 2-3 minutter etter eksponering for 0.051-0.176 mg m⁻³, etter 20 minutter var det fortsatt ikkesignifikante utfall (58). Forfatterne observerte en markant

interindividvariasjon i responsen, med sterkere utslag for deltakere med uttalt bronkial hyperreaktivitet utløst av anstrengelse (58).

I motsetning til dette ble det ikke påvist bronkokonstriksjon hos astmatikere i en annen undersøkelse hvor forsøkspersonene ble utsatt for 2.8 mg m⁻³ (6.1 µm) eller 2.9 mg m⁻³ (0.4 µm) H₂SO₄ i hvile i 16 minutter, eller eksponering for 1.4 mg m⁻³ med fysisk aktivitet i én time (14). Linn *et al* (79) undersøkte dynamisk lungefunksjon og bronkial reaktivitet blant en gruppe astmatikere og fant ingen eksponeringseffekt av 0.41 mg m⁻³ svovelsyre (0.6 µm partikler, én times varighet, med fysisk aktivitet). I en eldre studie framkalte ikke Sackner *et al* (104) bronkokonstriksjon av 1 mg m⁻³, 0.1 µm (10 minutters varighet i hvile). Resultatene til Koenig *et al* (70) er forsøkt reproduisert i en studie av Avol *et al* (16). De fikk ikke framkalt signifikant bronkokonstriksjon blant astmatiske ungdommer som ble eksponert i én time for 0.127 mg m⁻³ svovelsyre under fysisk aktivitet. Deres resultat kan imidlertid indikere en viss heterogenitet i reaksjonene blant forsøkspersonene mht. eksponering på dette lave nivået.

Det er sparsomt med studier av bronkieobstruksjon som effekt av andre syrer enn svovelsyre. Salpetersyre har blitt undersøkt i to studier. Koenig *et al* (71,72) eksponerte astmatiske ungdommer for HNO₃ (sannsynligvis i dampfase) med et liknende design som deres H₂SO₄-studier beskrevet tidligere. Ni forsøkspersoner ble eksponert i 40 minutter enten for 0.13 mg m⁻³ (0.05 ppm) eller 0.25 mg m⁻³ HNO₃, eller for 0.13 mg m⁻³ HNO₃ i kombinasjon med 0.068 mg m⁻³ H₂SO₄ under fysisk aktivitet. Det ble påvist en reduksjon av FEV₁. Aris *et al* (13) eksponerte en gruppe på 39 friske forsøkspersoner for HNO₃ alene eller etterfulgt av ozoneksponering senere samme dag. Forsøkspersonene var selektert ut fra en allerede påvist sensitivitet for O₃ (påvist ved provokasjonstest), og hadde også økt karbacholinreaktivitet på gruppeplanet. Eksponering for 0.43 mg m⁻³ HNO₃ tåke (partikkelstørrelse 6 µm) i to timer under fysisk aktivitet framkalte ikke patologiske funn i batteriet av lungefunksjonstester. Den O₃-induserte reduksjon i FEV₁ og FVC ble heller mindre uttalt når forsøkspersonene på forhånd hadde vært eksponert for HNO₃ (eller H₂O) aerosol (13).

Mukociliær clearance

I endel studier er syreaerosolers virkning på mukociliær clearance hos forsøkspersoner undersøkt. Studiene utføres i etapper. Det eksponeres først for en syreaerosol, deretter inhaleres og deponeres radioaktivt merket partikler i luftveiene og clearancehastigheten av de merkede partiklene måles. Tolkningen av slike undersøkelser kan være komplisert, siden resultatet avhenger av partikkelstørrelsen av syreaerosolen (dvs. virkningssted), i tillegg til partikkelstørrelse av den merkede aerosol (dvs. deponeringssted). Leikauf *et al* (77,78) har vist at eksponering for 1 mg m⁻³ H₂SO₄ (0.5 µm, én time) reduserer mukociliær clearance hos friske ikke-røykere. 0.1 mg m⁻³ svovelsyre øker clearancehastigheten av 7.6 µm MMAD jernoksidpartikler (77), men den samme lave dosen reduserer clearancehastigheten av 4.2 µm MMAD jernoksidpartikler (78). Tolkningen av forskerne er at de små partiklene i stor grad deponeres i småkalibrete luftveier hvor syreaerosolen også var deponert og virket (78). Disse forsøkene er utvidet ved at virkning av eksponeringsvarighet også undersøkes (125). Clearance av 5.2 µm jernoksidpartikler er mål, og hastighetsreduksjonen var mer markert etter syreaerosoleksponering (0.1 mg m⁻³ H₂SO₄, 0.5 µm) i to timer sammenliknet med eksponering i én time (125). Den samme gruppen (124) har også undersøkt mukociliær clearance hos astmatiske forsøkspersoner, og fant en klar

hastighetsreduksjon i clearance etter eksponering for 1 mg m⁻³ svovelsyre, men bare små ikke-signifikante forskjeller fra kontroller ved eksponeringer på 0.1 eller 0.3 mg m⁻³. Newhouse *et al* (96) fant, i motsetning til disse funn, en akselerert clearance av 3 µm partikler etter eksponering for en 0.5 µm aerosol av 1 mg m⁻³ H₂SO₄ (2.5 timer). Forsøksprotokollen var imidlertid forskjellig ved at forsøkspersonene var i fysisk aktivitet i denne studien.

Gasdiffusjon

Det er utført én undersøkelse på gassutskiftingskapasitet hos menneske ved eksponering av syreaerosoler. Sackner *et al* (104) fant ingen forskjell i diffusjonskapasitet hos friske og astmatiske voksne (N = 12) som ble eksponert for en 0.1 µm 1 mg m⁻³ H₂SO₄ aerosol i ti minutter, sammenliknet med kontroller eksponert for en aerosol av natriumklorid.

5.2.1.2 Observasjonsstudier

Ingen analytiske studier som vedrører ikkekarsinogene effekter av yrkeseksponering for syreaerosoler er funnet.

Miljøeksponering for irritantforurensninger, herunder uorganiske syreaerosoler, har lenge vært erkjent som årsaksfaktorer til forskjellige luftveissykdommer. Økt sykkelighet av ikke-maligne luftveissykdommer, samt økte hospitaliseringsrater og mortalitet, har vært observert i flere tilfelle hvor eksponeringen har nådd toppnivåer, f.eks. i Meusedalen (Belgia 1930), Donora (Pennsylvania 1948) og i London (1952). Selv om effektene som er beskrevet ved disse episodene er et resultat av en kompleks eksponering som inkluderer svoveldioksid, røykpartikler og syreaerosoler, synes det å være enighet om at sistnevnte gruppe spiller en partiell rolle (11). Beskrivelsen av disse hendelsene i tillegg til det store antall epidemiologiske studier på effekter av miljøbetinget syreforurensning, ligger utenfor rammen av dette dokument. Likevel er disse studiene av interesse for den yrkesmessige vurdering av dette problemfeltet, spesielt siden hydrogenionet og svovelsyre ser ut til å spille en viktig rolle i patogenesen av de miljøbetingete tilstandene. Flere kommentarer og sammendrag av ny dato er publisert (11,43,84,105). Et eksempel er Ostro *et al*s studie (99) på effekter av miljøbetinget eksponering for luftbårne syreaerosoler. Daglige luftkonsentrasjoner av hydrogenion og syrer i partikkel- og gassfase ble fulgt prospektivt hos en gruppe på 207 astmatikere i Denver, Colorado. Symptomer og behov for medisinerer var relatert til både hydrogenionkonsentrasjon såvel som nivåene av partikler og sulfater (99).

Pga. arbeidsrelaterte luftveisplager blant 21 arbeidstakere i et australsk laboratorium for mineralanalyse ble en undersøkelse av 20 arbeidstakere gjennomført (inkludert noen som var sykmeldt). Arbeidsstokken ble eksponert for flere uorganiske syrer (eksponeringsnivåer ikke angitt). Undersøkelsen avdekket hoste og pustebesvær hos noen arbeidstakere. Arbeidstakere med bronkial hyperreaktivitet ved undersøkelsen (N = 5) hadde mer følelse av tetthet i brystet. To arbeidstakere hadde et fall i FEV₁ ved seriemålinger i løpet av arbeidsdagen. Den bronkiale reaktiviteten hos de to ble normalisert etter flere måneder borte fra arbeidet (88).

I en blyakkumulatorfabrikk sammenliknet Williams (142) luftveissykkelighet blant menn eksponert for H₂SO₄-aerosol i formingsavdelingen med ikke-eksponerte arbeidere i andre

avdelinger. Eksponeringsnivåene hadde tidligere vært undersøkt av Anfield and Warner (12), middelkonsentrasjonen av H_2SO_4 var 1.4 mg m^{-3} (med et spenn opp til 6.1 mg m^{-3}), partikkelstørrelser var opp til $14 \mu\text{m}$. Eksponerte menn hadde oftere sykefravær pga. episodisk luftveissykdom sammenliknet med de ikke-eksponerte menn. Endringene i lungefunksjon i løpet av arbeidsskiftet ble målt i én uke. Forskjellene mellom eksponerte og ikke-eksponerte var ikke signifikante. Bare yrkesaktive ble undersøkt, og røykevanene ble ikke kartlagt.

Mer enn halvparten av en gruppe på 80 undersøkte spinneriarbeidere, eksponert for høye nivåer av ammoniakk og svovelsyre, hadde lette eller moderate utfall i lungefunksjonprøver (59). I beskrivelsen av en pasientgruppe med hyperreaktivitet i luftveiene inkluderer Brooks *et al* (26) en mann som hadde fått langvarig hyperreaktivitet etter en episode med akutt eksponering for oppvarmet syre (øyensynlig høy konsentrasjon). Goldman og Hill (56) beskriver kronisk luftveissykdom med ateletaser hos en arbeider som fikk en sprut av svovelsyre aerosol og væske i ansiktet når en ventil sprang lekk.

Renke *et al* (102) undersøkte prevalensen av kronisk lungesykdom blant 116 ansatte i en polsk fosfatgjødsselfabrikk. Ingen eksponeringsnivåer er angitt, men fosforsyre, svovelsyre og fluorider er referert som eksponeringer. Kronisk bronkitt var mer prevalent blant produksjonsarbeidere enn blant ansatte i ledelsesfunksjoner og administrasjon. Kronisk bronkitt forekom bare blant røykere og arbeidere med mer enn 10 års ansettelsestid. I produksjonen av fosforsyre hadde 7/23 arbeidere kronisk bronkitt, mens 3/10 arbeidere i svovelsyreproduksjonen hadde kronisk bronkitt (102). I en italiensk undersøkelse i produksjon av fosforsyre hadde nær halvparten av de 35 arbeiderne kronisk bronkitt (46). Emfysem, redusert diffusjonskapasitet og to tilfelle av støvlunge ble også rapportert. Utfallene var relatert til fluorideksponering, fosforsyrenivåene er ikke referert (46). I en tsjekkisk studie av 46 arbeidere i fosforsyreproduksjon (eksponeringsnivåer $1\text{-}2 \text{ mg m}^{-3}$), ble det ikke funnet helseskader ved vanlig klinisk undersøkelse og blodstatus (141).

Toyama *et al* (131) undersøkte 22 arbeidere som var eksponert for enten hydrogenkloridaerosol (produksjon av elektrisk materiell) eller svovelsyre (kopperverk). Median partikkelstørrelse var henholdsvis $6 \mu\text{m}$ og $3 \mu\text{m}$ for HCl og H_2SO_4 . Forfatterne beskriver små utfall i peak-flowhastighet ved eksponeringer for 8.7 mg m^{-3} HCl og 1.9 mg m^{-3} H_2SO_4 ved sammenlikning med 15 ueksponerte kontrollpersoner. Som en forlengelse av denne undersøkelsen ble de 15 kontrollpersonene eksponert for tilsvarende konsentrasjoner av syreaerosoler i et forsøk, og reagerte da med mer markant peak-flow-reduksjon enn de 22 eksponerte arbeiderne gjorde på arbeidsplassen.

5.2.2 Effekter på luftveiene hos dyr

Flere dyrearter har blitt undersøkt på luftveiseffekter, men de fleste gjelder kanin og marsvin. Nesten alle studier gjelder svovelsyre. De viktigste studiene ser på effekter som kan være relatert til kronisk obstruktiv lungesykdom, dvs. mukociliær eller alveolær clearance, eller histologiske forandringer i de perifere luftveier. De fleste studiene er gjengitt i tabell 10.2 (kapittel 10).

Mukociliær clearance

Det er gjennomført mange studier av syreaerosolers effekt på deponering og clearance av

radioaktivt merkete partikler. Schlesinger *et al* studerte virkninger på deponering og clearance av korttids (109) og langtids (110) H_2SO_4 -eksponering hos esler. Den radioaktivt merkete partikkelen var $5 \mu\text{m}$ MMAD jernklorid. I alle forsøkene på esler hadde svovelsyreeksponering ingen virkning på deponeringsmønsteret (fraksjon, lokalisering) av jernkloridpartiklene. Mukociliær clearance var influert av både korttids og langtids eksponering. Mukociliær clearancehastighet ble redusert hos 3 av 4 dyr eksponert for $0.4\text{-}1.1 \text{ mg m}^{-3}$ svovelsyre aerosol ($0.3\text{-}0.6 \mu\text{m}$ MMAD) i én time. En betydelig interindivid-forskjell ble ytterligere bestyrket ved påvisning av forskjellig utvikling av clearancehastigheter i løpet av dager med gjentatt korttidseksponering (109). Når eslene ble langtidseksponert (0.1 mg m^{-3} svovelsyre, 0.5 mg m^{-3} aerosol, 1 time pr. dag, 5 ukedager i ett år) viste det seg at to av de fire dyra utviklet en redusert mukociliær clearancehastighet (110). Den langsomme clearance ble betydelig mer uttalt etter åtte måneder, og var ikke normalisert i løpet av tre måneder etter at eksponeringen hadde opphørt (110).

Den samme gruppen har også undersøkt clearancehastigheter hos kaniner. Dyra har blitt eksponert for en $0.3 \mu\text{m}$ svovelsyre aerosol, og clearance av $4.5 \mu\text{m}$ jernkloridpartikler har blitt undersøkt. Et bifasisk forhold mellom eksponeringskonsentrasjon og clearancehastigheter er påvist for eksponeringer av én times varighet (35,107,112). I eksponeringsområdet $0.26\text{-}2.2 \text{ mg m}^{-3}$ H_2SO_4 aksellererte eksponeringer $\leq 0.4 \text{ mg m}^{-3}$ clearance, mens eksponeringskonsentrasjoner $\geq 1.0 \text{ mg m}^{-3}$ gradvis retarderte clearancehastigheten. Clearancehastighet hos kanin har også blitt fulgt etter lengre tids eksponering. Når eksponeringen varte 14 dager (2 timer daglig), induserte 0.5 mg m^{-3} en reduksjon i mukociliær clearancehastighet sammenliknet med kontrolldyra (113). Clearancehastighet sank og ble gradvis redusert etter 8 måneder når kaninene ble eksponert i én time daglig, 5 ukedager i ett år for 0.25 mg m^{-3} H_2SO_4 . Clearancehastighetene var ikke normalisert tre måneder etter eksponeringsopphør (54,55).

Andre forskningsgrupper har undersøkt deponeringsmønster og mukociliær clearance med noe forskjeller i design. Sackner *et al* (104) fant at får som ble eksponert for en $0.1 \mu\text{m}$ H_2SO_4 aerosol (14 mg m^{-3} i 20 minutter eller 4 mg m^{-3} i 4 timer) ikke fikk langsommere clearance av røntgentette Teflonflak med $1 \mu\text{m}$ diameter. Clearance ble ikke målt under eksponeringen i dette forsøket (104). Fairchild *et al* (47) fant at en merket $2.6 \mu\text{m}$ streptokokk i aerosol ble deponert mer fullstendig og mer proksimalt i luftveiene hos marsvin som hadde blitt eksponert for en $0.03\text{-}3.0 \text{ mg m}^{-3}$ $0.6 \mu\text{m}$ svovelsyre aerosol. Clearance av den samme aerosolen ble retardert etter eksponering for 15 mg m^{-3} , men ikke 1.5 mg m^{-3} svovelsyre hos mus (48).

Alveolære forsvarsmekanismer

Schlesinger og medarbeidere har også studert alveolær makrofag- og clearancefunksjon hos kaniner i flere forsøk. I disse forsøkene har dyra vært eksponert for en $0.3 \mu\text{m}$ svovelsyre aerosol. Naumann and Schlesinger (95) eksponerte dyr for 1 mg m^{-3} i én time, og observerte at fagocytoseaktiviteten til alveolære makrofager ikke var signifikant endret. I bronkopulmonalt skyllevann fant man ikke endringer i antall eller vitalitet av makrofager, men makrofagernes adheranseevne var redusert etter syreeksponering i forhold til kontrolleksponering (95). Når kaninene ble eksponert for 0.5 mg m^{-3} svovelsyre to timer daglig i flere dager, kunne et bifasisk mønster observeres mht. antall makrofager i skyllevannet (106). Antall makrofager med fagocytaktivitet og nivået på denne aktiviteten var økt på dag 3, men ble redusert innen dag 14 (106). Når kaninene ble eksponert én

time daglig i fem dager for ulike konsentrasjoner, viste det seg at bare konsentrasjoner $\geq 0.5 \text{ mg m}^{-3}$ induerte signifikant redusert fagocytose av inerte latexpartikler (114).

Gassdiffusjon

Endringer i gassdiffusjon hos marsvin etter eksponering for ultrafine (median diameter $< 0.1 \text{ }\mu\text{m}$) ZnO partikler dekket med svovelsyre er undersøkt av Amdur and Chen (8) og Chen *et al* (37). Resultatene indikerer at gjentatte tretimers eksponeringer for så lave konsentrasjoner som $0.02\text{-}0.03 \text{ mg m}^{-3} \text{ H}_2\text{SO}_4$ reduserer diffusjonskapasiteten etter noen få dager. Det samme eksponeringsregimet øker også proteininnholdet i skyllevæske fra lungene og øker ratio av lungevekt til kroppvekt etter 2-3 dager (8). En tretimers eksponering for en væskeaerosol av H_2SO_4 i en konsentrasjon på 0.31 mg m^{-3} inducerer den samme reduksjon i diffusjonskapasiteten (omtrent 25 %) som en eksponering for $0.03 \text{ mg m}^{-3} \text{ H}_2\text{SO}_4$ dekket med ZnO-partiklene (8). Marsvin eksponert for $0.01 \text{ mg m}^{-3} \text{ H}_2\text{SO}_4$ i 52 uker eller aper eksponert for $4.8 \text{ mg m}^{-3} \text{ H}_2\text{SO}_4$ i 78 uker (begge eksponeringer kontinuerlige) viste ikke noen eksponeringseffekt på diffusjonskapasitet (4).

Histologiske forandringer

Histologiske forandringer i lungevev, småkalibrete luftveier og alveoli er endepunkt i flere dyreforsøk.

Korttidseksponering for høye konsentrasjoner i LC_{50} -studier viser at svovelsyreaerosoler inducerer blødning, atelektase, ødem og fortykninger av alveolsepta hos marsvin (9). Rotten er langt mer motstandsdyktig (33). Cockrell *et al* (39) påviste at eksponering av marsvin for $25 \text{ mg m}^{-3} \text{ H}_2\text{SO}_4$ i seks timer daglig i to dager induerte et alveolittliknende bilde, med økt mengde makrofager i alveolsepta og alveollumen, i tillegg til skade av de distale luftveier og det vaskulære endotel. Buckley *et al* (28) eksponerte Swiss-Webster mus for 433 mg m^{-3} (309 ppm) HCl (sannsynligvis i dampfase) seks timer daglig i to dager, og fant lesjoner av epitel og subepitelial inflammasjon som var begrenset til neseregionen.

Histologisk undersøkelse etter langtids eksponering for mikropartikler ($< 1 \text{ }\mu\text{m}$) av svovelsyre tyder på at lave doser inducerer moderate forandringer i distale luftveier og alveoli. Hos marsvinet fant Cavender *et al* (34) bare minimal proliferasjon av alveolmakrofager etter seks måneders eksponering (6 timer/dag, 5 ukedager) for 10 mg m^{-3} , og Alarie *et al* (4) fant ingen forandringer når eksponeringen var 0.1 mg m^{-3} i ett år. Hos kaniner forårsaket timeslange daglige eksponeringer (fem ukedager) for 0.25 mg m^{-3} ulike forandringer i de småkalibrete luftveier (54,55,111). Etter dette eksponeringsregime i fire uker økte epitelets tykkelse og antall sekretoriske celler (111). Når kaninene ble eksponert i ett år kunne det påvises at distribusjonen av luftveiskaliber var endret med en økning av småkalibrete luftveier. Denne kaliberendringen ble normalisert etter en tre måneders rehabiliteringsperiode. I tillegg økte tettheten av sekretoriske celler i de distale luftveier, og det ble en endring fra nøytrale til sure glykoproteiner i sekresjonscellene. Forandringene i de sekretoriske celler ble ikke normalisert i løpet av den tre måneders lange eksponeringsfri perioden (55). Histologisk undersøkelse av cynomolgus-ape er også utført etter 78 ukers kontinuerlig eksponering (4). Resultatene indikerer at eksponering for $0.38 \text{ mg m}^{-3} \text{ H}_2\text{SO}_4$ som en $2.15 \text{ }\mu\text{m}$ aerosol inducerer lette forandringer, mens en tilsvarende konsentrasjon av en aerosol med partikkelstørrelse under $1 \text{ }\mu\text{m}$ ikke gir utfall. Når eksponeringskonsentrasjonene var $2.4\text{-}4.8 \text{ mg m}^{-3}$ ble det induert histologiske

forandringer av aerosoler både av submikrometerkaliber og en $3.6 \text{ }\mu\text{m}$ aerosol. Ved undersøkelsen ble det påvist fokal hyperplasi av bronkiolpitelet og fortykkelse av bronkiolvegen (4).

Parametre på lungefunksjon

Også i dyreforsøk er det mange studier som rapporterer utfall på dynamisk lungefunksjon og lungemekaniske forhold. Marsvinet er den mest anvendte dyreart og svovelsyre er mest grundig undersøkt. Amdur (5) fant økt flowresistans i lungene ved eksponeringsnivåer på 2 mg m^{-3} svovelsyre i én time, med et konsentrasjon-effekt avhengig forhold for aerosoler av ulik størrelse. En eksponeringskonsentrasjon på 15 mg m^{-3} økte resistansen i 1-2 timer etter eksponeringsoppheør, mens 40 mg m^{-3} økte resistansen i mer enn to timer etter eksponeringsoppheør, med mer uttalt effekt av en $2.5 \text{ }\mu\text{m}$ aerosol enn en $0.8 \text{ }\mu\text{m}$ aerosol. I tillegg til økt resistans ble det også påvist en redusert compliance i lungene, begge funn indikerer en virkningsmekanisme som involverer bronkial konstriksjon (5). Økt volum av gjenværende gass i lungene etter eksisjon, og observerbart pustebesvær, begge sannsynligvis mindre sensitive indikatorer på obstruksjon, ble ikke funnet hos marsvin eksponert for 12 mg m^{-3} svovelsyre i én time (119). Noen av marsvina som ble eksponert for $19\text{-}40 \text{ mg m}^{-3}$ svovelsyreaerosol ($1 \text{ }\mu\text{m}$ MMAD) i én time utviklet økt sensitivitet for histamin, målt ved responsen på lungenes compliance og resistans (120). Økt resistans og redusert compliance var fremdeles tilstede to timer etter eksponering, og verdiene var tilbake til utgangsnivåene 19 timer etter eksponeringen (120). Amdur og Chen (8) rapporterer at den dose av acetylkolin som er nødvendig for å fordoble luftveisresistansen hos marsvin er bare halvparten av kontrollnivåene to timer etter en timeslang eksponering for $0.02 \text{ mg m}^{-3} \text{ H}_2\text{SO}_4$ -dekkete ZnO-partikler eller $0.2 \text{ mg m}^{-3} \text{ H}_2\text{SO}_4$ som væskeaerosol. Gearhart og Schlesinger (53) fant hyperreaktivitet i luftveiene hos kaniner under og etter langtids eksponering (1 time/dag) for 0.25 mg m^{-3} svovelsyre. Responsen i pulmonal resistans av acetylkolin ble gradvis sterkere etter 4, 8 og 12 måneders eksponering (53). Wong og Alarie (145) benyttet endringer i tidevolum og respirasjonsfrekvens under CO_2 -inhalasjon som indikatorer på luftveisobstruksjon. Marsvin eksponert for 23.5 mg m^{-3} svovelsyre i én time viste en slik endret respons etter CO_2 -provokasjon (145).

Saltsyre har blitt undersøkt med den samme CO_2 provokasjonsmetode, og den laveste dosen (450 mg m^{-3} , sannsynligvis i dampfase) fremkalte forandringer i respirasjonsmønsteret etter 20 minutter (29). HCl-konsentrasjonen (sannsynligvis i gassfase) som framkaller en reduksjon i respirasjonsfrekvensen på 50 prosent (RD_{50}) har blitt beregnet til 433 mg m^{-3} (309 ppm) hos Swiss-Webster mus (28). Kaplan *et al* (67) undersøkte respirasjonsmønsteret og lungefunksjon på 12 bavianer etter 15 minutters eksponering for $700\text{-}2,100 \text{ mg m}^{-3}$ HCl. De fant konsentrasjonsavhengig respons av respirasjonsmønsteret, mens lungevolum eller diffusjonskapasitet ikke var endret tre dager eller tre måneder etter eksponeringen (67).

Det finnes én rapport som gjelder salpetersyre, hvor får ble eksponert i fire timer for 4 mg m^{-3} (1.6 ppm). Syv normale sauer og syv sauer som var allergiske overfor vanlige miljøantigener ble utsatt for karbakolprovokasjon etter eksponeringen, og lunge-resistansen ble målt. De allergiske saueene hadde en signifikant økning i spesifikk lunge-resistans etter provokasjonen, både direkte etter HNO_3 -eksponeringen og 24 timer etterpå (1).

5.3 Gastrointestinale effekter

I eldre arbeidsplassundersøkelser har flere forfattere rapportert tannerosjoner blant arbeidere som er svovelsyreeksponert fra beisebad eller blyakkumulatorproduksjon (12,27,44,85). I et memorandum har the British Dental Association referert eldre kilder om erosjoner som skyldes hydrogenklorid og salpetersyre også (25). I en tverrsnittundersøkelse blant mer enn 500 arbeidere i overflatebehandling og blyakkumulatorproduksjon ble det funnet en prevalens av tannerosjoner på 32 prosent (27). I en follow-up hadde 20 prosent en forverring av erosjonene, spesielt arbeidere i batteriproduksjonen (27). Konsentrasjonene av svovelsyreaerosol ble målt til over 1 mg m⁻³ i begge disse industriene av Anfield og Warner (12), men det ble også målt enda høyere konsentrasjoner (85). Tannskadene kan debutere etter få ukers eksponering med en overflattisk etsing av tannemaljen, og progrediere til erosjoner etter noen få måneders eksponering (27). Syrebeisere eksponert for jernsalter fikk også misfargete tenner (27).

5.4 Effekter på lever

Ingen data som gir mistanke til en eksponeringseffekt på leveren er rapportert.

5.5 Effekter på nyrer

Bortsett fra dehydreringseffekten av høyeksponering for svovelsyre (116), er det ikke rapportert effekter på nyrene av uorganiske syreaerosoler.

5.6 Hæmatologiske effekter

Hæmatologiske rutineundersøkelser er utført ved dødstidspunktet på mus som har vært eksponert for 80-175 mg m⁻³ svovelsyreaerosol. Resultatene for dyr som døde etter 2-3 dagers eksponering indikerer dehydrering og hêmokonsentrasjon (116).

5.7 Kardiovaskulære effekter

Astmatiske og friske voksne (N = 12) eksponert for opp til 1 mg m⁻³ H₂SO₄ i ti minutter hadde ingen eksponeringsvirkning på hæmodynamiske forhold, basert på målinger av hjertefrekvens, kapillær blodflow, diffusjonskapasitet, O₂-forbruk, kapillærvolum i lunger og vev, og funksjonell residualkapasitet (104).

I en stor kohortundersøkelse på mortalitet blant stålarbeidere i U.S.A. er små subkohorter av galvaniseringsarbeidere identifisert og fulgt (66,101). Endel av disse arbeiderne var eksponert for syrer i damp- og aerosolfase (svovelsyre, hydrogenklorid og fosforsyre). Ved siden av eksponering for syreaerosoler kunne disse arbeiderne være eksponert for gasser (kokswerk, oljeraffineri, naturgass) eller stoffer fra forbrenningsovner (86). Tolv av 45 arbeidere som var beskjeftiget med batchbeising og plattetørking døde av arteriosklerotisk hjertesykdom i en oppfølging 1953-1966 (forventet antall 5.4)(86). Risikoen var fortsatt økt i denne gruppen når oppfølgingen ble forlenget ut 1975 (101).

Fem anesteserte hunder som ble eksponert for svovelsyre i en maksimumskonsentrasjon på 8 mg m⁻³ (7.5 minutter) eller 4 mg m⁻³ (4 timer) fikk ingen forandring i kardiale

funksjoner sammenliknet med hunder som ble utsatt for natriumkloridaerosol. Arterielt blodtrykk i det pulmonale og det systemiske kretsløpet ble registrert, i tillegg til minuttvolum, hjertefrekvens, slagvolum og arteriell gassstasjon (104)

5.8 Effekter på nervesystemet

Ingen data er funnet.

5.9 Endokrine effekter

Ingen data er funnet.

6 IMMUNTOKSISITET OG ALLERGI

Swiss-Webster mus ble eksponert for 141 mg m⁻³ H₂SO₄ (MMAD 0.45 µm) kontinuerlig i 3-14 dager. Etter inkubering av organkulturer fra trakea ble væsken fra kulturen kjørt på interferontiter. Interferontitert hos mus eksponert 3, 7 eller 14 dager var lavere enn hos kontroller. Resultatet indikerer at svovelsyreeksponering forårsaker en reduksjon i makrofagenes evne til å syntetisere interferon (116).

7 MUTAGENISITET OG GENTOKSISKE EFFEKTER

Fosforsyre er ikke mutagent i Ames test (med eller uten S9) i fire undersøkte stammer av *Salmonella typhimurium* (3,38).

Gentoksiske insulter kan være relatert til lav vevs-pH (146). Etter inkubasjon i et medium med fosforsyre er det påvist økte rater av utviklingsskader og genetiske skader i spermier og fostere hos sjøpinnsvinet *Sphaerechinus granularis* (38).

8 KARSINOGENE EFFEKTER

8.1 Karsinogenisitet hos menneske

Soskolne *et al* (123) viser til flere arbeider siden 1936 som gir støtte for at syreaerosoler øker risikoen for luftveiskanser.

Det er flere rapporter om larynxkanser blant arbeidere eksponert for syreaerosoler. 1958-1979 fant Ahlborg *et al* (2) tre tilfelle (forventet 0.06) blant 110 menn (1,458 personår) som var ansatt i en fabrikk hvor syrebeising ble utført. Svovelsyre og salpetersyre ble brukt i beisebadene på 1950-tallet. Soskolne *et al* (122) gjennomførte en case-kontrollstudie basert på en industripopulasjon som noen gang hadde arbeidet minst 12 måneder ved en stor raffinering- og kjemisk fabrikk i U.S.A. Populasjon inkluderte 50 tilfelle av kreft i øvre luftveier. En firedoblet kanserrisiko ble funnet blant arbeidere som var klassifisert som høyeksponert for svovelsyre (som var agens under mistanke *a priori*). For tilfelle av larynxkanser (N = 34) var odds enda høyere (estimert odds ratio 13.4, 95 % konfidensintervall 2.1-86), og det var en dose-effekt sammenheng. Resultatene ble justert for potensielle konfoundere (alkohol, tobakk, andre kjemiske agens på

arbeidsplassen)(122). En økt risiko for larynxkanser ble også funnet i en historisk kohort av stålarbeidere fra U.S.A. som var eksponert for syreaerosoler (vesentlig svovelsyre) under galvaniseringsarbeid (128). Arbeiderne hadde innehatt eksponert arbeid i minimum seks måneder før 1965, og middelverdien for eksponering av svovelsyre var 0.2 mg m^{-3} på 1970-tallet. Ni kansere ble observert, 3.92 var forventet ut fra standardiserte amerikanske rater. Data på forbruk av tobakk og alkohol ble registrert og vurdert som en usannsynlig forklaring på den høye kanserinsidensen (128). En økt risiko for larynxkanser blant hvite menn eksponert for svovelsyre er også referert i et sammendrag publisert 1985, og bygger på en case-kontrollstudie (40). En interaksjon mellom røyking og svovelsyreeksposering blir foreslått av forfatterne (40). I en italiensk historisk kohort av menn med minimum ett års ansettelse i såpeproduksjon ($N = 361$, follow-up 1972-1983), ble fem insidende larynxkanser funnet, omtrent ett tilfelle var forventet (noe avhengig av valg av referanse) (52). Eksponeringsnivåene var monitert fra 1974, og arbeiderne var vesentlig eksponert for svovelsyreaerosol ($0.64\text{-}1.12 \text{ mg m}^{-3}$), nikkelstøv (opp til 0.07 mg m^{-3}) og mineraloljer (52). I en studie hvor den primære hensikten var å vurdere lungeskanser mortalitet blant 20,000 arbeidere i Dow Chemicals med en høy prevalens av gaseksponering for HCl, ble det funnet en defisitt av dødsfall pga. larynxkanser (5 observert, 11.3 forventet) (21).

Økt risiko for lungeskanser har også vært mistenkt blant arbeidere som har vært eksponert for uorganiske syrer. I den italienske studien av såpeindustrien (52) var fem menn døde av lungeskanser (2.9 forventet). I en annen studie av 1,165 arbeidere eksponert for svovelsyre og andre syrer (hydrogenklorid) i galvanisk industri indikerer også resultatene at risikoen for å dø av lungeskanser er økt, sammenliknet med dødsratene i U.S.A. (SMR 1.64, 95 % konfidensintervall 1.1-2.3, basert på 35 observerte dødsfall)(18). Den høyeste risikoen for menn eksponert for svovelsyre ble funnet når analysen ble begrenset til personer minst 20 år etter første eksponering. En økt lungeskansermortalitet ble også funnet blant arbeidere som var klassifisert som eksponert til andre syrer. Lungeskansermortaliteten var også økt når andre stålarbeidere var referanse, spesielt for arbeidere eksponert for "andre syrer" (18). I motsetning til disse resultatene ble risikoen for lungeskanser funnet som forventet i en studie av nær 20,000 Dow-arbeidere (20). En nested case-kontrollstudie ble gjennomført med utgangspunkt i denne kohorten (308 cases, 616 kontroller) (21). Hypotesen om en assosiasjon mellom HCl-eksponering (basert på klassifisering av en yrkeshygieniker) og lungekreft ble ikke bekreftet (estimert odds ratio 1.0, 95 % konfidensintervall 0.8-1.3)(21).

I en stor kohortundersøkelse på mortalitet blant stålarbeidere i U.S.A. har subkohorter av arbeidere i galvanisk industri blitt identifisert og fulgt (86,101). Endel av disse arbeiderne var eksponert for syrer i dampfase eller aerosol (svovelsyre, hydrogenklorid, fosforsyre). Blant 384 arbeidere som noen gang hadde vært engasjert med syreherding av stål eller beisebad, var SMR for kanser i fordøyelseskanal og peritoneum fordoblet (signifikant på 5-prosent nivå) ved oppfølging 1953-1975 (101).

8.2 Karsinogenisitet hos dyr

Sprague-Dawley rotter ble eksponert hele levetiden for 14 mg m^{-3} HCl i dampfase ($N = 99$), 14 ppm formaldehyd ($N = 100$), eller begge stoffene i kombinasjon ($N = 200$). De ble eksponert seks timer daglig, fem ukedager. Gruppene eksponert for formaldehyd viste økt insidens av nesekarsinom og epitelmetaplasi i fremre del av nesehulen. Hydrogenklorid

alene induerte ikke slike tumores, og påvirket heller ikke formaldehyds karsinogene potensiale. HCl-eksponerte dyr (med eller uten formaldehydeksponering) hadde økt livstidsrisiko for hyperplasier og forandringer i larynx og trakea, forandringer som tolkes som moderate irritasjonseffekter men som ikke er prekankrøse (118).

9 REPRODUKSJON OG TERATOGENE EFFEKTER

Grupper på 35 bedekte mus og 20 bedekte kaniner ble eksponert for 5 eller 20 mg m^{-3} H_2SO_4 , 7 timer daglig på dager for organogenese (dag 6 t.o.m. 15 for musene, dag 6 t.o.m. 18 for kaninene). De høyeste dosene var lett toksiske for moryra hos begge arter. Det ble ikke påvist noe tegn på føtotoksisitet eller teratogenisitet hos noen av artene (87).

10 SAMMENHENG MELLOM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS

10.1 Generelt

Det viktigste grunnlag for å vurdere forholdet mellom konsentrasjon/dose og effekt/respons er skissert i tabellene 10.1 og 10.2. I tillegg er de observasjonsdata som finnes i kapitlene 5 og 8 av betydning hva dose-responsammenheng angår. Det er en omfattende litteratur på svovelsyre og sparsomt med dokumentasjon på de andre syrene. Likevel kan man se enhetlig på en toksikologisk evaluering fordi de fleste forskere synes å være enige om at hydrogenionet er den aktive patogenetiske komponent.

I diskusjonen om terskelkonsentrasjoner bør man ta i betraktning at den fysikalske tilstand og partikkelstørrelser spiller en avgjørende rolle (84). Dette er en plausibel grunn til at HCl som vanligvis er i dampfase induerer så lite effekter i de perifere luftveier (66). Den modifierende rollen av partikkelstørrelse kan vurderes ut fra de konsekvenser dette har for deponeringslokalisering (se kapittel 3), men antakeligvis er forholdet mer komplekst (8). På dette grunnlaget foreslo NIOSH (90) at framtidige grenseverdier ideelt sett burde være spesifikke for ulike partikkelstørrelser.

Muligens bør effekt og respons heller knyttes til hydrogenionekonsentrasjonen heller enn syrekonsentrasjon. Dette eksponeringsmålet har imidlertid først nylig vært anvendt i studier (58).

Heterogenitet i populasjoner og individuell mottakelighet influerer eksponerings-respons relasjonene for syreaerosoler. Den betydelige variasjonen i terskler for de ulike luftveisutfallene er klart demonstrert for mennesker (121) og dyr (109,110). Amdur (6) gir flere eksempler på dette i en review. Dette spørsmålet har blitt grundigst utredet for astmatikere. Selv om individuell overfølsomhet har vært vist hos astmatikere (58,84), er dokumentasjonen ikke fyllestgjørende hva gjelder mekanismene og heller ikke hvilken grad av mottakelighet det dreier seg om (13).

Endelig bør man også ta med i betraktning at andre faktorer kan modifisere effektene. Det er dokumentasjon på en økt følsomhet hos unge individer (16,58,72), og når eksponering og fysisk aktivitet kombineres (84,134).

De tre utfallene av størst interesse er bronkial astma, kronisk obstruktiv lungesykdom/kronisk bronkitt og larynxkanser. Andre utfall vil også nevnes.

10.2 Bronkial astma

Mekanismene bak, og terskelnivåene for akutt luftveisobstruksjon blant friske og astmatikere er av betydning. Selv om humanforsøk er mest relevante kan marsvinet være en god dyremodell i studiet av akutt bronkiekonstriksjon (11). Mens korttidseksponering av submikronpartikler av H_2SO_4 i konsentrasjoner rundt 1 mg m^{-3} ikke fremkaller tegn på akutt bronkokonstriksjon hos friske forsøkspersoner i de fleste studier (10,57,62), fins flere studier hvor astmatikere får symptomer og tegn på akutt bronkokonstriksjon ved lavere eksponeringsnivåer (58,70,124,135,137,138). Sensitiviteten øker når personene er i fysisk aktivitet under eksponeringen, og det laveste effektnivå (0.051 mg m^{-3} svovelsyre) er rapportert blant astmatiske ungdommer (58). Flere studier har kommet til resultater som er i konflikt med disse, hvor resultatene tyder på at manglende eller bare marginal bronkokonstriksjon selv ved eksponeringsnivåer over 1 mg m^{-3} (14-16,80,104). Forskjellen i resultater kan bare delvis tilskrives ulike seleksjonskriterier for astmatikerne og forskjeller i eksponeringsprotokoller (51), og studier som har forsøkt å replikere tidligere resultater har faktisk endt opp med ulike resultater (f.eks. Avol *et al* (16) og Koenig *et al* (30)). Denne diskrepansen kan ikke forklares, og blir kommentert fra ulike vinklinger av ulike forfattere (14,84,134). Det kan skyldes at reaksjonene er andre enn konstriksjon, f.eks. larynxirritasjon eller endret eller økt slimproduksjon under eksponering (14). Hanley *et al* (58) vektlegger den markante interindividvariasjonen man finner i luftveisreaksjoner av syreaerosoler hos unge astmatikere, med en sterkere effekt blant de som har mest markant anstrengelsesutløst hyperreaktivitet.

10.3 Kronisk bronkitt/kronisk obstruktiv lungesykdom

Også spørsmålet om syreaerosolers rolle i patogenesen av kronisk obstruktiv lungesykdom (kronisk bronkitt) er av betydning. Schlesinger (108) har gitt en oversikt over forsvarsmekanismer i lungene og den potensielle betydning av syreaerosoler. Humanforsøk gir viktig informasjon om korttidseksponering og transitoriske effekter på mukociliær clearance. Dyreforsøk er nødvendige når det gjelder langtidseksponering og endepunkter som histologiske forandringer i småkalibrete luftveier.

Det er en overflod på litteratur som beskriver endringer i mukociliær clearance (35,54,77,82,83,96,124,143). Det ser ut til at enkeltseksponeringer av svovelsyre i lave doser ($<0.5 \text{ mg m}^{-3}$) inducerer en reaktiv økning av mukociliær clearance både hos menneske (77) og kaniner (35). Gjentatte eksponeringer av samme konsentrasjoner forårsaker en reduksjon i clearancehastighet hos kaniner (54,113) og esler (110). Konsentrasjoner på 1 mg m^{-3} eller høyere forårsaker en reduksjon av clearancehastighet hos menneske og dyr selv ved enkeltseksponeringer (77,107).

De vedvarende histologiske forandringene i perifere luftveier, inkludert epitelfortykkelse, endringer i sekretoriske celler, og kaliberreduksjon av perifere luftveier, som man finner etter langtidseksponering for $0.25 \text{ mg m}^{-3} H_2SO_4$ ($0.3 \mu\text{m}$) er ytterligere evidens for at langtids lavdoseeksponering av syreaerosoler kan spille en rolle som årsaksfaktor for kronisk bronkitt (54,111).

10.4 Strupekreft

Flere epidemiologiske studier konkluderer med at en markant økt risiko for larynxkanser er funnet blant arbeidere i ulike bransjer med eksponeringer for svovelsyre-aerosol (se Soskolne *et al* (123) for en review). Eksponeringsvurderingen har vært gjennomført retrospektivt, og er for noen studiers vedkommende basert på tidligere målinger. Steenland *et al* (128) rapporterer gjennomsnittsnivåer på 0.2 mg m^{-3} i 1970-årene. De mest relevante eksponeringene kan være fra ennå tidligere tider. Nivåene som indikeres i denne studien kan derfor være et underestimat av eksponeringer med sann risikøkning.

Dyreforsøk som gir relevant tilleggsinformasjon finnes ikke, den eneste karsinogenstudien gjelder HCl i gassfase, og er designet for å se på kombinasjonseffekter med formaldehyd (118).

Mulige kreftfremkallende mekanismer av syreaerosoler diskuteres av Soskolne *et al* (123). Ut fra kunnskapen om kronisk irritative effekter av luftveiene vil en epigenetisk mekanisme være mest plausibelt. Det er derfor relevant å diskutere et terskelnivå for karsinogene effekter, dvs. doser som inducerer kronisk reaktive forandringer i luftveisepitelet.

10.5 Andre utfall

Amdur og Chen (8) har påvist at 0.02 mg m^{-3} svovelsyre dekket på en kjerne av ultrasmå metallpartikler, med eksponeringer 3 timer daglig i 5 dager, forårsaker en reduksjon i den alveolære diffusjonskapasitet. Endringene i alveolclearance og makrofagfunksjon har også blitt rapportert for dyr eksponert for lave doser av $0.3 \mu\text{m}$ svovelsyrepartikler (55,106,114,115). En enkeltseksponering for 1 mg m^{-3} i én time forandrer ikke fagocytoseaktiviteten (95), men konsentrasjoner på $\geq 0.5 \text{ mg m}^{-3}$ i 3-4 dager reduserer fagocytoseaktiviteten av alveolmakrofager (114). Det er også andre indikasjoner enn virkning på alveolmakrofagenes funksjon som kan tyde på at syreaerosoler har en effekt på forsvarsmekanismene mot luftveisinfeksjoner. Schwartz *et al* (116) demonstrerte en effekt av svovelsyre på interferonnivåene i luftveisvev. Birnbaum *et al* (19) viser en synergistisk virkning når H_2SO_4 og partikulære antigen inhaleres, med en økt permeabilitet av alveolokapillærmembranen og dannelse av immunkomplekser mellom sirkulerende antistoffer og det partikulære antigen. Disse responsene kan spille en rolle i lungens forsvarsmekanismer mot kjemiske og biologiske agens, men dokumentasjonen som kan bidra til å øke forståelsen av dose-effekt eller dose-responsammenhengene er begrenset på dette feltet.

Amdur *et al* (10) fant allerede i 1952 at H_2SO_4 i konsentrasjoner så lave som 0.35 mg m^{-3} endrer respirasjonsmønsteret hos forsøkspersoner, med økt pustefrekvens og endret tidevolum. Den biologiske betydningen av disse utfall er uklar, og NIOSH betraktet ikke disse som skadelige utfall i sin vurdering (140).

Etsing og erosjon av tenner blant eksponerte arbeidere er beskrevet i 20-30 år gamle undersøkelser. De utførte målingene og beskrivelsen av arbeidsforholdene antyder at disse effektene først opptrer ved H_2SO_4 -nivåer rundt 1 mg m^{-3} og høyere.

Tabell 10.1. Relasjonen mellom svovelsyreeksponering og utfall hos forsøkspersoner

N	Konsentrasjon (mg m ⁻³)	MD† (µm)	Varighet	Respons/Merknader	Referanse
12	39 (tørr tåke)	1	60 min	Symptomer. Økt luftveisresistans	121
12	21 (våt tåke)	1	30 min	Alvorlige symptomer, økt luftveisresistans	121
15	5	1	15 min	Hosting	10
11	2.9	0.4	16 min	Astmatikere, ingen økning av symptomer eller luftveisresistans	14
11	2.8	6.1	16 min	Astmatikere, ingen økning av symptomer eller luftveisresistans	14
10	2.4-6	NG‡	< 120 min	Uttalt irritasjon og hoste	30
20	2*	10	1 time	Symptomer, normale lungefunksjoner	57
41	2*	10 or 20	1 time	Irritasjon av øvre/nedre luftveier, Astmatikere: svekket lungefunksjon	80
41	2*	1	1 time	Irritasjon og svekket lungefunksjon, bare hos astmatikere	80
9	1.6*	0.05	20 minx3	Normale lungefunksjoner	62
10	1.40*	6.6	1 time	Astmatikere: ingen økning av symptomer eller luftveisresistans	14
9	1.2*	0.05	20 minx3	Koeksponering 0.25 ppm O ₃ . Normale lungefunksjoner	62
10	1.1-2.4	NG‡	60-120 min	Irritasjon, hoste	30
42	1.06*	0.9	1 time	Hoste. Astmatikere: Symptomer, svekkete lungefunksjoner, ikke økt reaktivitet	15
15	1-3	1	15 min	Subjektiv irritasjon	10
10	1*	0.5	2.5 time	Redusert mukociliær clearance	96
20	1*	0.9	1 time	Symptomer. Reduksjon i FEV ₁ blant astmatikere	57
20	1*	10	1 time	Symptomer, normale lungefunksjoner hos friske og astmatikere	57
10	1	0.5	1 time	Astmatikere. Svekkete lungefunksjoner og mukociliær clearance	124
10	1	0.5	1 time	Redusert mukociliær clearance	77
17	1	0.8	16 min	Redusert luftveiskonduktanse og FEV ₁	135,137
12	1	0.1	10 min	Astmatikere: Ikke endring i kardiopulmonale funksjoner	104
11	0.94*	0.9	2 timer	Subjektiv irritasjon, ikke-signifikant fall i FEV ₁	61
3	0.7	NG‡	4.5 min	Økt lysadaptasjon av øyne	31

Tab 10.1 fortsatt

No	Konsentrasjon (mg m ⁻³)	MD† (µm)	Varighet	Respons/Merknader	Referanser
10	0.6-0.85	NG‡	60-120 min	Sansegrense	30
10	0.55-0.7	NG‡	60-120 min	Maksimalkonsentrasjon som ikke sanses	30
20	0.5*	10	1 time	Moderat irritasjon hos friske og astmatikere, normal lungefunksjon	57
20	0.5*	0.9	1 time	Moderate irritasjonssymptomer hos astmatikere, normal lungefunksjon	57
12	0.45*	0.8	4 timer	Astmatikere: FEV ₁ -fall	138
17	0.45	0.8	16 min	Redusert konduktans (kun astmatikere)	135,137
14	0.45*	0.8	4 timer	Økt karbacholrespons	136
11	0.42*	0.9	2 timer	Ikke symptomer, normale lungefunksjoner	61
27	0.41*	0.6	1 time	Astmatikere; ingen eksponeringseffekt på lungefunksjon eller reaktivitet	79
42	0.38*	0.9	1 time	Ingen symptomer, normal lungefunksjon hos astmatikere og friske	15
15	0.35-0.5	1	15 min	Endret respirasjonsmønster	10
15	0.35*	0.8	30 min	Astmatikere: Nedsatt lungefunksjon	139
10	0.3	0.5	1 time	Ingen signifikant symptomer eller funksjonsutfall hos astmatikere	124
32	0.127*	0.5	1 time	Astmatisk ungdommer: Ikke bronkokonstriksjon eller symptomer	16
28	0.1*	0.1-0.3	4 timer	Ingen symptomer eller funksjonsutfall	68
45	0.1	0.55	4 timer	Ingen symptomer eller funksjonsutfall	126
12	0.1*	0.8	4 timer	Ingen symptomer eller funksjonsutfall hos friske eller astmatikere	136,138
19	0.1*	0.5	2 timer	Koeksponert for O ₃ og SO ₂ . Liten reduksjon av FEV ₁	69
18	0.1	0.5	1 time	Forandringer i mukociliær clearance	125
10	0.1	0.5	1 time	Økt mukociliær clearance	77
17	0.1	0.8	16 min	Ingen symptomer eller funksjonsutfall	135,137
9	0.068*	0.6	40 min	Astmatisk ungdommer: Marginalt fall i FEV ₁ , økt luftveisresistans	72
22	0.051-0.176*	0.72	40-45 min	Astmatisk ungdommer: Marginalt fall i FEV ₁ /FVC	58

* Fysisk aktivitet under eksponeringsperioden eller deler av denne

† MD = median diameter, enten MMD, MMAD, VMD.

‡ NG = ikke angitt

Tabell 10.2. Relasjonen mellom svovelsyreeksponering og responser i dyreforsøk

Art/ antall	Konsentrasjon (mg m ⁻³)	MD* (µm)	Varighet	Respons/Merknader	Referanser
Aper					
9	4.79	0.73	78 uker	Bronchiolære histologiske forandringer, lungefunksjonsutfall	4
9	2.43	3.60	78 uker	Bronchiolære histologiske forandringer, lungefunksjonsutfall	4
18	0.38-0.48	0.54-2.15	78 uker	Økt respirasjonsfrekvens	4
Esler					
4	0.194-1.364	0.3-0.6	1 time	Redusert mukociliær clearance (interindividuell variasjon). Ikke respirasjonsmekaniske utslag	109
4	0.1	0.5	1 t/d 6 mnd	Vedvarende fall i mukociliær clearance hos 2/4 dyr	110
Får					
10	14	0.1	20 min	Langsom mukociliær clearance	104
6	4	0.1	4 timer	Langsom mukociliær clearance	104
Hunder					
5	8	0.1	7.5 min	Ingen kardiopulmonale funksjonsutfall	104
5	4	0.1	4 timer	Ingen kardiopulmonale funksjonsutfall	104
Kaniner					
5	1	0.3	2 timer	Redusert mukociliær clearance	107
5	1	0.3	1 time	Endring i pulmonal makrofagfunksjon	95
8	0.828	0.3	1 time	Redusert mukociliær clearance	35
3	0.5	0.3	1t/d 5 dager	Redusert fagocytaktivitet av pulmonale makrofager	114
5	0.5	0.3	2t/d 14 dager	Redusert mukociliær clearance	113
15	0.5	0.3	2t/d 14 dager	Endring i lungemakrofagaktivitet	106
8	0.260	0.3	1 time	Økt mukociliær clearance	35
20	0.25	0.3	1t/d,5 uked,1år	Histologiske forandringer, luftveishyperreaktivitet, redusert compliance og mukociliær clearance	53-55
15	0.25	0.3	1t/d 5uked,4u	Epitelfortykkelse i distale luftveier	111
5	0.25	0.3	1t/d 5dager	Forandringer i lungenes arachidonsyremetabolisme	115
3	0.25	0.3	1t/d 5dager	Ingen endring i pulmonal makrofagaktivitet	114

Tabell 10.2, fortsatt

Art/ antall	Konsentrasjon (mg m ⁻³)	MD*(µ)	Varighet	Respons/Merknader	Referanser
Marsvin					
16	109	0.41	21 dager	LC ₅₀	144
50	100	0.3-0.4	< 7 dager	LC ₅₀	116
NG†	50	1	8 timer	LC ₅₀ (95 % konfidensgrense 34-71) 1.5 år gamle dyr	9
58	40	0.8	8 timer	LC ₅₀ ved romtemperatur	100
36	32	0.8	8 timer	LC ₅₀ ved 0 °C	100
16	32	0.84	21 dager	LC ₅₀	144
20	30	0.5-1.7	5-28 d	Fatalt lungeødem	33
20	25	1	6 t/d 2 dager	Uttalte histologiske forandringer i alveoli og distale luftveier	39
5	23.5	0.92-1.06	1 time	Redusert CO ₂ -respons på tidevolum og respirasjonsfrekvens	145
23	19	1.01	1 time	Økt bronkial reaktivitet	120
NG†	18	1	8 timer	LC ₅₀ (95 % konfidensintervall 16-21) hos 1-2 måneder gamle dyr	9
32	18	2.7	8 timer	LC ₅₀	100
40	12	0.63	1 time	Bronkokonstriksjon	119
70	10	0.83	6t/d 5d/u 6 mndr	Moderat proliferasjon av lungemakrofager, epitelforandringer	34
20	10	0.53-1.66	5-28 d	Histologisk alveolitt	33
10	3.02	1.8	1 time	Proksimalt skift i deponering av inhalerte monodisperse partikler	47
6	1.9	0.8	1 time	Bronkokonstriksjon (redusert compliance, økt resistans)	5
8	0.4	0.08	1 time	Redusert gassutskiftning i alveoli	37
14	0.32	0.6	1 time	Ingen endring i deponering av inhalerte monodisperse partikler	47
100	0.10	2.78	1 år	Ikke histologiske eller funksjonelle forandringer	4
8	0.084	0.05	1 time	H ₂ SO ₄ -dekte ZnO-partikler. Koeksponert for 0.15 ppm O ₃ inducerer redusert alveolgassutskiftning	37
100	0.08	0.84	1 år	Ingen påviste forandringer	4
59	0.08	0.24	1t/d 1-7 dager	H ₂ SO ₄ -dekte ZnO-partikler. Redusert lungefunksjon og diffusjonskapasitet ved koeksponering med 0.15 ppm O ₃	37

Tabell 10.2, fortsatt

Art/antall	Konsentrasjon (mg m ⁻³)	MD* (µm)	Varighet	Respons/Merknader	Referanser
8	0.02	0.1	3t/d 5dager	H ₂ SO ₄ -dekte ZnO-partikler. Endringer i lungefunksjon og bronkiallavage. Økt luftveisresistans. Økt lungevekt	8
Rotter					
20	100	0.7-0.9	7 dager	Ingen histologiske forandringer	33
70	10.34	0.83	6t/d 5d/u 6mnd	Ingen histologiske forandringer	34
Mus					
369	125-154	0.3-0.6	10-14 d	Ingen histologiske forandringer	116
15†	15	3.2	90 min	Redusert mukociliær clearance	48
9	1.5	0.6	4 timer	Uendret mukociliær clearance	48

* MD = median diameter, enten MMD, MMAD, VMD

† NG = ikke angitt

11 FORSKNINGSBEHOV

Det er behov for studier på effekter av andre syreaerosoler enn svovelsyre, dette kan bl.a. klarlegge om effekter er felles for ulike syrer, og hydrogenionets rolle i patogenesen. Eksponeringer i ulike yrkeskategorier er ikke så godt karakterisert, og studier av eksponeringsnivåer og aerosolkarakterisering er ønsket. Selv om det er solid dokumentasjon for at kumulativ dose betyr mer enn konsentrasjon for kroniske luftveisutfall, så trengs studier som klarlegger betydningen av kumulativ dose i lavdoseområdet. Det er av betydning å få mer kunnskap om utfall i subgrupper med økt mottakelighet for virkninger av syreaerosoler. Studier på personer med kronisk luftveissykdom og hos røykere er spesielt relevant i yrkessammenheng. Videre studier kan klarlegge og forklare diskrepansen vedrørende akutte effekter hos astmatikere. Flere luftveiskansere enn strupekreft, og andre eksponeringer enn svovelsyre. Humanundersøkelser som inkluderer histologiske undersøkelser fra øvre luftveier hos arbeidere som har vært langtidseksponert for syreaerosoler er ønskelig.

12 DISKUSJON OG EVALUERING

De kritiske effektene av syreaerosoler er akutt og kronisk irritasjon av luftveiene. Pga. manglende dokumentasjon er risikoen for larynxkanser ikke sikkert mulig å relatere til bestemte eksponeringsnivåer. Etsing og erosjon av tenner opptrer ved eksponeringsnivåer godt over nivåene som induserer luftveisutfall.

Studiemetodenes relative betydning er ulik for de forskjellige endepunktene. Humanforsøk må tillegges mest vekt når det gjelder akutte luftveiseffekter (bronkial astma). Når det gjelder syreaerosolens rolle for utvikling av kronisk bronkitt finner man den viktigste dokumentasjonen i dyreforsøk mens epidemiologiske studier så langt er av størst verdi for

kreft som endepunkt. Evalueringen av de ulike endepunktene påvirkes av styrke og begrensning i disse metodene. Hovedproblemet med humanforsøk er begrensningen i lav og kortvarig eksponering, og begrenset antall deltakere. Hovedproblemet for dyreforsøkene er usikker relevans for mennesket, mens de epidemiologiske studiene har iboende validitetsproblemer.

Evalueringen blir komplisert av flere forhold som diskuteres andre steder i dokumentet. Det synes å være enighet om at hydrogenionet spiller en avgjørende rolle i patogenesen av irritantreaksjoner i luftveiene, men det er likevel knyttet en viss usikkerhet til den samlede vurdering av syreaerosolene. Det er også enighet om at responsen er avhengig av deponeringssted, og dermed partikkelstørrelse og de andre faktorene som har betydning for deponeringsnivået. Det knytter seg likevel mye usikkerhet til dette siden væskeaerosoler ikke har en fiksert størrelse. Det er også indikasjoner på at partikkelkvaliteter kan spille en rolle, med mer potente reaksjoner fra faste partikler dekket med syre. Det knytter seg også usikkerhet ved at vi kjenner lite til betydningen av koeksponering for flere irritanter, eller nøytraliserende stoffer som ammoniakk. Vi vet også lite om rollen til andre faktorer som alder, fysisk aktivitet eller fysiologisk status hos individet. Vi vet at astmatikere er følsomme for syreaerosoler mht. akutte luftveisrespons, men overfølsomhetens grad og natur er det ikke konsensus på. Vi vet praktisk talt ingen ting om økt mottakelighet for andre viktige subgrupper som f.eks. individer med kronisk bronkitt eller røykere. Kunnskapen vår om den relative betydning av konsentrasjon og varighet av eksponering er begrenset, selvom kumulativ dose synes å være det mest relevante mål for kroniske effekter.

Det er økende grad av dokumentasjon for at langtidslavkonsentrasjonseksponering for syreaerosoler, så lavt som rundt 0.1 mg m⁻³, spiller en rolle for utvikling av kronisk bronkitt. Dokumentasjon som taler mot en slik sammenheng er nærmest fraværende. Viktigste er virkningene på den mukociliære clearance, en effekt som ikke uten videre reverseres selv ved eksponeringsnivåer ned mot 0.1 mg m⁻³. Det kan settes spørsmålsteget ved den biologiske betydningen av denne effekten, men det er verdt å merke seg at sigarettøyk induserer nærmest identiske forandringer som syreaerosoler både hos menneske og esler. Andre funn av betydning er histologiske forandringer hos dyr eksponert i lang tid for konsentrasjoner under 0.5 mg m⁻³. Bronkiolvegffortykkelse er funnet hos aper, og innsnevring av distale luftveier hos kaniner. Forandringer i slimproduserende celler og økning i antallet sekretoriske celler under og i flere måneder etter langtidseksponering indikerer også en kronisk inflammatorisk reaksjon.

Syreaerosolens rolle for akutte luftveisreaksjoner er mindre klar. Utløsning av markant bronkokonstriksjon er ikke overbevisende demonstrert hos menneske, hverken friske eller astmatikere, unntatt ved svært høye eksponeringsnivåer. Eksponering for svært høye konsentrasjoner kan uten tvil indusere bronkial hyperreaktivitet, mens ved lave konsentrasjoner (0.25 mg m⁻³) har dette bare blitt funnet hos kaniner. Det er ikke enkelt å tolke de mer begrensede virkningene med økt luftveisresistans og økt respons på kolinerge provokasjon som har blitt funnet i noen, men ikke alle, studier av astmatikere under fysisk aktivitet og ved lav eksponering (0.05-0.5 mg m⁻³). Forskjellen i resultater i ulike studier kan delvis skyldes en uttalt interindividvariasjon i følsomhet. Effektene som er dokumentert ved de laveste nivåene er ikke uttalte, og den biologiske betydningen av dem kan være begrenset.

Det er rimelig å mistenke at lave kumulative doser av syreaerosoler øker risikoen for strupekreft. Hver for seg har studiene svakheter i designet som kan gi skjevheter av resultatene, men dette er ikke en plausibel forklaring for alle studiene. Det er ikke sannsynlig at manglende konfounderkontroll kan forklare en så markant økt risiko som er funnet i flere studier. Grensen for skadelige dosenivåer er uklart grunnet usikkerheten knyttet til bruk av historiske eksponeringsdata. Karsinogenstudier på forsøksdyr eksponert for syreaerosoler er ikke rapportert, noe som bidrar til usikkerhetene om disse stoffene har et potensiale som kreftfremkallende stoffer. IARC (63) har ikke evaluert evidens mht. syreaerosolenes karsinogenisitet.

Hva gjelder andre endepunkter som indikerer forandringer i alveoloverflaten og clearance i den respiratoriske del av lungene, så er forandringer funnet hos forsøksdyr eksponert i flere dager for konsentrasjoner på 0.5 mg m⁻³ eller lavere. Disse funnenes rolle mht. lungesykdommer hos mennesket er noe uklar.

13 SAMMENDRAG

P. Kristensen: Uorganiske syreaerosoler. Nordisk Ekspertgruppe for Grenseverdidokumentasjon. Arbete och Hälsa 1992:33 pp 1-43.

I dokumentet oppsummeres dokumentasjon som har til formål å gi kunnskapsgrunnlaget for å fastlegge forsvarlige nivåer av yrkesmessig eksponering for uorganiske syreaerosoler. Blant de helseeffekter som beskrives bør korrosive og inflammatoriske virkninger slimhinner tillegges vekt ved fastsettelse av yrkesmessige grenseverdier. Spesielt bør effekter i de distale deler av luftveiene og i den respiratoriske del av lungene, samt virkningen på lungenes forsvarsmekanismer mot forurensning få betydning. Syreaerosolers mulige rolle for utvikling av strupekreft bør også telle i vurderingen.

Nøkkelord: Svovelsyre, hydrogenklorid, salpetersyre, fosforsyre, aerosol, yrkesmessige eksponeringsgrenser, akutt luftveisreaksjon, kronisk luftveisreaksjon, strupekreft.

14 ENGLISH SUMMARY

P. Kristensen: Inorganic acid aerosols. Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. Arbete och Hälsa 1992: 33 pp 1-43.

Relevant data are summarized in this document for the purpose of establishing permissible levels of occupational exposure to inorganic acid aerosols. Among the health effects described, the corrosive and inflammatory effects on mucous membranes should be taken into consideration in the setting of occupational exposure limits. In particular should the effects on small caliber conductive airways, the respiratory parts of the lungs, as well as lung defense mechanisms against pollutants be considered. The acid aerosols' potential role in the development of laryngeal cancer should be taken into account as well.

Key words: Sulphuric acid, hydrochloric acid, nitric acid, phosphoric acid, aerosol, occupational exposure limits, acute airway response, chronic airway response, laryngeal cancer.

14 REFERANSER

- 1 Abraham WM, Kim CS, King MM, Oliver W, Yerger L. Effects of nitric acid on carbachol reactivity of the airways in normal and allergic sheep. Arch Environ Health 37 (1982) 36-40.
- 2 Ahlborg G, Hogstedt C, Sundell L, Åman C-G. Laryngeal cancer and pickling house vapors (Letter). Scand J Work Environ Health 7 (1981) 239-40.
- 3 Al-Ani FY, Al-Lami SK. Absence of mutagenic activity of acidity regulators in the Ames Salmonella/microsome test. Mutat Res 206 (1988) 467-70.
- 4 Alarie Y, Busey WM, Krumm AA, Ulrich CE. Long-term continuous exposure to sulfuric acid mist in cynomolgus monkeys and guinea pigs. Arch Environ Health 27 (1973) 16-24.
- 5 Amdur MO. The respiratory response of guinea pigs to sulfuric acid mist. Arch Ind Health 18 (1958) 407-14.
- 6 Amdur MO. Report on tentative ambient air standards for sulfur dioxide and sulfuric acid. Ann Occup Hyg 3 (1961) 71-83.
- 7 Amdur MO. Aerosols formed by oxidation of sulfur dioxide. Arch Environ Health 23 (1971) 459-68.
- 8 Amdur MO, Chen LC. Furnace-generated acid aerosols: speciation and pulmonary effects. Environ Health Perspect 79 (1989) 147-50.
- 9 Amdur MO, Schulz RZ, Drinker P. Toxicity of sulfuric acid mist to guinea pigs. Arch Ind Hyg Occup Med 5 (1952) 318-29.
- 10 Amdur MO, Silverman L, Drinker P. Inhalation of sulfuric acid mist by human subjects. Arch Ind Hyg Occup Med 6 (1952) 305-13.
- 11 American Thoracic Society. Health effects of atmospheric acids and their precursors. Am Rev Respir Dis 144 (1991) 464-7.
- 12 Anfield BD, Warner CG. A study of industrial mists containing sulphuric acid. Ann Occup Hyg 11 (1968) 185-94.
- 13 Aris R, Christian D, Sheppard D, Balmes JR. The effects of sequential exposure to acidic fog and ozone on pulmonary function in exercising subjects. Am Rev Respir Dis 143 (1991) 85-91.
- 14 Aris R, Christian D, Sheppard D, Balmes JR. Lack of bronchoconstrictor response to sulfuric acid aerosols and fogs. Am Rev Respir Dis 143 (1991) 744-50.

- 15 Avol EL, Linn WS, Whynot JD, Anderson KR, Shamoo DA, Valencia LM, Little DE, Hackney JD. Respiratory dose-response study of normal and asthmatic volunteers exposed to sulfuric acid aerosol in the sub-micrometer range. *Toxicol Ind Health* 4 (1988) 173-84.
- 16 Avol EL, Linn WS, Shamoo DA, Anderson KR, Peng R-C, Hackney JD. Respiratory responses of young asthmatic volunteers in controlled exposures to sulfuric acid aerosol. *Am Rev Respir Dis* 142 (1990) 343-348.
- 17 Balmes JR, Fine JM, Gordon T, Sheppard D. Potential bronchoconstrictor stimuli in acid fog. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 163-6.
- 18 Beaumont JJ, Leveton J, Knox K, Bloom T, McQuiston T, Young M, Goldsmith R, Steenland NK, Brown DP, Halperin WE. Lung cancer mortality in worker exposed to sulfuric acid mist and other acid mists. *J Natl Cancer Inst* 79 (1987) 911-21.
- 19 Birnbaum SC, Pinto M, Kadar T, Kuttin E. The pathogenesis of synergistic lung damage in mice by an environmental irritant (H_2SO_4) and particulate antigen. *Toxicology* 28 (1983) 261-9.
- 20 Bond GG, Shellenberger RJ, Fishbeck WA, Cartmill JB, Lasich BJ, Wymer KT, Cook RR. Mortality among a large cohort of chemical manufacturing employees. *J Nat Cancer Inst* 75 (1985) 859-69.
- 21 Bond GG, Flores GH, Stafford BA, Olsen GW. Lung cancer and hydrogen chloride exposure: results from a nested case-control study of chemical workers. *J Occup Med* 33 (1991) 958-61.
- 22 Bowes PC. Smoke and toxicity hazards of plastics in fire. *Ann Occup Hyg* 17 (1974) 143-57.
- 23 Bowes SM III, Laube BL, Links JM, Frank R. Regional deposition of inhaled fog droplets: preliminary observations. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 151-7.
- 24 Brandt-Rauf PW, Fallon LF Jr, Tarantini T, Idema C, Andrews L. Health hazards of fire fighters: exposure assessment. *Br J Ind Med* 45 (1988) 606-12.
- 25 British Dental Association. Memorandum of the erosion of teeth (presented to the Industrial Injuries Advisory Council). *Br Dent J* 106 (1959) 239-42.
- 26 Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). *Chest* 88 (1985) 376-84.
- 27 ten Bruggen Cate JH. Dental erosion in industry. *Br J Ind Med* 25 (1968) 249-66.

- 28 Buckley LA, Jiang XZ, James RA, Morgan KT, Barrow CS. Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol* 74 (1984) 417-29.
- 29 Burleigh-Flayer H, Wong KL, Alarie Y. Evaluation of the pulmonary effects of HCl using CO_2 challenges in guinea pigs. *Fundam Appl Toxicol* 5 (1985) 978-85.
- 30 Bushtueva KA. The determination of the limit of allowable concentration of sulfuric acid in atmospheric air. In: *Limits of Allowable Concentrations of Atmospheric Pollutants*, Bk 3. BS Levine (translation from Russian), US Dept of Commerce, (1957), pp. 20-36.
- 31 Bushtueva KA. Threshold reflex effect of SO_2 and sulfuric acid aerosol simultaneously present in the air. In: *Limits of Allowable Concentrations of Atmospheric Pollutants*, Bk 4. BS Levine (translation from Russian), US Dept of Commerce, (1961) 72-9.
- 32 Carabine MD, Maddock JEL. The growth of sulphuric acid aerosol particles when contacted with water vapour. *Atmospheric Environment* 10 (1976) 735-42.
- 33 Cavender FL, Steinhagen WH, Ulrich CE, Busey WM, Cockrell BY, Haseman JK, Hogan MD, Drew RT. Effects in rats and guinea pigs of short-term exposures to sulfuric acid mist, ozone, and their combination. *J Toxicol Environ Health* 3 (1977) 521-33.
- 34 Cavender FL, Singh B, Cockrell BY. Effects in rats and guinea pigs of six-month exposures to sulfuric acid mist, ozone, and their combination. *J Toxicol Environ Health* 4 (1978) 845-52.
- 35 Chen LC, Schlesinger RB. Response of the bronchial mucociliary clearance system in rabbits to inhaled sulfite and sulfuric acid aerosols. *Toxicol Appl Pharmacol* 71 (1983) 123-31.
- 36 Chen LC, Miller PD, Amdur MO. Effects of sulfur oxides on eicosanoids. *J Toxicol Environ Health* 28 (1989) 99-109.
- 37 Chen LC, Miller PD, Lam HF, Guty J, Amdur MO. Sulfuric acid-layered ultrafine particles potentiate ozone-induced airway injury. *J Toxicol Environ Health* 34 (1991) 337-52.
- 38 Cipollaro M, Corsale G, Esposito A, Ragucci E, Staiano N, Giordano GG, Pagano G. Sublethal pH decrease may cause genetic damage to eukaryotic cell: a study on sea urchins and *Salmonella typhimurium*. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 6 (1986) 275-87.
- 39 Cockrell BY, Busey WM, Cavender FL. Respiratory tract lesions in guinea pigs

- exposed to sulfuric acid mist. *J Toxicol Environ Health* 4 (1978) 835-44.
- 40 Cookfair D, Wende K, Michalek A, Vena J. A case-control study of laryngeal cancer among workers exposed to sulfuric acid (Abstract). *Am J Epidemiol* 122 (1985) 521.
- 41 Dahl AR, Griffith WC. Deposition of sulfuric acid mist in the respiratory tracts of guinea pigs and rats. *J Toxicol Environ Health* 12 (1983) 371-83.
- 42 Darmer KI, Jr., Kinkead ER, DiPasquale LC. Acute toxicity in rats and mice resulting from exposure to HCl gas and HCl aerosol for 5 and 30 minutes. Report No. AMRL-TR-72-21. Aerospace Medical Research Laboratory, Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio (1972) pp. 1-19.
- 43 Dockery DW, Speizer FE. Epidemiologic evidence for aggravation and promotion of COPD by acid air pollution. *Lung Biol Health Dis* 43 (1989) 201-25.
- 44 El-Sadik YM, Osman HA, El-Gazzar RM. Exposure to sulfuric acid in manufacture of storage batteries. *J Occup Med* 14 (1972) 224-6.
- 45 Environmental Protection Agency. Acid aerosols issue paper. U.S. EPA Office of Health and Environmental Assessment EPA-600-8-88-005A. U.S. Government Printing Office: Washington DC, 1988.
- 46 Fabbri L, Mapp C, Rossi A, Cortese S, Saia B. Bronchopneumopatia cronica e pneumoconiosi in operai addetti alla produzione di acido fosforico (in Italian, English abstract). *Lavoro Umano* 28 (1977) 50-7.
- 47 Fairchild GA, Stultz S, Coffin DL. Sulfuric acid effect on the deposition of radioactive aerosol in the respiratory tract of guinea pigs. *Am Ind Hyg Assoc J* 36 (1975) 584-94.
- 48 Fairchild GA, Kane P, Adams B, Coffin D. Sulfuric acid and streptococci clearance from respiratory tracts of mice. *Arch Environ Health* 30 (1975) 538-45.
- 49 Fenton DL, Ranade MB. Aerosol formation threshold for HCl-water vapor system. *Environ Science Technol* 10 (1976) 1160-2.
- 50 Fine JM, Gordon T, Thompson JE, Sheppard D. The role of titratable acidity in acid aerosol-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 135 (1987) 826-30.
- 51 Folinsbee LJ. Human health effects of exposure to airborne acid. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 195-9.
- 52 Forastiere F, Valesini S, Salimei E, Magliola ME, Perucci CA. Respiratory cancer among soap production workers. *Scand J Work Environ Health* 13 (1987) 258-60.
- 53 Gearhart JM, Schlesinger RB. Sulfuric acid-induced airway hyperresponsiveness. *Fundam Appl Toxicol* 7 (1986) 681-9.
- 54 Gearhart JM, Schlesinger RB. Response of the tracheobronchial mucociliary clearance system to repeated irritant exposure: effect of sulfuric acid mist on function and structure. *Experimental Lung Res* 14 (1988) 587-605.
- 55 Gearhart JM, Schlesinger RB. Sulfuric acid-induced changes in the physiology and structure of the tracheobronchial airways. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 127-36.
- 56 Goldman A, Hill WT. Chronic bronchopulmonary disease due to inhalation of sulfuric acid fumes. *Arch Ind Hyg Occup Med* 8 (1953) 205-11.
- 57 Hackney JD, Linn WS, Avol EL. Acid fog: effects on respiratory function and symptoms in healthy and asthmatic volunteers. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 159-62.
- 58 Hanley QS, Koenig JQ, Larson TV, Anderson TL, van Belle G, Rebolledo V, Covert DS, Pierson WE. Response of young asthmatic patients to inhaled sulfuric acid. *Am Rev Respir Dis* 145 (1992) 326-31.
- 59 Herrmann G, Viehriig J. Irritative Atemwegserkrankungen durch Ammoniak und Schwefelsäureaerosole in einer Kuoxamseidenspinnerei. *Zeitschr Gesamt Hyg Grenzgebiete* 25 (1979) 581-4.
- 60 Holma B. Effects of inhaled acids on airway mucus and its consequences for health. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 109-13.
- 61 Horvath SM, Folinsbee LJ, Bedi JF. Effects of large (.9 μ m) sulfuric acid aerosols on human pulmonary function. *Environ Res* 28 (1982) 123-30.
- 62 Horvath SM, Folinsbee LJ, Bedi JF. Combined effect of ozone and sulfuric acid on pulmonary function in man. *Am Ind Hyg Assoc J* 48 (1987) 94-8.
- 63 International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. IARC, Lyon, France, Suppl 7 (1987).
- 64 International Labor Organization. Encyclopaedia of occupational Safety and Health. ILO, Geneva (1983).
- 65 Jones W, Gamble J. Epidemiological-environmental study of lead acid battery

- workers. I. environmental study. *Environ Res* 35 (1984) 1-10.
- 66 Kamrin MA. Workshop on the health effects of HCl in ambient air. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 15 (1992) 73-82.
- 67 Kaplan HL, Anzueto A, Switzer WG, Hinderer RK. Effects of hydrogen chloride on respiratory response and pulmonary function of the baboon. *J Toxicol Environ Health* 23 (1988) 473-93.
- 68 Kerr HD, Kulle TJ, Farrell BP, Sauder LR, Young JL, Swift DL, Borushok RM. Effects of sulfuric acid aerosol on pulmonary function in human subjects: an environmental chamber study. *Environ Res* 26 (1981) 42-50.
- 69 Kleinman MT, Bailey RM, Chang Y-T C, Clark KW, Jones MP, Linn WS, Hackney JD. Exposures of human volunteers to a controlled atmospheric mixture of ozone, sulfur dioxide and sulfuric acid. *Am Ind Hyg Assoc J* 42 (1981) 61-9.
- 70 Koenig JQ, Pierson WE, Horike M. The effects of inhaled sulfuric acid on pulmonary function in adolescent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 128 (1983) 221-5.
- 71 Koenig JQ, Covert DS, Pierson WE, McManus MS. The effects of inhaled nitric acid on pulmonary function in adolescent asthmatics (Abstract). *Am Rev Respir Dis* 137 (1988) 169.
- 72 Koenig JQ, Covert DS, Pierson WE. Effects of inhalation of acidic compounds on pulmonary function in allergic adolescent subjects. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 173-8.
- 73 Larson T, Frank R, Covert D, Holub D, Morgan M. The chemical neutralization of inhaled sulfuric acid aerosol. *Am J Ind Med* 1 (1980) 449-52.
- 74 Larson TV. The influence of chemical and physical forms of ambient air acids on airway doses. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 7-13.
- 75 Last JA. Effects of inhaled acids on lung biochemistry. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 115-9.
- 76 Last JA, Hyde DM, Guth DJ, Warren DL. Synergistic interaction of ozone and respirable aerosols on rat lungs. I. Importance of aerosol acidity. *Toxicology* 39 (1986) 247-57.
- 77 Leikauf G, Yeates DB, Wales KA, Spektor D, Albert RE, Lippmann M. Effects of sulfuric acid aerosol on respiratory mechanics and mucociliary particle clearance in healthy nonsmoking adults. *Am Ind Hyg Assoc J* 42 (1981) 273-82.

- 78 Leikauf GD, Spektor DM, Albert RE, Lippmann M. Dose-dependent effects of submicrometer sulfuric acid aerosol on particle clearance from ciliated human lung airways. *Am Ind Hyg Assoc J* 45 (1984) 285-92.
- 79 Linn WS, Avol EL, Shamoo DA, Whynot JD, Anderson KR, Hackney JD. Respiratory responses of exercising asthmatic volunteers exposed to sulfuric acid aerosol. *J Air Pollut Control Assoc* 36 (1986) 1323-8.
- 80 Linn WS, Avol EL, Anderson KR, Shamoo DA, Peng R-C, Hackney JD. Effect of droplet size on respiratory responses to inhaled sulfuric acid in normal and asthmatic volunteers. *Am Rev Respir Dis* 140 (1989) 161-6.
- 81 Lippmann M. Background on health effects of acid aerosols. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 3-6.
- 82 Lippmann M, Schlesinger RB, Leikauf G. Effects of sulfuric acid aerosol inhalations. *Am J Ind Med* 1 (1980) 375-81.
- 83 Lippmann M, Schlesinger RB, Leikauf G, Spektor D, Albert RE. Effects of sulphuric acid aerosols on respiratory tract airways. *Ann Occup Hyg* 26 (1982) 677-90.
- 84 Lippmann M, Gearhart JM, Schlesinger RB. Basis for a particle size-selective TLV for sulfuric acid aerosols. *Appl Ind Hyg* 2 (1987) 188-99.
- 85 Malcolm D, Paul E. Erosion of the teeth due to sulphuric acid in the battery industry. *Br J Ind Med* 18 (1961) 63-9.
- 86 Mazumdar S, Lerer T, Redmond CK. Long-term mortality study of steelworkers. IX. Mortality pattern among sheet and tin mill workers. *J Occup Med* 17 (1975) 751-5.
- 87 Murray FJ, Schwetz BA, Nitschike KD, Crawford AA, Quast JF, Staples RE. Embryotoxicity of inhaled sulfuric acid aerosol in mice and rabbits. *J Environ Sci Health C13* (1979) 251-66.
- 88 Musk AW, Peach S, Ryan G. Occupational asthma in a mineral analysis laboratory. *Br J Ind Med* 45 (1988) 381-6.
- 89 National Institute for Occupational Safety and Health. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to sulfuric acid. HEW Publication No. (NIOSH) 74-128. US Department of Health, Education, and Welfare, (1974) pp. 1-90.
- 90 National Institute for Occupational Safety and Health. Review and evaluation of recent literature. Occupational exposure to sulfuric acid. DHHS (NIOSH) Publication 82-104. US Department of Health and Human Services (1981) pp. 1-39.

- 91 National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH manual of analytical methods, third edition. Method 7903, acids, inorganic. US Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio (1984).
- 92 National Institute of Environmental Health Sciences. Proceedings from conference on health effects of acid precipitation, November 15-16, 1984, Research Triangle Park, North Carolina. *Environ Health Perspect* 63 (1985) 1-180.
- 93 National Institute of Environmental Health Sciences. Proceedings from symposium on the health effects of acid aerosols, October 19-21, 1987, Research Triangle Park, North Carolina. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 1-205.
- 94 National Research Council. Committee on Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants. Chlorine and hydrogen chloride. National Academy of Sciences, Washington, D.C. 1976.
- 95 Naumann BD, Schlesinger RB. Assessment of early alveolar particle clearance and macrophage function following an acute inhalation of sulfuric acid mist. *Experimental Lung Research* 11 (1986) 13-33.
- 96 Newhouse MT, Dolovich M, Obminski G, Wolff RK. Effect of TLV levels of SO₂ and H₂SO₄ on bronchial clearance in exercising man. *Arch Environ Health* 33 (1978) 24-32.
- 97 Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. 8. Chromium. *Arbete och Hälsa* 1979:33, 52 p. (in Norwegian, English summary).
- 98 Nordic Expert Group for Documentation of Occupational Exposure Limits. 41. Hydrogen fluoride. *Arbete och Hälsa* 1983:17, 57 p. (in Norwegian, English summary).
- 99 Ostro BD, Lipsett MJ, Wiener MB, Selner JC. Asthmatic responses to airborne acid aerosols. *Am J Publ Health* 81 (1991) 694-702.
- 100 Pattle RE, Burgess F, Cullumbine H. The effects of a cold environment and of ammonia on the toxicity of sulphuric acid mist to guinea-pigs. *J Pathol Bacteriol* 72 (1956) 219-232.
- 101 Redmond CK, Wieand HS, Rockette HE, Sass R, Weinberg G. Long-term mortality experience of steelworkers. U.S. Department of Health and Human Services, DHHS (NIOSH) Publication No. 81-120, Cincinnati, Ohio 1981.
- 102 Renke W, Winnicka A, Gracyk M. Estimation of occupational hazards of the employees of a phosphate fertilizers plant. *Bull Inst Mar Trop Med Gdynia* 38 (1987) 5-16.

- 103 Rudolf G, Gebhardt J, Heyder J, Schiller CF, Stahlhofen W. An empirical formula describing aerosol deposition in man for any particle size. *J Aerosol Sci* 17 (1986) 350-5.
- 104 Sackner MA, Ford D, Fernandez R, Ciplej J, Perez D, Kwoka M, Reinhart M, Michaelson ED, Schreck R, Wanner A. Effects of sulfuric acid aerosol on cardiopulmonary function of dogs, sheep, and humans. *Am Rev Respir Dis* 118 (1978) 497-510.
- 105 Samet JM, Utell MJ. The environment and the lung. Changing perspectives. *J Am Med Assoc* 266 (1991) 670-5.
- 106 Schlesinger RB. Functional assessment of rabbit alveolar macrophages following intermittent inhalation exposures to sulfuric acid mist. *Fundam Appl Toxicol* 8 (1987) 328-34.
- 107 Schlesinger RB. Factors affecting the response of lung clearance systems to acid aerosols: role of exposure concentration, exposure time, and relative acidity. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 121-6.
- 108 Schlesinger RB. Comparative toxicity of ambient air pollutants: some aspects related to lung defense. *Environ Health Perspect* 81 (1989) 123-8.
- 109 Schlesinger RB, Lippmann M, Albert RE. Effect of short-term exposures to sulfuric acid and ammonium sulfate aerosols upon bronchial airway function in the donkey. *Am Ind Hyg Assoc J* 39 (1978) 275-86.
- 110 Schlesinger RB, Halpern M, Albert RE, Lippmann M. Effect of chronic inhalation of sulfuric acid mist upon mucociliary clearance from the lungs of donkeys. *J Environ Pathol Toxicol* 2 (1979) 1351-67.
- 111 Schlesinger RB, Naumann BD, Chen LC. Physiological and histological alterations in the bronchial mucociliary clearance system of rabbits following intermittent oral or nasal inhalation of sulfuric acid mist. *J Toxicol Environ Health* 12 (1983) 441-65.
- 112 Schlesinger RB, Chen LC, Driscoll KE. Exposure-response relationship of bronchial mucociliary clearance in rabbits following acute inhalations of sulfuric acid mist. *Toxicol Letter* 22 (1984) 249-54.
- 113 Schlesinger RB, Driscoll KE, Vollmuth TA. Effect of repeated exposures to nitrogen dioxide and sulfuric acid mist alone or in combination on mucociliary clearance from the lungs of rabbits. *Environ Res* 44 (1987) 294-301.
- 114 Schlesinger RB, Chen LC, Finkelstein I, Zelikoff JT. Comparative potency of inhaled acidic sulfates: specification and the role of hydrogen ion. *Environ Res* 52 (1990) 210-24.

- 115 Schlesinger RB, Gunnison AF, Zelikoff JT. Modulation of pulmonary eicosanoid metabolism following exposure to sulfuric acid. *Fundam Appl Toxicol* 15 (1990) 151-62.
- 116 Schwartz LW, Zee YC, Tarkington BK, Moore PF, Osebold JW. Pulmonary responses to sulfuric-acid aerosols. In: Lee SD, Mudd JB, Eds. *Assessing Toxic Effects of Environmental Pollutants*. Ann Arbor Science Publishers Inc, Ann Arbor, Michigan (1980) pp. 173-86.
- 117 Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits. Criteria document for occupational exposure limit values for phosphoric acid. Prepared by Environmental Resources Ltd, London. SEG/CDO/7, Luxembourg (in press).
- 118 Sellakumar AR, Snyder CA, Solomon JJ, Albert RE. Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 81 (1985) 401-6.
- 119 Silbaugh SA, Mauderly JL. Effects of ozone and sulfuric acid aerosol on gas trapping in the guinea pig lung. *J Toxicol Environ Health* 18 (1986) 133-41.
- 120 Silbaugh SA, Mauderly JL, Macken CA. Effects of sulfuric acid and nitrogen dioxide on airway responsiveness of the guinea pig. *J Toxicol Environ Health* 8 (1981) 31-45.
- 121 Sim VM, Pattle RE. Effect of possible smog irritants on human subjects. *J Am Med Assoc* 165 (1957) 1908-13.
- 122 Soskolne CL, Zeighami EA, Hanis NM, Kupper LL, Herrmann N, Amsel J, Mausner JS, Stellman JM. Laryngeal cancer and occupational exposure to sulfuric acid. *Am J Epidemiol* 120 (1984) 358-69.
- 123 Soskolne CL, Pagano G, Cipollaro M, Beaumont JJ, Giordano GG. Epidemiologic and toxicologic evidence for chronic health effects and the underlying biologic mechanisms involved in sub-lethal exposures to acidic pollutants. *Arch Environ Health* 44 (1989) 180-91.
- 124 Spektor DM, Leikauf GD, Albert RE, Lippmann M. Effects of submicrometer sulfuric acid aerosols on mucociliary transport and respiratory mechanics in asymptomatic asthmatics. *Environ Res* 37 (1985) 174-91.
- 125 Spektor DM, Yen BM, Lippmann M. Effect of concentration and cumulative exposure of inhaled sulfuric acid on tracheobronchial particle clearance in healthy humans. *Environ Health Perspect* 79 (1989) 167-72.
- 126 Stacy RW, Seal E, Jr., House DE, Green J, Roger LJ, Raggio L. A survey of effects of gaseous and aerosol pollutants on pulmonary function of normal males. *Arch Environ Health* 38 (1983) 104-15.

- 127 Stavert DM, Archuleta DC, Behr MJ, Lehnert BE. Relative acute toxicities of hydrogen fluoride, hydrogen chloride, and hydrogen bromide in nose-breathing and pseudo-mouth-breathing rats. *Fundam Appl Toxicol* 16 (1991) 636-55.
- 128 Steenland K, Schnorr T, Beaumont J, Halperin W, Bloom T. Incidence of laryngeal cancer and exposure to acid mists. *Br J Ind Med* 45 (1988) 766-76.
- 129 Sundell L, Ljungkvist G, Hagberg S. Provtagning och analys av oorganiska syror i luft (Abstract, in Swedish). Proc. 40. Nordic Work Environment Meeting, Funen, Denmark 1991, p 190.
- 130 Thomas MD, Hendricks RH, Gunn FD, Critchlow J. Prolonged exposure of guinea pigs to sulfuric acid aerosol. *Arch Ind Health* 17 (1958) 70-80.
- 131 Toyama T, Kondoh H, Nakamura K. Pulmonary peak flow response to acid aerosols and bronchodilator in industrial workers (in Japanese, English abstract). *Jap J Ind Health* 4 (1962) 15-23.
- 132 Treitman RD, Burgess WA, Gold A. Air contaminants encountered by firefighters. *Am Ind Hyg Assoc J* 41 (1980) 796-802.
- 133 Treon JF, Dutra FR, Cappel J, Sigmon H, Younker W. Toxicity of sulfuric acid mist. *Arch Ind Hyg Occup Med* 2 (1950) 716-34.
- 134 Utell MJ. Effects of inhaled acid aerosols on lung mechanics: an analysis of human exposure studies. *Environ Health Perspect* 63 (1985) 39-44.
- 135 Utell MJ, Morrow PE, Speers DM, Darling J, Hyde RW. Airway responses to sulfate and sulfuric acid aerosols in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 128 (1983) 444-50.
- 136 Utell MJ, Morrow PE, Hyde RW. Latent development of airway hyperreactivity in human subjects after sulfuric acid aerosol exposure. *J Aerosol Sci* 14 (1983) 202-5.
- 137 Utell MJ, Morrow PE, Hyde RW. Airway reactivity to sulfate and sulfuric acid aerosols in normal and asthmatic subjects. *J Air Pollut Control Assoc* 34 (1984) 931-5.
- 138 Utell MJ, Morrow PE, Mariglio JA, Bauer MA, Speers DM, Gibb FR, Hyde RW. Exercise, age, and route of inhalation influence airway responses to sulfuric acid aerosols in asthmatic subjects (Abstract). *Am Rev Respir Dis* 129 (1984) A145.
- 139 Utell MJ, Mariglio JA, Morrow PE, Gibb FR, Speers DM. Effects of inhaled acid aerosols on respiratory function: the role of endogenous ammonia. *J Aerosol Med* 2 (1989) 141-7.

- 140 Utidjian HMD. I. Recommendations for a sulfuric acid standard. J Occup Med 17 (1975) 725-9.
- 141 Vyskočilová D, Šindelka Z, Zapletal L. Observation of general health of workers in the production of phosphoric acid (in Czech, English summary). Pracov Léč 35 (1983) 76-8.
- 142 Williams MK. Sickness absence and ventilatory capacity of workers exposed to sulphuric acid mist. Br J Ind Med 27 (1970) 61-6.
- 143 Wolff RK. Effects of airborne pollutants on mucociliary clearance. Environ Health Perspect 66 (1986) 223-37.
- 144 Wolff RK, Silbaugh SA, Brownstein DG, Carpenter RL, Mauderly JL. Toxicity of 0.4- and 0.8- μ m sulfuric acid aerosols in the guinea pig. J Toxicol Environ Health 5 (1979) 1037-47.
- 145 Wong KL, Alarie Y. A method for repeated evaluation of pulmonary performance in unanesthetized, unrestrained guinea pigs and its application to detect effects of sulfuric acid mist inhalation. Toxicol Appl Pharmacol 63 (1982) 72-90.
- 146 Zura KD, Grant WF. The role of the hydronium ion in the induction of chromosomal aberrations by weak acid solutions. Mutat Res 84 (1981) 349-64.

Inlämnat för publicering 1992-08-06

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av svavelsyra i luft.

Land	mg/m ³	ppm	Anm.	År	Ref.
Danmark	1	-		1988	1
Finland	1	-	8 tim	1988	2
	3	-	15 min		
Island	1	-		1978	3
Nederländerna	1	-		1989	4
Norge	1	-		1989	5
Sverige	1	-	NGV	1990	6
	3	-	KTV		
USA (ACGIH)	1	-		1990-1991	7
(NIOSH)	1	-		1989	8

KTV = korttidsvärde
NGV = nivågränsvärde

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av saltsyra i luft.

Land	mg/m ³	ppm	Anm.	År	Ref.
Danmark	7	5		1988	1
Finland	7	5	15 min	1988	2
Island	7	5		1978	3
Nederländerna	7	5	TGV	1989	4
Norge	7	5		1989	5
Sverige	8	5	TGV	1990	6
USA (ACGIH)	7,5	5	TGV	1990-1991	7
(NIOSH)	7	5	TGV	1989	8

TGV = takgränsvärde

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av salpetersyra i luft.

Land	mg/m ³	ppm	Anm.	År	Ref.
Danmark	5	2		1988	1
Finland	-	-		1988	2
Island	5	2		1978	3
Nederländerna	5	2		1989	4
Norge	5	2		1989	5
Sverige	5	2	NGV	1990	6
	13	5	KTV		
USA (ACGIH)	5,2	2		1990-1991	7
(NIOSH)	5	2		1989	8
	10	4	KTV		

KTV = kortidsvärde
NGV = nivågränsvärde

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av fosforsyra i luft.

Land	mg/m ³	ppm	Anm.	År	Ref.
Danmark	1	-		1988	1
Finland	1	-	8 tim	1988	2
	3	-	15 min		
Island	1	-		1978	3
Nederländerna	1	-		1989	4
Norge	1	-		1989	5
Sverige	1	-	NGV	1990	6
	3	-	KTV		
USA (ACGIH)	1	-		1990-1991	7
(NIOSH)	1	-		1989	8

KTV = kortidsvärde
NGV = nivågränsvärde

Referenser till Appendix 1

1. Gränsvärder 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 eitrefni og haettuleg efni i andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggisefirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
4. De nationale MAC-lijst 1989. Arbeidsinspectie P 145, Voorburg. ISSN 0166-8935.
5. Administrative normer for forurensinger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. 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.